

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

“RELACIÓ ENTRE LA DISPONIBILITAT DE TRACTAMENTS
BIOLÒGICS I LA NECESSITAT I COMPLICACIONS DE LA
CIRURGIA EN LA MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL”

AUTORA: MONTSERRAT GUASCH MARCÉ

DIRECTOR: EUGENI DOMÈNECH MORRAL

TUTOR: ROBERTO MUGA BUSTAMANTE

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2020

Als meus pares, per tot i per tant.

“L'essencial és invisible als ulls”

AUTORITZACIÓ DEL DIRECTOR DE LA TESI

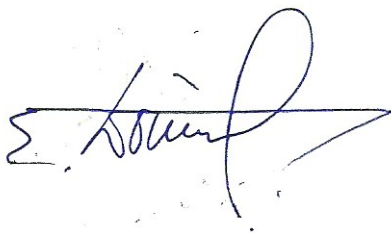
EL DR. EUGENI DOMÈNECH I MORRAL, INVESTIGADOR SÈNIOR DE L'INSTITUT DE RECERCA EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL (IGTP) DE BADALONA I PROFESSOR ASSOCIAT DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA,

CERTIFICA QUE:

La TESI DOCTORAL que porta per títol: **“Relació entre la disponibilitat de tractaments biològics i la necessitat i complicacions de la cirurgia en la malaltia inflamatòria intestinal”**, presentada per la doctoranda Montserrat Guasch Marcé a fi d’optar al grau de Doctora en Medicina, ha estat realitzada sota la meua direcció.

Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per a ser avaluada i jutjada pel tribunal corresponent.

I per a que així consti a tots els efectes oportuns, signo la present a Badalona, a 1 de Setembre del 2020.



Dr. Eugeni Domènech i Morral

AUTORITZACIÓ DEL TUTOR DE LA TESI

EL DR. ROBERTO MUGA BUSTAMANTE, PROFESSOR TITULAR DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA,

CERTIFICA QUE:

La TESI DOCTORAL que porta per títol: **“Relació entre la disponibilitat de tractaments biològics i la necessitat i complicacions de la cirurgia en la malaltia inflamatòria intestinal”**, presentada per la doctoranda Montserrat Guasch Marcé a fi d’optar al grau de Doctora en Medicina, ha estat realitzada sota la meva tutorització.

Un cop finalitzada, autoritzo la seva presentació per a ser avaluada i jutjada pel tribunal corresponent.

I per a que així consti a tots els efectes oportuns, signo la present a Badalona, a 1 de Setembre del 2020.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Roberto Muga Bustamante', with a stylized, cursive script.

Dr. Roberto Muga Bustamante

AGRAÏMENTS

Han sigut molts esforços fets per arribar fins aquí i molts agraïments els que necessito dir. Per començar no parteixo d'un camí gaire fet, d'uns referents establerts ni d'unes dinàmiques apreses per imitació. Vinc d'una família humil, d'un entorn molt rural (concretament, de la Bisbal del Penedès), d'un ambient molt diferent al que estic ara, però sempre i sense poder-ho justificar del tot, amb uns objectius molt clars. De petita, la meva il·lusió era fer Medicina, ser cirurgiana i si es podia, tenir la tesi doctoral. Ho tenia claríssim. Vaig anar fent pas per pas, el que tocava i quan tocava. Començar tot el camí hauria sigut impossible sense ells, sense els meus pares i el meu germà gran, que s'hi han deixat la pell, en esforç i en amor, perquè jo i tot plegat, tirés endavant.

Els amics, els de la infància (la Maria, la Maria cosina, l'Eli, la Marta i el Jordi), els de la universitat (el Lluís, el Jordi, la Laia i la Raquel) i la que vaig conèixer en un dels moments més durs de la meua vida, quan vaig haver de marxar de casa per seguir els passos marcats (la Gemma), m'han mantingut amb el cap clar i els peus a terra, animant-me inesgotablement, amb tota l'energia positiva possible i celebrant cada pas assolit.

Després va venir una altra etapa, la residència de cirurgia. L'objectiu era fer cirurgia general a Catalunya. La primera part la vaig aconseguir, la segona, no. Vaig haver de fer maletes i començar una nova vida a Osca. Els que ja eren al meu costat, s'hi van quedar, tots, no en va faltar cap, i durant 5 anys, sense gairebé veure'ns. Va ser molt dur, però, al mateix temps, una sort marxar cap allà, ja que em va permetre conèixer a dues persones imprescindibles per mi.

Una és una de les persones més especials de la meua vida, en Joan, adjunt del Servei de Cirurgia de l'Hospital San Jorge. "Sigues tu mateixa i creu en tu, Montse". Em diu això sense cansar-se de repetir-m'ho, ajudant-me a créixer com a cirurgiana i com a persona al seu costat, i en resum, estimant-me com ningú ho ha fet mai. Per això i moltes coses més, vull seguir caminant junts.

I l'Eugeni, sense ell no hauria pogut escriure aquesta tesi ni fer molts estudis i projectes. "Guasch, espavila, que vals molt, però t'hi has d'esforçar", em deia i em diu. Des del minut zero va creure en mi, sense res a canvi, sempre accessible i fent-m'ho tot fàcil. Espero que després d'aquesta experiència, no deixem de treballar plegats. Tanmateix agrair la col·laboració del Servei de Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol, amb especial menció de la meua companya i amiga Ari Clos.

Després d'acabar la residència, vaig poder tornar a Catalunya. Va ser una sort i un privilegi que el Servei de Cirurgia del Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat em rebés amb els braços oberts, creguessin en mi, i des del primer dia i fins avui, m'hagin fet sentir una més de la família.

A tots vosaltres moltes gràcies.

I a tu, Pinyó, també.

LLISTAT D'ABREVIACIONS

- ADN: àcid desoxiribonucleic
- aOR: odds ratio ajustada
- ARN: àcid ribonucleic
- Anti-TNF: anti-factor de necrosi tumoral
- CatSalut: sistema sanitari públic català
- CIP: codi d'identificació personal
- CMBD: conjunt mínim bàsic de dades
- CU: colitis ulcerosa
- DOGC: diari oficial de la Generalitat de Catalunya
- ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*
- ENEIDA: *estudio nacional en enfermedad inflamatoria intestinal sobre determinantes genéticos y ambientales*
- EUA: Estats Units d'Amèrica
- GETECCU: *grupo español de trabajo en enfermedad de crohn y colitis ulcerosa*
- GMA: grups de morbiditat ajustada
- IC: interval de confiança
- ICD-9-CM: *international classification of diseases, 9th revision, clinical modification*
- IDESCAT: institut d'estadística de Catalunya
- IMS: immunosupressors
- INE: *instituto nacional de estadística*
- ISS: immunosupressors selectius
- MC: malaltia de Crohn
- MHDA: medicació hospitalària de dispensació ambulatoria
- MICI: malaltia inflamàtoria intestinal de còlon indeterminada
- MII: malaltia inflamàtoria intestinal
- ns: no significatiu
- OR: odds ratio
- SCVS: sistema català de vigilància sanitària
- SPSS: *statistical package for the social sciences*
- STROBE: *strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*
- X2: chi-quadrat

ÍNDEX

RESUM	pàg. 19
SUMMARY	pàg. 21
1. INTRODUCCIÓ	pàg. 23
1.1. Concepte de la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 23
1.2. Epidemiologia de la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 24
1.3. Fenotips, manifestació clínica i història natural de la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 25
1.3.1. Malaltia de Crohn	
1.3.2. Colitis ulcerosa	
1.4. Histologia i endoscòpia de la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 31
1.5. Tractament farmacològic de la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 32
1.5.1. Antiinflamatoris i glucocorticoides	
1.5.2. Immunosupressors	
1.5.3. Biològics	
1.5.4. Estratègies terapèutiques	
1.6. Cirurgia en la malaltia inflamatòria intestinal	pàg. 38
1.6.1. Consideracions preoperatòries	
1.6.2. Cirurgia en la colitis ulcerosa i indicacions	
1.6.3. Cirurgia en la malaltia de Crohn i indicacions	
1.6.4. Cirurgia urgent en la malaltia inflamatòria intestinal	
1.6.5. Tècniques quirúrgiques en la malaltia inflamatòria intestinal amb afectació còlica	
1.6.6. Tècniques quirúrgiques en malaltia de Crohn	
1.6.7. Cirurgia oberta o cirurgia laparoscòpica	
1.6.8. Complicacions postoperatòries i morbiditat	
1.6.9. Resultats funcionals i qualitat de vida postoperatoris	
1.6.10. Mortalitat postquirúrgica	
2. HIPÒTESI	pàg. 51
2.1. Justificació i motivació de l'estudi	pàg. 51
2.2. Hipòtesis de la tesi	pàg. 52

3. OBJECTIUS	pàg. 53
3.1.Objectiu principal	pàg. 53
3.2.Objectius secundaris	pàg. 53
4. METODOLOGIA	pàg. 55
4.1.Material i mètodes: Estudi 1	pàg. 55
4.1.1. Disseny de l'estudi	
4.1.2. Font de dades	
4.1.3. Població a estudi	
4.1.4. Objectius i definicions	
4.1.5. Anàlisi estadística	
4.1.6. Aspectes ètics	
4.2.Material i mètodes: Estudi 2	pàg. 61
4.2.1. Disseny de l'estudi	
4.2.2. Font de dades	
4.2.3. Població a estudi	
4.2.4. Objectius i definicions	
4.2.5. Anàlisi estadística	
4.2.6. Aspectes ètics	
5. RESULTATS	pàg. 67
5.1.Resultats de l'estudi 1	pàg. 67
5.1.1. Característiques i definició de les cohorts de l'estudi	
5.1.1.1. Cohorts de pacients amb malaltia de Crohn	
5.1.1.2. Cohorts de pacients amb colitis ulcerosa	
5.1.2. Ús d'immunosupressors i agents anti-TNF	
5.1.2.1. Malaltia de Crohn	
5.1.2.2. Colitis ulcerosa	
5.1.3. Resecció intestinal en la malaltia de Crohn	
5.1.3.1. Exposició prèvia a immunosupressors a la cirurgia	
5.1.3.2. Factors associats a cirurgia precoç en la malaltia de Crohn	
5.1.4. Colectomies en la colitis ulcerosa	
5.1.4.1. Exposició prèvia a immunosupressors a la colectomia	
5.1.4.2. Factors associats a colectomia precoç en la colitis ulcerosa	

5.2. Resultats de l'estudi 2	pàg. 76
5.2.1. Característiques demogràfiques i prevalença de la malaltia inflammatòria intestinal a Catalunya 2007-2016	
5.2.2. Intervencions quirúrgiques per malaltia inflammatòria intestinal realitzades a Catalunya en el període 2007-2016	
5.2.3. Mortalitat postoperatòria en la malaltia inflammatòria intestinal a Catalunya	
6. DISCUSSIÓ	pàg. 87
7. CONCLUSIONS	pàg. 101
8. LÍNIES DE FUTUR	pàg. 103
9. BIBLIOGRAFIA	pàg. 105
10. ANNEXES	pàg. 127
10.1. Taula suplementària 1: Codis ICD-9 de les malalties inflammatòries intestinals i morbiditats incloses en l'estudi 2	pàg. 127
10.2. Taula Suplementària 2: Codis ICD-9 dels procediments quirúrgics inclosos en l'estudi 2	pàg. 128
10.3. Comunicacions a congressos nacionals i internacionals derivades de la present Tesi Doctoral	pàg. 130
10.4. Publicacions derivades de la present Tesi Doctoral	pàg. 137

RESUM

Introducció: Els fàrmacs anti-TNF (i tot el que la seva disponibilitat comporta) podrien canviar la història natural de la malaltia inflamatòria intestinal (MII), modificant conseqüentment la necessitat de tractament quirúrgic, demorant-la o canviant-ne la morbi-mortalitat postoperatòria.

Objectius: Avaluar els canvis sobre la necessitat de cirurgia en relació a la disponibilitat d'anti-TNF en les MII i valorar la mortalitat postquirúrgica associada a la MII en l'era dels biològics i quins factors s'hi associen, en el nostre àmbit geogràfic.

Mètodes: Es realitzen dos estudis, retrospectius. El primer a partir de dues cohorts pre- i post-aprovació dels fàrmacs anti-TNF identificades a partir del registre estatal ENEIDA, de base hospitalària, per a valorar els canvis en les taxes de cirurgia. El segon, de disseny poblacional a partir de dades del Sistema Català de la Salut, amb una cohort de pacients intervinguts per MII durant la darrera dècada, per avaluar la taxa de mortalitat postoperatòria i els factors que s'hi associen.

Resultats: En el primer estudi s'hi inclouen un total de 7.370 pacients amb malaltia de Crohn (MC) i 8.069 amb colitis ulcerosa (CU). Els immunosupressors (IMS) s'usen més precoçment i freqüent en l'era post-biològics. La probabilitat acumulada de cirurgia es redueix en la MC en l'era dels biològics (en les cohorts pre i post resultaren del 16% i 11% a l'any i del 29% i 19% als 5 anys del diagnòstic, respectivament; $P < 0,0001$), però no en la CU (en les cohorts pre i post són del 3% i 2% a l'any, i del 6% i 5% als 5 anys; $P = 0,2$). Els factors associats a una major probabilitat de requerir cirurgia són l'afectació ileal, l'edat i el tabaquisme en la MC i l'afectació extensa en la CU, mentre que els centres d'alt volum de cirurgies i l'ús d'IMS s'associen a una menor probabilitat.

El segon estudi inclou 1.660 pacients intervinguts per MC i 738 per CU. La probabilitat acumulada de mortalitat intrahospitalària i als 30 dies en les cirurgies per MC és del 2,1% i 2,5%, i per CU del 5,4 i 6,4%, respectivament. L'edat avançada i les comorbiditats són factors de risc associats a una major mortalitat.

Conclusions: La disponibilitat d'anti-TNF s'ha associat a una reducció de cirurgies en la MC, però no en la CU. Aquest canvi sembla obeir a una introducció més precoç i freqüent dels IMS convencionals més que a l'ús dels anti-TNF. La mortalitat postoperatòria en MII en l'era dels biològics s'associa a l'edat i a les comorbiditats, però no al volum de cirurgies per centre.

SUMMARY

Introduction: Anti-TNF drugs (and its availability entails) may be changing the natural history of inflammatory bowel disease (IBD), consequently modifying the need for surgical treatment, delaying it or changing its postoperative morbidity and mortality.

Aims: To evaluate the changes in the need of surgery in relation to the availability of anti-TNF in IBD, and assess the postoperative mortality associated with IBD in the biologics era and what factors are associated with it, in the our geographical area.

Methods: Two retrospective studies have been performed. The first has been based in two cohorts pre- and post- licensing of anti-TNF drugs identified from the hospital-based ENEIDA state registry, to assess the changes in surgical rates. The second study, population-based design about data from de Catalan Healthy System, with a cohort of IBD patients that have been operated during the last decade, to evaluate the postoperative mortality rate and its associated factors.

Results: The first study included a total of 7.370 patients with Crohn's disease (CD) and 8.069 with Ulcerative Colitis (UC) were included. Immunosuppressants (IMS) are used earlier and more frequently in the biological era. The cumulative probability of surgery is reduced in MC in the biological era (in cohorts pre and post they were 16% and 11% at first year and 29% and 19% at 5 years of diagnosis, respectively; $P < 0.0001$), but not in CU (in cohorts pre and post they are 3% and 2% per year, and 6% and 5% at 5 years; $P = 0.2$). Factors associated with higher probability to requiring surgery are ileal involvement, age and smoking in CD and extensive colitis in UC, whereas that high volume surgery centers and use of IMS are associated with a lower probability.

The second study included 1.660 patients operated on for CD and 738 for UC. The cumulative probability of in-hospital and 30-day mortality is 2.1% and 2.5%, and for UC is 5.4 and 6.4%, respectively. Older age and morbidities are risk factors associated with higher mortality.

Conclusions: The availability of anti-TNF has been associated with a reduction in surgeries in CD, but not in CU. This change seems to be due to a earlier and more frequent introduction of conventional IMS than to the use of anti-TNF. Postoperative mortality in IBD in biologics era is associated with age and morbidities but not with volume of surgeries per center.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Concepte de la malaltia inflammatòria intestinal

La malaltia inflammatòria intestinal (MII) és una entitat que es caracteritza per un procés inflamatori crònic del tracte gastrointestinal, d'etiologia encara desconeguda i amb evolució imprevisible, que va alternant brots o episodis de símptomes derivats de l'activitat inflammatòria a la paret intestinal amb períodes asimptomàtics (1,2).

Fenotípicament, la MII es classifica en dues formes principals que són la malaltia de Crohn (MC) i la colitis ulcerosa (CU). Fins un 10-15% de casos no es poden diferenciar, constituint el que es denomina la malaltia inflammatòria de còlon indiferenciada o indeterminada (MICI) (3,4).

La patogènia, tot i que desconeguda, es relaciona amb una resposta immunitària exagerada probablement dirigida contra la flora intestinal en individus genèticament predisposats i exposats a determinats factors ambientals, causant lesions fins i tot irreversibles òrgan-específiques i sistèmiques (3).

L'existència de MII en familiars de primer o segon grau és un dels factors de risc descrits més rellevants (5). De fet, la hipòtesi més acceptada actualment proposa que la MII es desenvolupa en individus genèticament predisposats (s'han descrit més de 200 *loci* genètics relacionats amb una major susceptibilitat a desenvolupar MII) (6) que, sota factors precipitants determinats faciliten la pèrdua de la tolerància immunològica a la microbiota intestinal que ja era o es transforma en disbiòtica (és a dir, amb alteració de la quantitat d'algunes bacteries intestinals i una menor biodiversitat d'aquestes) (7), de forma que es genera una resposta inflammatòria exagerada i auto-perpetuada contra la microbiota, causant lesions inflammatòries a la mucosa intestinal (3,5). Entre aquests factors precipitants s'hi troben el tabac (8), fàrmacs com els anticonceptius orals o l'ús d'antibiòtics a la infància, o alguns hàbits propis de l'estil de vida occidental (5).

Molt probablement, la interacció entre tots aquests determinants genètics i ambientals sigui la clau del desenvolupament d'una MII (5).

1.2. Epidemiologia de la malaltia inflammatòria intestinal

Des d'un punt de vista epidemiològic, la presentació clínica de la MII és més freqüent en l'adolescència o en fases primerenques de l'edat adulta, afectant quasi per igual a ambdós sexes en el cas de la MC i lleugerament més en el sexe masculí en la CU (9). Per altra banda, la seva incidència s'incrementa quan més es desenvolupa o "s'occidentalitza" una societat o àrea geogràfica (5,10,11), probablement en relació a l'etiologia multifactorial (12) i paral·lelament a l'increment de les malalties al·lèrgiques i immunològiques (5).

Aquesta és la raó per la qual la MII és més freqüent en països desenvolupats (especialment al nord d'Amèrica i l'oest d'Europa), i presenta una incidència ascendent en països emergents com els de l'Europa de l'est, algunes zones de Sud-Amèrica o Àsia (5,11). Les incidències més elevades publicades recentment són per la CU a Islàndia (assolint 24,3 casos nous per 100.000 habitants i any) i per la MC, al Canadà (amb 20,2 casos nous per 100.000 habitants i any) (11). Tanmateix, en l'última dècada s'observa una certa estabilitat de la prevalença de les MII en els països desenvolupats, ja que són malalties cròniques amb mortalitat equiparable a la de la població general (5,9).

Globalment, s'estima que hi ha 2,4 milions de pacients amb MII a Europa (11). En l'estudi realitzat per la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) juntament amb el Comitè d'Epidemiologia Europeu, s'observaren diferències en la incidència de les MII entre l'oest i l'est d'Europa, sent del 9,8 i del 4,6 nous casos per 100.000 habitants i any en CU i 6,3 i 3,3 nous casos per 100.000 habitants i any en MC, respectivament (dades de l'any 2010) (10).

A Espanya, la incidència es situa al voltant de 3,2-9,1 nous casos per 100.000 habitants i any per la CU i 1,6-7,9 nous casos per 100.000 habitants i any per la MC (10), xifres similars a la resta de països de l'oest d'Europa (9,10). En el darrer i més complet estudi prospectiu d'incidència realitzat a l'estat espanyol l'any 2018, la incidència anual fou de 16 casos de MII per 100.000 habitants, dels quals 8 eren casos de CU, 7,5 casos de MC i 0,5 de MICI (13).

A nivell de Catalunya, un estudi poblacional retrospectiu refereix que la incidència entre els anys 2011 i 2016 fou de 36,3 casos nous per 100.000 habitants i any per la MII: 21,6 casos per 100.000 habitants i any en CU i de 14,7 casos per 100.000 habitants i any en MC (14). Per tant, sembla que

en la península ibèrica també hi ha un gradient nord-sud d'incidència de la malaltia, tot i presentar una tendència a l'alça de forma global (9,11).

1.3. Fenotips, manifestació clínica i història natural de la malaltia inflamatòria intestinal

La MII es manifesta de diferents formes, sent la clínica sovint inespecífica i heterogènia; per això, al realitzar el diagnòstic s'han de tenir en compte un conjunt de dades, tant clíniques (signes i símptomes) com morfològiques (endoscòpiques, radiològiques) i histològiques (1,2).

Pel que fa a la clínica, ambdues malalties presenten característiques comuns. De fet, no existeix cap símptoma que sigui patognomònic (1,2).

El símptoma més freqüent és la diarrea crònica, és a dir, un canvi en l'hàbit intestinal traduït en un augment del nombre de deposicions i una disminució de la seva consistència, durant més de 4 o 6 setmanes (15,16). El segon símptoma més habitual és el dolor abdominal, tot i que varia lleugerament entre les dues malalties, ja que en el cas de MC, és més constant, generalment a nivell de fosa ilíaca dreta i sol empitjorar amb la ingesta; en canvi en la CU, el dolor és tipus còlic, se sol localitzar a hemiabdomen esquerre i millora després de realitzar deposicions (15,16).

En la MC s'ha descrit com la "triada clínica clàssica" la conjunció de: diarrea, dolor abdominal i pèrdua de pes (15). Les rectorràgies i l'emissió de moc en femtes, és més típic de la CU, ja que sol suggerir afectació del còlon distal o del recte, però també es pot observar en malalts de Crohn amb afectació còlica (1,15,16).

També es poden presentar símptomes i signes sistèmics com el malestar general, la fatiga, la febre i l'anorèxia, entre d'altres, però generalment apareixen en el context d'un brot d'activitat de la malaltia (15,16).

Tant en la CU com en la MC existeixen una sèrie de manifestacions extraintestinals, sent les reumatològiques, les dermatològiques i les oculars les més freqüents, que sembla que són conseqüència d'una certa predisposició genètica i afectació del sistema immunològic lligats amb els que també poden desenvolupar la MII (17). De fet, més del 50% dels pacients en presenten i la

probabilitat de patir-ne, creix paral·lelament amb el temps d'evolució de la malaltia (17). Algunes tenen relació amb l'activitat de la malaltia, però d'altres no hi van lligades (17).

La simptomatologia també pot variar segons l'edat d'inici de la malaltia, sobretot en edat pediàtrica i en edat avançada (18,19). Per exemple, en la CU, el dolor abdominal és més freqüent en nens, els quals presenten episodis inicials de la malaltia amb afectació més extensa i més greu (18), però arribar al diagnòstic és difícil ja que la CU és menys freqüent en nens i d'entrada el nivell de sospita és baix (20). Un aspecte exclusiu de les formes d'inici en l'edat pediàtrica és el retard en el creixement, podent ser l'únic signe de MII o presentar-se abans de qualsevol manifestació clínica intestinal (18). La MC no presenta una evolució significativament diferent respecte els adults (21). D'altra banda, la MC d'inici en edat avançada presenta menys habitualment un patró penetrant, juntament amb un curs més lent i menys agressiu de la malaltia, però l'episodi inicial sol ser més greu, requerint més freqüentment hospitalitzacions i cirurgies (22). En els adults d'edat avançada, a més, l'existència de comorbiditats i polifarmàcia, dificulta el maneig d'aquests pacients, sent molt més difícil establir una estratègia terapèutica (19).

Davant tota aquesta possible simptomatologia, el caràcter crònic de la MII i l'evolució a brots amb més o menys gravetat clínica, és fàcil entendre com aquestes malalties repercuteixen significativament en la qualitat de vida dels pacients, especialment en el cas de MC (23–25). Els factors que tenen més influència en una pitjor percepció de qualitat de vida són el tabaquisme, el sexe femení, l'estrès, l'existència de patologia psiquiàtrica associada, l'entorn social, afectació perianal i la intensitat d'activitat inflamatòria de la malaltia (24).

Com s'ha esmentat prèviament, establir el diagnòstic d'aquestes malalties pot resultar complex i a vegades, durant el seguiment, s'ha de canviar el diagnòstic de CU a MC o a la inversa (9,26). En un recent estudi coreà de base hospitalària, es descriu una taxa de canvi de diagnòstic de CU a MC del 1,7% i una taxa global de canvi de diagnòstic del 13,8%, tot i els avenços en tècniques diagnòstiques dels darrers anys (26).

Pel que fa a risc de patir càncer colorectal en la MII és més elevat que en la població general, sobretot en la CU (23,27). La probabilitat acumulada de neoplàsia colorectal en CU als 10 i 20 anys és del 0,4-0,6% i del 1,1-5,4%, respectivament (23). El risc de patir càncer colorectal en la CU augmenta segons l'afectació del còlon (sobretot en cas de pancolitis o també si hi ha afectació del

còlon esquerre), el temps d'evolució, l'edat al diagnòstic (els joves tenen major risc) i el sexe (masculí) (23). En la MC, va lligat al patró estenosant amb afectació extensa del còlon (1).

El càncer colorectal va lligat a canvis displàsics que es poden desenvolupar a la mucosa del còlon, motiu pel qual s'han desenvolupat programes de cribratge per reduir la morbiditat i mortalitat associada a aquest tipus de càncer en pacients amb CU (2). Es recomanen endoscòpies amb biòpsies seriades a partir dels 8 anys després de l'inici dels símptomes per reavaluar l'extensió de la malaltia i vigilar l'aparició de displàsies en la CU (2). El control es fa anualment, cada 3 anys o cada 5 anys en funció dels factors de risc associats (2). En la MC es recomana fer ileocolonoscòpies de control sobretot en cas d'afectació extensa del còlon i estenosis d'ili distal o del còlon, però el protocol no està tan establert com en el cas de la CU, per l'habitual afectació intestinal segmentaria, la presència d'estenosis i l'elevada prevalença de reseccions segmentàries (1).

Globalment, no hi ha un increment en la mortalitat en pacients afectes de CU respecte a la població general (9,28), però en alguns estudis s'observa que en la MC la mortalitat és lleugerament més elevada (*ratio* de mortalitat estandarditzada de 1,31; IC 95% 1,07–1,60), relacionant-se amb la major prevalença de tabaquisme, les complicacions postoperatòries i de la pròpia malaltia (9,29). En la CU, els principals factors relacionats amb major mortalitat són l'edat avançada i l'afectació extensa (més enllà del còlon esquerre i del recte) degut a complicacions postoperatòries i comorbiditats (28).

1.3.1. Malaltia de Crohn

El primer cas publicat sobre aquesta malaltia va ser al segle XVII pel metge italià Giovanni B. Morgagni (30). Més endavant, a principis del segle XX, els cirurgians Albert Berg i Antoni Leśniowski, van publicar-ne més casos (31,32). L'any 1932 un gastroenteròleg de l'hospital Mount Sinai de Nova York, el doctor Burrill B. Crohn, amb l'ajuda de dos companys cirurgians (doctors Ginzburg i Oppenheimer), deixebles del doctor Berg, van publicar un article sobre la malaltia, definint-la més específicament, motiu que explica la denominació actual de la malaltia (30,32).

La classificació de Montreal, establerta al congrés mundial de Gastroenterologia de l'any 2005 en base a una revisió de la classificació de Viena de la MC (1998), segueix sent la més utilitzada (33).

Permet descriure el fenotip de malaltia segons l'edat al diagnòstic (A = *age*), el patró evolutiu (B = *behaviour*) i la localització (L = *location*) (33).

Taula 1. Classificació de Montreal de la malaltia de Crohn.

Variable	Grau	Equivalència
A (edat)	1	≤ 16 anys
	2	17 – 40 anys
	3	≥ 40 anys
B (patró)	1	Inflamatori
	2	Estenosant
	3	Fistulitzant o penetrant
	p	Perianal
L (localització)	1	Ileal
	2	Còlica
	3	Ileocòlica
	4	Tracte gastrointestinal superior

La MC pot afectar qualsevol tram del tracte digestiu de la boca a l'anús i ho fa de forma discontinua, segmentària i transmural (16,34). Pel que fa la localització anatòmica de les lesions, la més freqüent és l'ili distal (gairebé el 40% dels casos) i la que menys, és el tracte gastrointestinal superior (en un 5% dels pacients) (35). De fet, l'afectació del tram gastrointestinal superior té la peculiaritat de ser considerada com "additiva", ja que normalment es presenta de forma concomitant amb alguna de les altres tres localitzacions (33).

La localització no sol canviar durant l'evolució de la malaltia; només varia en un 16% dels casos en els primers 10 anys de seguiment, habitualment a una forma mixta L3 (35). La localització inicial de les lesions és el principal factor associat amb el tipus de complicació potencialment desenvolupada (16,36,37), ja que els pacients amb afectació ileal tenen una major probabilitat de requerir de cirurgia, mentre que els que tenen una localització còlica o extensa, solen presentar una activitat inflamatòria de la malaltia més greu (37–39).

De forma global, la història natural de la malaltia és molt heterogènia i variable en el temps. Inicialment, el 80% de pacients presenten un patró inflamatori, però amb el temps solen desenvolupar un patró penetrant o estenosant (50–70%) (40–42). Un cop s'estableix qualsevol dels dos patrons (estenasant o penetrant), aquest sol mantenir-se constant al llarg del temps (35). Tot i que no ha estat adequadament avaluat, sembla que només una proporció limitada de pacients (10-15%) passaran d'un patró estenosant a un penetrant, sent molt infreqüent a l'inversa (35,42). Tot i que aquest és el principal argument per a la classificació fenotípica de Montreal, és cert que en alguns pacients pot donar-se un patró mixt, en el qual s'observen concomitantment lesions dels dos tipus, penetrants i estenosants (9,33).

L'afectació perianal, és a dir, el conjunt de signes i símptomes a nivell anorectal i perianal, coexistents o no amb l'afectació intestinal, és habitual en la MC (25-80%) (43), podent constituir la primera manifestació de la malaltia (5-9%) (44). Les lesions poden ser des de petites úlceres a fístules perianals múltiples i complexes, generant dolor i supuració persistent, amb la conseqüent afectació de la qualitat de vida (45,46). De fet, es considera la manifestació més incapacitant i amb major afectació de la qualitat de vida (24,45). Per aquest motiu, i donat que la seva presència no és excloent dels altres patrons descrits, està inclosa com una forma addicional de conducta a la MC a classificació de Montreal (33).

La malaltia perianal és un factor de mal pronòstic, juntament amb l'edat jove al diagnòstic i la localització ileocòlica de malaltia (38) i s'associa a uns requeriments majors de tractaments immunosupressors (37).

1.3.2. *Colitis ulcerosa*

Els primers documents que es refereixen a aquesta malaltia com a una diarrea "no contagiosa" daten de l'època romana a partir d'autors com Aretaeus i Soranus (47). No obstant, la primera descripció de les característiques clíniques i patològiques de la malaltia fou l'any 1875 pel doctor Samuel Wilks, cirurgià americà, el qual li atorgà el nom amb el que es coneix a dia d'avui (47).

La classificació fenotípica acceptada actualment és la de Montreal, la qual determina l'extensió (E = *extent*) de la malaltia segons les troballes endoscòpiques i la gravetat (S = *severity*) (33). No valora

l'edat al diagnòstic com en el cas de la MC, tot i que està descrita una major agressivitat i major taxa de colectomia quan l'inici és precoç (abans dels 16 anys) (21,33,48).

Taula 2. Classificació de Montreal de la colitis ulcerosa.

Variable	Grau	Clínica	Presentació
E (extensió)	1	Proctitis o proctosigmoiditis	30-40%
	2	Colitis esquerra (fins a angle esplènic)	30-35%
	3	Colitis extensa	25%
S (gravetat)	0 (inactivitat)	Asimptomàtic o remissió clínica	
	1 (lleu)	Menys o igual a 4 deposicions al dia amb o sense sang. No símptomes sistèmics.	
	2 (moderada)	Més de 4 deposicions al dia amb sang. Lleus símptomes d'inflamació sistèmica.	
	3 (greu)	Més o igual a 6 deposicions al dia amb sang. Símptomes sistèmics (freqüència cardíaca major o igual a 90 batecs per minut, febre major o igual a 37,5°C, hemoglobina inferior a 10,5 g/dl i velocitat de sedimentació globular major o igual a 30 mm per hora).	

En el cas de la CU, l'afectació inflamatòria és continua i en sentit proximal des de l'anus; només afecta el còlon i el recte (15). La història natural també alterna brots d'activitat inflamatòria amb períodes de remissió (2,34). Pel que fa a la clínica, destaquen la rectorràgia i les diarrees, mentre que el dolor abdominal sol aparèixer en context de brots moderats o greus (15).

El tram més afectat sol ser el còlon esquerre i el recte, però la progressió de l'extensió cap a còlon proximal s'observa en el 20-30% dels pacients en els 5 i 10 anys des del diagnòstic (21,48,49). La màxima extensió o pancolitis (afectació completa del còlon) s'observa en un 25% dels malalts (9,49), els quals presenten major risc de requerir colectomia (23). De fet, la probabilitat acumulada de necessitar una cirurgia en CU als 10 anys de seguiment és del 14% (50), però en cas d'afectació

extensa, pot arribar a ser del 20% aproximadament (23,49). Tanmateix, l'afectació extensa del còlon i l'edat adulta en el moment del diagnòstic, són factors del mal pronòstic en la CU (51).

Un 10-15% de pacients amb CU requereixen ingrés hospitalari per un brot greu de la malaltia (23). Després del primer episodi, la meitat de pacients es mantenen en remissió contínua, però fins a un 10% presentaran una activitat crònica i mantinguda (15). La probabilitat acumulada de requerir immunosupressors (IMS) als 5 anys és del 23% i d'anti-TNF el 10%, però en cas de factors de mal pronòstic, augmenta aquest percentatge (23,49).

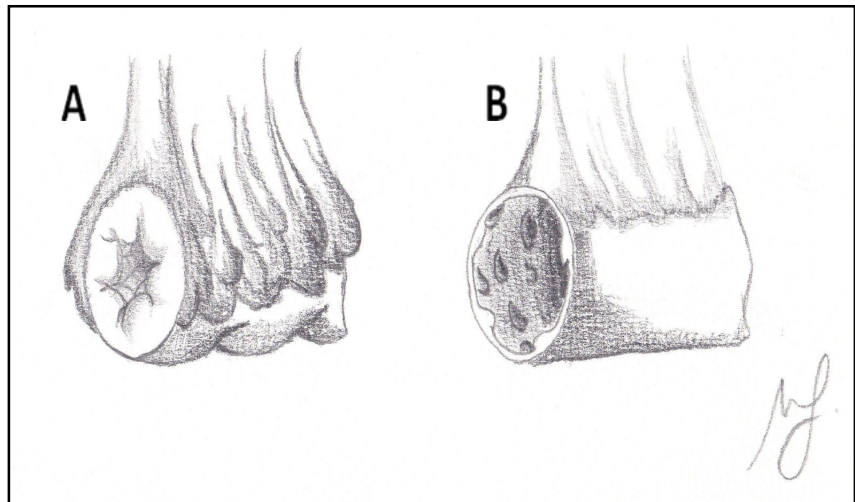
Els pacients amb CU també presenten símptomes sistèmics, sobretot en fase activa de la malaltia i en els brots greus (15). La seva màxima expressió és el megacòlon tòxic, complicació infreqüent (incidència del 4% aproximadament) però molt greu, que consisteix en la dilatació còlica de causa no obstructiva, associada a un quadre d'afectació sistèmica greu, amb una mortalitat elevada (40-80%) si no s'actua a temps indicant una colectomia urgent (15,52).

1.4. Histologia i endoscòpia de la malaltia inflamatòria intestinal

A nivell macroscòpic, la MC es caracteritza per l'afectació del greix mesentèric, l'anomenat "wrapping fat", generant-se un embolcall de greix que "s'emparra" sobre els segments intestinals afectats. Aquest té un alt valor predictiu per al diagnòstic de MC (1,34). Tanmateix, sol objectivar-se una retracció i engruiximent del mesenter (34). En el cas de la CU, s'observa una serosa granular, congestiva i allisada; les excepcions són quan es produeix una dilatació massiva del còlon (podent arribar a produir-se un megacòlon tòxic) o per una colitis greu (34), on apareixen úlceres profundes amb erosions de la mucosa, quedant sobreelevada la resta de la mucosa, podent simular pòlips de còlon (34) (*Imatge 1*).

Histològicament en la MC es poden trobar granulomes epiteliais no caseïficats (formats per grups de macròfags, limfòcits i cèl·lules epiteliais, sense necrosi), però ni són patognomònics de la malaltia ni es troben freqüentment (tan sols en un 15% de les biòpsies) (34,53). En la CU destaca la distorsió críptica de la mucosa i l'infiltrat inflamatori limfoplasmocitari a nivell de la muscular de la mucosa (2,34). En la CU tampoc cap de les troballes és patognomònica (2,34).

Imatge 1. Representació gràfica de les principals diferències macroscòpiques entre un segment intestinal afectat per malaltia de Crohn (A: es mostra el "wrapping fat" i el greix del mesocòlon engruixit, la paret intestinal engruixida i amb fissures i la mucosa



amb aspecte d'empedrat) i un segment intestinal afectat per colitis ulcerosa (B: es mostra un mesocòlon normal, una paret intestinal rígida i allisada i la mucosa amb erosions, úlceres i entre mig la mucosa sobreelevada simulant petits pòlips). (Autora: Montserrat Guasch).

Les principals troballes endoscòpiques de la MC són l'afectació intestinal segmentària, generalment amb preservació del recte, i la mucosa amb úlceres profundes de tipus serpentejants o longitudinals o presentant un aspecte d'empedrat (1,34). Si la malaltia evoluciona, es generen estenosis fibròtiques, fístules i perforacions degut a l'afectació transmural que la caracteritza (34). En la CU s'observa una afectació còlica contínua amb la característica afectació (quasi constant) del recte, i presentant una mucosa friable, eritematosa i granular (2,34).

El fet que no hi hagi dades histològiques ni morfològiques que siguin patognomòniques de la CU ni de la MC, justifica que existeixi un percentatge de pacients diagnosticats d'una malaltia inflamatòria inclassificable o bé requereixen un canvi de diagnòstic al cap d'un temps (34). Inclús, entre un 10-20% de pacients intervinguts, no obtenen una histologia clarificadora, sent llavors diagnosticats de MICI (4,34).

1.5. Tractament farmacològic de la malaltia inflamatòria intestinal

El tractament farmacològic de les MII és complex, però en els darrers anys s'ha treballat per a la seva estandardització, facilitant d'aquesta manera l'ús i el maneig del ventall de fàrmacs disponibles actualment (1,54). Així, l'estratègia terapèutica a seguir, és a dir, el tipus de fàrmac,

dosi i via d'administració, vindrà determinada per la localització, gravetat del brot, resposta a tractaments previs i les comorbiditats de cada pacient (1,54).

1.5.1. Antiinflamatoris i glucocorticoides

Inicialment, el tractament de la MII s'havia basat en l'administració de fàrmacs antiinflamatoris com els aminosalicilats i corticoides sistèmics (55,56).

Els aminosalicilats (mesalazina o àcid 5-amino-salicílic, sulfasalazina) són derivats de l'àcid acetil-salicílic i presenten propietats antiinflamatòries directes sobre la mucosa intestinal, tot i que poc específiques (55). Actualment estan indicats per a la inducció de la remissió tant en brots lleus de MC còlica (sobretot la salazopirina) com en la CU lleu o moderada, i són la primera línia de tractament en el manteniment de la remissió de la CU (1,54,55). Els efectes adversos són escassos i generalment, lleus, pel que es consideren fàrmacs amb un bon perfil de seguretat (55).

D'altra banda, els glucocorticoides formen un grup d'antiinflamatoris sistèmics potents, però també poc específics. Estan indicats en la inducció de la remissió de brots moderats o greus tant en MC com en CU (1,54). De fet, en el cas de la MC, en context d'un brot, s'estima que un 60% dels pacients requeriran corticoides en els 3 primers mesos després del diagnòstic i que fins a un 80% dels pacients els necessitaran en els 5 primers anys de la malaltia (41). Pel que fa a la CU, tot i que els glucocorticoides segueixen sent el tractament d'elecció en els brots moderats i greus, un 30% no respondran o presentaran una resposta parcial (56).

La principal limitació del seu ús són els seus efectes adversos, dependents de la dosi administrada i de la durada del tractament (56–58). Els més greus i freqüents són el risc d'infeccions per l'estat d'immunosupressió que generen (57,58) i el risc de morbiditat postoperatòria, tant per les pròpies infeccions (59,60) com per l'alteració de la cicatrització (el més rellevant, el risc de dehiscències d'anastomosis intestinals) (59,61). Un estudi a partir de dades del registre nord-americà TREAT (*The Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool*), multicèntric, observacional i de manteniment prospectiu, va demostrar que el seu ús, en malalts amb MC, s'associa a major risc de mortalitat, comparat amb altres fàrmacs (57). Encara no està estandarditzat el temps de retirada previ a la cirurgia necessari per a evitar aquests efectes (60). Així doncs, aquests fàrmacs són molt

efectius però poc específics, ja que ofereixen un control poc acurat del procés inflamatori comportant el desenvolupament freqüent de complicacions derivades del mateix (57).

1.5.2. Immunosupressors

A mitjans dels '80 es va difondre l'ús d'immunosupressors convencionals (fonamentalment tiopurines i, en menor freqüència, metotrexat), canviant discretament la història natural de la malaltia, ja que només s'obté resposta clínica en un 30-40% i en menys d'un terç els malalts s'aconseguirà la curació de la mucosa intestinal (62–64).

Els immunosupressors són fàrmacs que inhibeixen la síntesi d'ADN i ARN d'algunes cèl·lules del sistema immunitari, sobretot dels limfòcits T, generant així un efecte antiinflamatori i, a dosis més elevades, també efectes antineoplàsics (65,66). Fins fa dues dècades, es consideraven la base del tractament de les MII, particularment de la MC i de les formes més agressives de CU (65). Pel seu ús és important descartar infeccions latents o cròniques, com l'hepatitis, els virus de la immunodeficiència humana, entre d'altres, ja que induiran un estat d'immunosupressió que podria desencadenar una infecció activa (67). Entre els utilitzats en la MII, cal destacar-ne:

- Tiopurines (azatioprina i mercaptopurina): la principal indicació és el manteniment de la remissió clínica induïda per altres tractaments tant en la MC com en la CU, sobretot en cas de corticodependència, és a dir, aquells pacients que recauen si es disminueix la dosi de corticoides o en els 3 mesos posteriors a la suspensió del tractament (1,54,62). En la MC també estan indicats en la prevenció de la recurrència postquirúrgica (62,68). No queda clar si tenen capacitat per modificar la història natural en la MC, però en les últimes recomanacions de l'ECCO, es suggereix la seva introducció quan existeixi corticodependència (1). Poden ser eficaços com a adjuvant en cas de malaltia perianal, inclús poden evitar cirurgies (1,69). En el cas de la CU, després d'un brot greu i refractari a corticoides, es solen prescriure si hi ha hagut resposta a ciclosporina (62,70). D'altra banda, la falta de resposta o la dependència a corticoides després d'un brot de CU, condueix a que una elevada proporció de pacients requereixin la introducció de tiopurines, generalment durant els cinc primers anys després del diagnòstic (48,54). El fet de necessitar corticoides precoçment després del diagnòstic, és el factor més important associat al requeriment de tiopurines en la CU (71).

- Metotrexat: anàleg de l'àcid fòlic (66). És l'alternativa a les tiopurines com a manteniment de la remissió en intolerants o no responedors a les tiopurines o als fàrmacs biològics i per a la inducció de la remissió en la MC refractària (70,72). Tot i que els efectes adversos són comparables als de les tiopurines, es consideren de segona línia per un menor grau d'evidència (1).
- Calcineurínics (ciclosporina i tacrolimus): inhibidors de la calcineurina, enzim implicat en l'activació dels limfòcits. Són tractaments de segona línia (1,54). La ciclosporina s'ha demostrat útil en la inducció de la remissió en brots greus corticorrefractaris de CU (casos amb malaltia activa tot i rebre dosis adequades de corticoides (70) i ha demostrat ser tan efectiva com l'infliximab en aquesta indicació (73), oferint una supervivència lliure de colectomia als cinc anys del 62% (IC 95%, 49%-74%) (74). El tacrolimus podria ser igualment efectiu en aquests casos, però no se sol utilitzar per falta d'evidència de qualitat (75).

1.5.3. Biològics

El maneig de la MII s'ha revolucionat en les darreres dues dècades gràcies a l'arribada dels anomenats agents biològics, els primers fàrmacs immunosupressors selectius (ISS), és a dir, anticossos monoclonals formats mitjançant la biotecnologia que van dirigits contra molècules específiques i claus en el procés inflamatori (76,77). Aquests fàrmacs han aconseguit poder manejar mèdicament situacions clíniques on prèviament la cirurgia constituïa la única alternativa (77). Degut a la seva capacitat per a induir la curació de la mucosa intestinal, s'ha hipotetitzat sobre la seva capacitat potencial de modificar la història natural de la MII i reduir els requeriments d'hospitalització i cirurgia (77,78).

Els primers fàrmacs biològics aprovats per al tractament de la MII, foren els anti-TNF. Es tracta d'anticossos monoclonals que inhibeixen específicament el factor de necrosi tumoral alfa (TNF α), citocina proinflamatòria produïda per cèl·lules implicades en la inflamació (com els limfòcits T i els macròfags), la qual té un paper primordial en la fisiopatologia de la MII (76,77).

L'ús del primer d'aquests fàrmacs per a la MC es va aprovar a Europa l'any 1999 arrel d'un assaig clínic aleatori (36), que demostrà que l'infliximab aconseguia la remissió clínica a les 30 setmanes

en el 39% dels pacients en comparació al 21% dels pacients tractats amb placebo ($p=0,003$). Un segon estudi demostrà l'eficàcia de l'infliximab respecte al placebo en la MC fistulitzant (79). No va ser fins l'any 2005, que es va aprovar l'ús d'aquests fàrmacs a Europa en la CU, arrel de dos assaigs clínics, demostrant la seva eficàcia en pacients refractaris als fàrmacs convencionals, presentant una taxa de curació mucosa al voltant d'un 60% a les 8 setmanes (80). En una sub-anàlisi, l'infliximab reduïa, a més, la taxa de colectomies del 17% al 10% ($p=0,02$) a les 54 setmanes de seguiment i comparat amb placebo (81).

Posteriorment, s'han aprovat altres anti-TNF com l'adalimumab (tant per la MC com per la CU) i el golimumab (per la CU) (82,83). Més recentment el ventall de fàrmacs biològics ha crescut a partir d'altres dianes diferents al TNF com per exemple, les anticossos dirigits contra les integrines (vedolizumab, aprovat per la MC i la CU) (84,85) o contra les interleuquines 12 i 23 (ustekinumab, aprovat inicialment per a la MC, i més recentment per a la CU) (86,87).

Els anticossos monoclonals, i particularment els anti-TNF, com a proteïnes exògenes de gran pes molecular poden induir immunogenicitat (formació d'anticossos anti-fàrmac) (78,88). Aquests anticossos anti-fàrmac, poden causar reaccions agudes a la infusió del fàrmac i també la pèrdua secundària de resposta terapèutica de fins el 13% per pacient i any en MC en el cas d'infliximab (88,89). L'ús concomitant amb IMS, a més de poder potenciar l'efecte terapèutic i millorar la farmacocinètica dels anti-TNF, ha demostrat prevenir o inclús revertir la formació d'anticossos anti-fàrmac (89).

Les principals indicacions dels agents biològics en la MC són la inducció i el manteniment de la remissió de la malaltia refractària a altres tractaments (1,79). De fet, poden ser d'elecció com a primera línia en cas d'afectació perianal complexa, sempre que es pugui realitzar un drenatge quirúrgic concomitant adequat (1). En l'estudi ACCENT-II es va confirmar l'efecte de l'infliximab a llarg termini, ja que el tancament de les fístules perianals era complert en el 39% dels casos en comparació amb un 19% de pacients tractats amb placebo ($p=0,009$) (79). En la CU, estan indicats en pacients amb colitis moderada refractària o en intolerants a les tiopurines (54,70).

Tot i això, aquests fàrmacs també tenen limitacions com l'elevat cost econòmic que suposen o l'increment del risc d'infeccions oportunistes. És important descartar infeccions latents abans d'iniciar el tractament, per evitar malalties com la tuberculosi o l'hepatitis, degut a l'estat d'immunosupressió que generen (67). Existeixen dades controvertides sobre si el seu ús perllongat

pot augmentar el risc de patir determinades neoplàsies com els melanomes, però en la darrera metaanàlisi es conclou que no hi ha associació amb els anti-TNF (90).

Pel que fa a les complicacions postquirúrgiques en relació a l'ús dels anti-TNF, existeix encara certa controvèrsia. S'han realitzat molts estudis per a avaluar-ho, però amb resultats contradictoris (91). Les diverses metaanàlisis publicades tampoc han ajudat a assolir conclusions definitives al respecte (92–97).

1.5.4. Estratègies terapèutiques

Clàssicament la MII s'havia tractat seguint el que avui dia es coneix com l'estratègia “step-up”, és a dir, iniciant-se amb els fàrmacs més segurs (però també menys potents) i introduint progressivament els tractaments amb més riscos potencials (1). Així, el tractament s'inicia amb aminosalicilats i/o corticoides i, en cas de manca de resposta o recidiva precoç, s'introduïen progressivament els IMS convencionals, els agents biològics, i per últim, la cirurgia (1,98). Aquesta estratègia, però, no evitava la cirurgia en una proporció important de pacients, particularment a la MC (99,100).

En les dues darreres dècades, s'ha suggerit que les teràpies immunosupressores i biològiques són més efectives si s'administren de forma precoç (49,63,101–103). Això ha motivat el plantejar si la introducció precoç d'immunomoduladors (69,104) o de biològics (98,105) en el moment del diagnòstic de la malaltia (estratègia anomenada “top-down”) podria canviar la història natural de la MC i evitar el desenvolupament de complicacions estenòtiques o penetrants i, per tant, la necessitat de cirurgia resectiva. Els resultats d'aquests estudis no han demostrat, però, un benefici clar d'aquesta estratègia, probablement pel fet que no han seleccionat aquells pacients amb un risc més elevat de presentar un curs més agressiu, de forma que una proporció de pacients eren “sobretreatats” innecessàriament. En aquest sentit, diferents estudis han avaluat diferents factors en el moment del diagnòstic associats a un pitjor pronòstic evolutiu com l'edat menor al diagnòstic, l'afectació ileal, la malaltia perianal o la necessitat d'esteroides al primer brot en la MC (38,41,49), o l'afectació extensa (103) i la necessitat precoç de corticoides en la CU (106). Això ha fet que, en la pràctica clínica, no sigui infreqüent optar per l'estratègia “top-down” en pacients amb MC i factors de mal pronòstic.

Darrerament i gràcies al valor predictiu d'activitat inflammatòria que han demostrat alguns marcadors biològics d'inflamació com la proteïna C reactiva o la calprotectina fecal o del valor pronòstic de la curació de les lesions mucoses constatables per endoscòpia, es tendeix a utilitzar estratègies intermèdies com les anomenades “step-up accelerat” (estratègia convencional, però amb escalament terapèutic més ràpid) o el “treat-to-target” (en la qual s'escala el tractament en base a la persistència o reaparició de marcadors biològics o lesions mucoses i fins la normalització d'aquests) (107).

Per altra banda, alguns estudis suggereixen que els agents biològics quan s'administren precoçment, demoren però no eviten la cirurgia en la MII (99,108). De fet, en alguns estudis es suggereix que els pacients amb MC operats de forma precoç tenen un curs evolutiu prou favorable (41,102,109,110). Per això, alguns autors han proposat revisar el lloc de la cirurgia en l'algoritme terapèutic de la MC i plantegen que en alguns casos no hauria de ser la última alternativa. Aquesta proposta ha guanyat valor després de la publicació del primer estudi controlat i aleatoritzat comparant el tractament amb anti-TNF amb la resecció intestinal en MC ileal refractària al tractament convencional (111).

1.6. Cirurgia en la malaltia inflammatòria intestinal

La cirurgia ha estat una eina terapèutica fonamental en el maneig de la MII complicada o refractària al tractament mèdic (2,112). A finals del segle XX, la proporció de pacients amb requeriments quirúrgics eren del 60-70% en la MC i del 5-10% en la CU en els primers 5 anys des del diagnòstic de la malaltia (41,113). Aquestes taxes semblen haver-se reduït posteriorment amb la implementació més precoç dels IMS i l'arribada dels agents biològics (41,48,114–116).

Es considera que entre un 20% i un 30% dels malalts amb CU requeriran colectomia al llarg de la seva vida i, d'aquests, la meitat ho faran en els primers anys després del diagnòstic (48). El risc de requerir cirurgia és major en les colitis extenses i, en més del 90% dels casos, serà deguda a refractarietat als tractaments mèdics (48,117).

Inicialment, amb l'arribada dels anti-TNF, s'havia observat que la taxa de colectomies electives, però no la de les colectomies urgents, en la CU havia disminuït, malgrat el major ús d'IMS i d'anti-

TNF (118). Més recentment, però, en un estudi poblacional recent s'ha conclòs que també s'han reduït les colectomies urgents (de 64,7% a 9,8% en 30 anys) (119).

Respecte a la necessitat de cirurgia en la MC, més de la meitat dels pacients la requeriran en el decurs de la seva malaltia, estimant-se una probabilitat acumulada de resecció intestinal del 40% als 5 anys i del 60% als 10 anys del diagnòstic, podent arribar al 80% en els anys posteriors (51,101,120). Per tant, és en els primers anys des del diagnòstic quan més probablement es requerirà una cirurgia (40,41). D'altra banda, el volum de reseccions intestinals en la MC també ha disminuït en les darreres dècades, però no s'ha pogut establir si aquest fet es troba en relació a l'ús precoç de tiopurines o a l'ús d'anti-TNF (41,115,121,122). Tanmateix, és difícil establir o predir quins pacients i en quin moment necessitaran una cirurgia. Els estudis mostren que els pacients amb MC amb afectació ileal presenten més risc de cirurgia i menys requeriments d'IMS, però els que tenen afectació extensa i còlica, presenten una activitat inflammatòria més intensa amb major requeriment de tractaments farmacològics (37,39,41). També, com s'ha comentat abans, el patró penetrant implica més requeriment d'hospitalitzacions i cirurgia (37).

Cal recordar algunes de les característiques inherents a la cirurgia intestinal de la MII. En primer lloc, que la seva finalitat no és la de ser curativa, sinó que la indicació quirúrgica és el tractament de les complicacions (112,120). En segon lloc, cal tenir present que la majoria de pacients són joves en el moment del diagnòstic i tenen una esperança de vida equiparable a la població general (9,40); per tant, en el cas de la MC és possible que necessitin més d'una cirurgia al llarg de la seva malaltia (120,123), podent provocar una insuficiència intestinal en el cas de reseccions repetides. En el cas de la CU, si bé pràcticament sempre es realitza una proctocolectomia o una colectomia subtotal, aquestes cirurgies no estan exemptes d'una important morbiditat i comporten canvis funcionals marcats que poden tenir un fort impacte en la vida socio-laboral dels pacients (2).

Per últim, la cirurgia en la MII es considera tècnicament complexa, on la corba d'aprenentatge i l'experiència del cirurgià i del centre on es realitza són determinants (124–126). Per aquest motiu s'aconsella que la realitzin cirurgians experimentats en aquest camp i en centres amb un volum important de pacients amb MII en els que es disposi també d'un equip multidisciplinari amb especial dedicació a aquesta patologia (2,112).

1.6.1. Consideracions preoperatories

Clàssicament, els pacients tributaris a cirurgia solen estar en pitjors condicions (127), fonamentalment perquè aquesta s'indica quan el pacient no ha respost a tractament mèdic o ha presentat complicacions greus (2,112). Amb els avenços recents del tractament mèdic de les MII, la cirurgia sembla haver perdut encara més protagonisme en el maneig de la malaltia (120,128). El fet de demorar la cirurgia pot augmentar el risc de complicacions i la mortalitat, així com la necessitat de cirurgia urgent i d'estomes intestinals (99,123). No obstant, la majoria de pacients poden ser intervinguts de forma programada i és de vital importància saber indicar correctament el moment més adequat de la cirurgia (109,128).

L'estat nutricional en el moment de l'operació (93,129), els tractaments rebuts prèviament (sobretot pel que fa a l'ús prolongat de corticoides i en els mesos previs a la cirurgia (61)), o la presència d'anèmia (93), juntament amb la profilaxi antibiòtica i antitrombòtica, són factors clarament relacionats amb les complicacions postoperatories (127,129). En canvi, l'administració d'IMS en el preoperatori no sembla incrementar el risc de complicacions (130). En el cas dels anti-TNF, encara existeix certa controvèrsia al respecte, havent-se relacionat el seu ús recent amb complicacions sèptiques postoperatories (95,96,131). Tampoc s'ha determinat quin interval de temps entre la darrera administració d'anti-TNF i la intervenció seria el més adequat per a disminuir aquest risc (91,97,132).

1.6.2. Cirurgia en la colitis ulcerosa i indicacions

Les principals indicacions de cirurgia en la CU, són (133,134):

- Complicacions de la pròpia malaltia: perforació còlica, hemorràgia digestiva massiva, estenosi del còlon, megacòlon tòxic.
- Neoplàsia de còlon o lesions premalignes: displàsia d'alt grau no resecable per endoscòpia, lesions múltiples amb displàsia de baix grau, displàsia no visible de qualsevol grau detectada amb biòpsies aleatòries.

- Refractarietat al tractament mèdic: malaltia crònica activa, corticodependència o corticorresistència. Aquesta constitueix la causa més freqüent d'indicació de cirurgia.

1.6.3. Cirurgia en la malaltia de Crohn i indicacions

Les intervencions quirúrgiques en la MC no pretenen ser curatives, ja que fins a dia d'avui, es tracta d'una malaltia crònica i sense cura (135). Així doncs, l'objectiu de la cirurgia en la MC és tractar les complicacions derivades de la pròpia malaltia o la malaltia refractàries al tractament mèdic, sent sempre el més conservadora possible, evitant àmplies reseccions intestinals (120,135).

Les principals indicacions de cirurgia de la MC, són (123,135):

- Complicacions de la pròpia malaltia: perforació intestinal, estenosi intestinal oclusiva, fístules entèriques, entero-orgàniques o entero-cutànies, hemorràgia intestinal massiva, plastró o abscess intraabdominal.
- Neoplàsia de còlon o d'intestí prim.
- Refractarietat al tractament mèdic.
- En casos seleccionats de MC pediàtrica amb retard de creixement associat, pot indicar-se la cirurgia per controlar l'activitat de la malaltia, millorar l'estat nutricional i reduir els requeriments de corticoides, tot i que la probabilitat de necessitat de reintervenció quirúrgica sol ser alta en aquest subgrup (123).
- En cas de manifestacions extraintestinals greus lligades a l'activitat de la malaltia, es podria valorar la cirurgia, però falta evidència de qualitat i s'hauria de valorar cas per cas (112).

1.6.4. Cirurgia urgent en la malaltia inflamatòria intestinal

La majoria de cirurgies en la MII poden realitzar-se de forma programada gràcies als avenços en el tractament mèdic, però en alguns casos (<10% dels casos), pot ser necessària una cirurgia urgent, la necessitat de la qual sembla mantenir-se relativament estable en els darrers anys (114,136).

Les indicacions absolutes de cirurgia urgent són la perforació intestinal, l'hemorràgia intestinal incoercible mitjançant endoscòpia o amb intervencionisme radiològic, refractarietat al tractament mèdic de brots greus de CU i el megacòlon tòxic (114,123,134). Aquesta darrera indicació pot ser més qüestionable doncs no es disposa d'assajos clínics al respecte i és una situació cada vegada menys habitual, de fet, alguns autors postulen intentar tractament mèdic intensiu amb bolus de corticoides seguits de ciclosporina o infliximab, ja que es podria evitar la cirurgia en més del 70% dels casos (122,137).

En relació a la tècnica quirúrgica a realitzar en cas de cirurgia d'urgència, aquesta ha de garantir la resolució ràpida i efectiva del procés agut, ja que es tracta d'una situació límit (120,135).

L'estàndard d'or en el cas d'un brot refractari de colitis és la colectomia total o subtotal amb ileostomia terminal (2,120). El fet de preservar el recte implica un cert risc d'hemorràgia digestiva, proctitis o inclús de neoplàsia rectal (133); per tant, es recomana una segona cirurgia amb la finalitat de realitzar la resecció del recte.

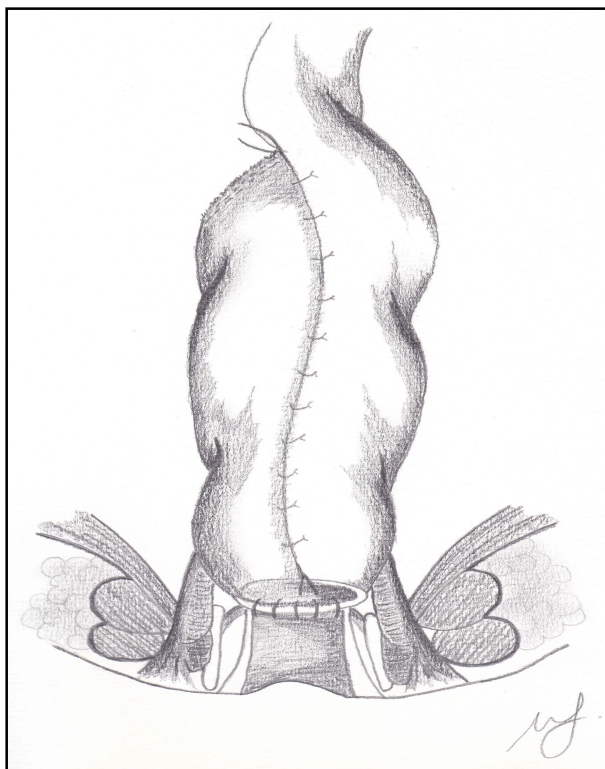
En cas d'hemorràgia intestinal que no es pugui solucionar via endoscòpica o radiològica, es requereix una cirurgia urgent per ressecat el segment hemorràgic (123). Per a localitzar-lo, pot precisar-se d'una endoscòpia intraoperatòria a través d'una enterotomia (123).

Finalment, en cas de peritonitis en relació a una perforació intestinal, es requereix una cirurgia urgent amb la resecció del segment perforat, rentat peritoneal i es recomana evitar realitzar anastomosis intestinals en aquestes condicions, ja que comporta un risc molt important de dehiscència de sutura (123,135).

1.6.5. Tècniques quirúrgiques en la malaltia inflamatòria intestinal amb afectació còlica

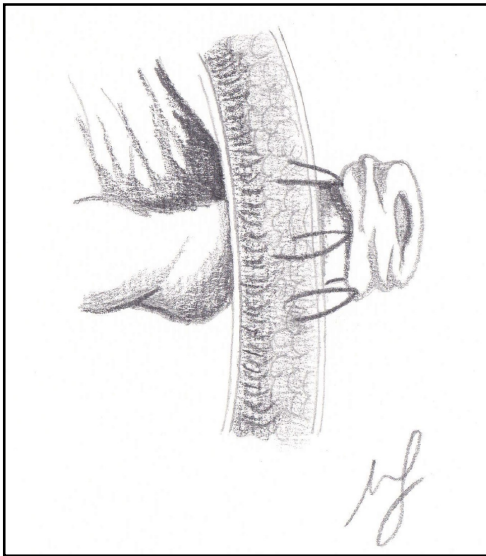
Pel que fa a la cirurgia electiva, l'elecció de la tècnica quirúrgica es basarà en els antecedents del malalt, la continència fecal i la decisió consensuada amb el pacient (2,133,135). Les principals opcions que s'utilitzen actualment, són:

- *Proctocolectomia amb reservori ileo-anal (Imatge 2):* és la tècnica d'elecció i se segueix d'una bona qualitat de vida (126), tot i que presenta taxes elevades de morbiditat (133,134). Les complicacions més freqüents són la dehiscència de l'anastomosi ileo-anal i la reservoritis (2,133). La morbiditat relacionada amb el reservori oscil·la entre el 30% i 50% als 5-10 anys (138). No estaria indicada en cas d'incontinència fecal prèvia, perquè no serien acceptables els resultats funcionals (139). En MC amb afectació de còlon només estaria indicada quan es demostrï la preservació de la zona perianal i de l'intestí prim, ja que en cas contrari la taxa de fracàs del reservori és molt elevada (140,141). El tipus de reservori sol ser en "J" amb anastomosi ileo-anal mecànica, ja que és la més senzilla tècnicament (134,142). A més, es realitza habitualment una ileostomia temporal de protecció amb l'objectiu de minimitzar les conseqüències de la dehiscència del reservori i l'anastomosi ileo-anal (134,138).



Imatge 2. Representació gràfica d'un reservori tipus "J" amb anastomosi ileo-anal manual. (Autora: Montserrat Guasch).

- *Proctocolectomia amb ileostomia terminal (Imatge 3):* tècnica que implica un estoma definitiu, comportant un canvi en la qualitat de vida (133,143). És l'opció indicada en pacients amb incontinència fecal. Les complicacions més freqüents són les relacionades amb l'estoma i les relacionades amb les lesions nervioses a nivell pelvià com la disfunció sexual, urinària o inclús infertilitat (2). En cas de MC amb afectació de còlon sol optar-se per aquesta tècnica i les principals complicacions són la dehiscència perineal (35%) i la sèpsia intraabdominal (17%) (144).



Imatge 3. Representació gràfica de la confecció d'una ileostomia terminal. (Autora: Montserrat Guasch).

- *Colectomia total amb anastomosi ileorectal:* en aquesta tècnica no es resseca el recte. Requereix seguiment i, habitualment, tractament adequat per a prevenir la recidiva de la malaltia a nivell rectal (133). Està indicada en dones d'edat fèrtil sense afectació anorectal, per a preservar la innervació pèlvica i la fecunditat (2,134). La complicació més greu és la fuga de l'anastomosi ileorectal (5%) i, a llarg termini, la reactivació de la malaltia rectal (133). En la MC, la probabilitat de preservació del recte és del 70% i 63% als 5 i 10 anys de seguiment, respectivament (145), i la probabilitat de recidiva clínica si s'emprà aquesta tècnica és del 58% als 5 anys (145). En els pacients que presentin afectació anorectal per MC està contraindicada per alt risc de complicacions a nivell de l'anastomosi (123,145).

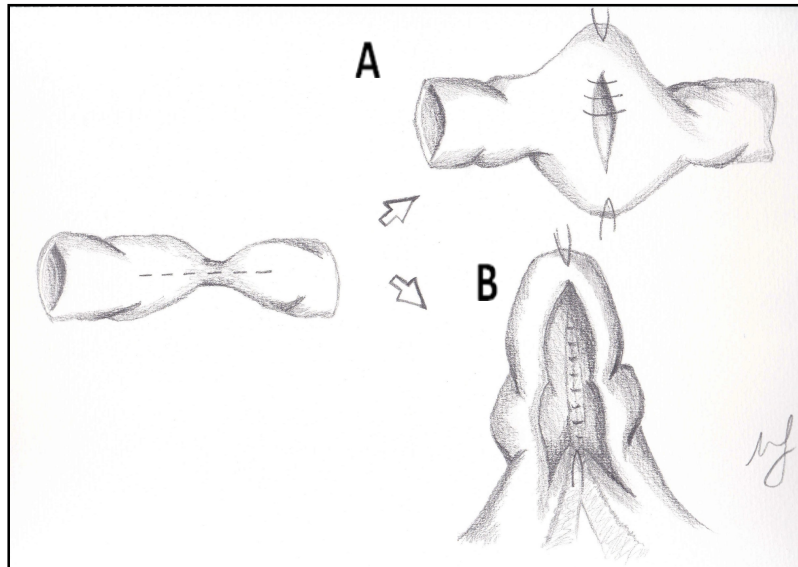
1.6.6. Tècniques quirúrgiques en malaltia de Crohn

Segons la indicació es realitzaran diferents tipus de cirurgies (135). En cas que l'afectació sigui a nivell de còlon, les opcions quirúrgiques s'han comentat en el subapartat anterior.

- Estenosi oclusiva: la *resecció intestinal segmentària* és la tècnica estàndard (123). El marge de resecció de seguretat és de 2 cm segons visió macroscòpica (146). En cas d'estenosis múltiples, és important valorar la distància entre elles per a preservar el màxim d'intestí possible i així evitar el risc d'intestí curt (147). S'ha establert que si el segment total a ressecat és inferior a 60 cm, es pot fer en bloc (135). D'altra banda, si les lesions són saltejades, múltiples i la resecció en bloc implica l'exèresi de més de 60 cm, s'haurien de realitzar *estricturoplàsties* o reseccions múltiples i menys extenses (135,147). Pel que fa als resultats de les *estricturoplàsties* (enterotomia longitudinal i sutura perpendicular per ampliar la llum intestinal), presenten significativament menys complicacions que les reseccions intestinals, però un risc de recurrència de la malaltia significativament major, encara que no se sol produir en el lloc de l'estricturoplàstia (148,149). Concretament, el risc de sèpsia per fístula, abscessos o dehiscència de la sutura és d'un 4% (148,149). Existeixen bàsicament dues formes d'estricturoplàsties; tipus Heinecke-Mickulicz en cas d'estricturoplàsties curtes (< 10-12 cm) i tipus Finney en cas d'estricturoplàsties llargues (12-25 cm) (120,122) (*Imatge 4*). Les *estricturoplàsties* no estan recomanades en les estenosis de còlon o en cas de patró penetrant (presència d'abscessos intraabdominals o fístules intestinals), sobretot per falta d'evidència i major risc de recurrència respecte a la resecció (46,120,123).

Pel que fa a la tècnica anastomòtica en cas de resecció segmentària, generalment s'utilitza la latero-lateral mecànica (*Imatge 5*), per a garantir una llum intestinal més àmplia i un risc de fuga anastomòtica menor, tot i que sembla que el risc de recurrència de la malaltia és equiparable amb altres conformacions d'anastomosi (123,148,150). No obstant, en un estudi aleatori publicat comparant diferents tècniques anastomòtiques en reseccions ileocecal, no es van observar diferències en la taxa de recurrència (151). S'ha de plantejar la realització d'un estoma derivatiu proximal a l'anastomosi o una ileostomia terminal amb anastomosi diferida en cas de situacions amb un risc elevat de dehiscència d'anastomosi (cirurgia urgent, sèpsia, malnutrició, anèmia...) (147).

En cas d'estenosi a nivell còlic, es poden valorar dilatacions endoscòpiques (taxa d'efectivitat del 80%) (123,135) o fer una resecció segmentària. En termes generals, si l'afectació és menys d'un terç de tot el còlon es podria ressecat localment la zona, però si l'afectació és extensa o multi-segmentària, cal valorar les reseccions segmentàries o la colectomia total amb o sense ileostomia (135).



Imatge 4. Representació gràfica d'una estenosi intestinal i les dues principals formes d'estructuroplàsties: (A) la tipus Heinecke-Mickulicz i (B) la tipus Finney. (Autora: Montserrat Guasch).

Imatge 5. Representació gràfica d'una anastomosi latero-lateral mecànica d'intestí prim. (Autora: Montserrat Guasch).



- Sèpsia (abscessos, flegmons/plastrons, peritonitis): els flegmons generalment es poden manegar de manera conservadora, ja que estan formats per vísceres i l'epipló contenint el procés infecció i la probabilitat de lesió iatrogènica o resecció extensa és elevada (123,135). Els abscessos, segons el tamany i la localització, es poden manegar amb tractament antibiòtic sol o amb drenatge percutani o quirúrgic (123). Sempre que sigui possible, és preferible el drenatge percutani, ja que permet l'optimització del pacient i el control de la sèpsia a fi de garantir una posterior resecció intestinal menys extensa i disminuir el risc de dehiscència d'anastomosi (152). En cas de peritonitis, habitualment en relació a una perforació intestinal, es requereix una cirurgia urgent com s'ha comentat prèviament.
- Fístules: es defineixen com la comunicació entre dues superfícies epiteliades, generalment resultant d'un procés sèptic (147). N'hi ha de diferents tipus sent les més

freqüents les entero-entèriques, entero-cutànies i entero-vesicals (135). Globalment, un 50% poden tancar espontàniament i fins a un 90% poden fer-ho amb tractament conservador (optimització nutricional, antibioteràpia, control del focus sèptic originari, tractament de l'activitat intestinal de la malaltia) (147,153). La base de la cirurgia en qualsevol cas és ressecar el trajecte fistulós i el segment intestinal implicat (123,147,153). Són cirurgies complexes i a vegades es requereixen múltiples intervencions (135). Suposen una mortalitat global d'un 4% en el postoperatori immediat i una morbiditat molt elevada, de gairebé un 90% (154).

1.6.7. Cirurgia oberta o cirurgia laparoscòpica

La disponibilitat de la cirurgia per la via laparoscòpica ha representat un avenç molt important també en la cirurgia de la MII, ja que és menys invasiva i permet una recuperació precoç: menor dolor postoperatori, disminució de la incidència d'ili paralític, estades hospitalàries més curtes i reincorporació més ràpida a la vida social i laboral (23,120,155). A més, és tan segura com la cirurgia oberta (120,155) i les taxes de recurrència i de reintervenció són les mateixes que les de la cirurgia oberta (109,156). Per aquests motius, la via laparoscòpica és la d'elecció en la MII.

A llarg termini la cirurgia laparoscòpica pot tenir un benefici addicional gràcies a la menor incidència d'adherències intraabdominals i la conseqüent disminució en el risc d'obstrucció intestinal i la major facilitat tècnica de cara a una segona cirurgia (157). Això pren una especial rellevància en la MC, en la que la taxa de segones cirurgies no és baixa.

Les cirurgies més complexes com la resecció laparoscòpica en la MC complicada (per exemple, en estenosis múltiples o extenses o fistules complexes abdominals) o la colectomia en la CU quan es requereix confeccionar un reservori ileo-anal, es recomana realitzar-les en centres especialitzats en cirurgia colorectal amb molta experiència en laparoscòpia, degut a l'elevada dificultat tècnica (109,155,158). Els cirurgians amb experiència i els centres d'alt volum són factors implicats que aconsegueixen millorar els resultats postquirúrgics (124–126).

Actualment, s'opta per la cirurgia oberta segons la preferència i expertesa del cirurgià, la presència de masses inflammatòries o abscessos, fistules o en cas de reintervencions, però tret d'aquests casos (factors associats a majors taxes de conversió), la laparoscòpia constitueix l'opció de primera línia

(147,155). De fet, la taxa de conversió a cirurgia oberta descrita en una de les metaanàlisis que comparen la cirurgia laparoscòpia amb la cirurgia oberta fou del 10% (rang entre el 4,8% i el 29,2%), sent les principals causes de conversió: fístules, masses i abscessos (158).

Es recomana que la presa de decisions es faci en equips multidisciplinaris, amb professionals amb especial dedicació a aquesta patologia (2,112,159).

1.6.8. Complicacions postoperatòries i morbiditat

Com s'ha esmentat prèviament, un estat nutricional adequat, la limitació de la immunosupressió en els mesos o setmanes previs a la cirurgia i la realització electiva de les intervencions, minimitzen la morbiditat postquirúrgica (93). La taxa de complicacions també es veu influïda per l'experiència del cirurgià i el centre on es realitza (124,125). Tanmateix, cal tenir en compte que demorar la cirurgia en pacients complexos també pot augmentar la morbiditat, la mortalitat i la necessitat d'un estoma, ja que el pacient podria arribar en pitjors condicions a la cirurgia (123). Per tant, el moment de la cirurgia també és una decisió que hauria de consensuar-se en equips multidisciplinaris que valoressin l'estat del pacient, les possibilitats d'optimitzar el seu estat actual i els riscos de cadascuna de les opcions terapèutiques (112).

Les principals complicacions de la cirurgia en la MII són les habituals en la cirurgia intraabdominal: hemorràgia, infecció de ferida, ili paralític, oclusió intestinal per adherències postoperatòries, dehiscències d'anastomosi o estenosi de les mateixes i lesió iatrogènica intestinal, però en les MII se n'afegeixen algunes de concretes en funció del tipus de cirurgia que es realitzi (133,135).

- Reservori ileo-anal: els reservoris presenten una taxa de mortalitat menor a l'1%, però una taxa de morbiditat molt elevada, gairebé del 50% (126,140). La taxa de fracàs del reservori oscil·la entre un 5-10% en la CU i pot arribar a ser d'un 50% en la MC (126,133). La complicació més greu relacionada amb els reservoris és la sèpsia pelviana per fuga de l'anastomosi ileo-anal (fins el 8% dels casos) (126,140), i en conseqüència pot aparèixer de forma més tardana una fístula del reservori a perineu o a vagina (133,140). Una complicació tardana dels reservoris és la inflamació dels mateixos, coneguda com reservoritis (160,161). Es tracta d'un quadre amb increment del nombre habitual de deposicions, urgència defecatòria, rectorràgies i dolor pelvià (126,160). Es produeix en un

30%-50% dels pacients (138,160). Normalment millora amb tractament antibiòtic, però pot arribar a ser necessari tractament amb IMS, agents biològics o inclús una ileostomia definitiva o l'exèresi del reservori en un 3-5% dels pacients (126,140).

- Ileostomia: necrosi o retracció de l'estoma, deshidratació per pèrdua de líquids i electròlits, irritació dèrmica per contacte de l'efluent amb la pell, hèrnia paraestomal, prolapse (133).
- Proctectomia: evisceració perineal i problemes en la cicatrització perineal, disfunció urinària, sexual o infertilitat en relació a lesió de plexes nerviosos (2,134).
- Preservació rectal: proctitis, dolor pelvià, possibilitat de recurrència de la malaltia en aquesta zona, rectorràgies (2,133,134).
- Resecció intestinal en MC: representen una morbiditat global del 15-30%, majoritàriament deguda a infeccions de ferida, abscessos intraabdominals i fuges anastomòtiques (120,123). Tanmateix, la probabilitat de recurrència endoscòpica és del 70%-90% a l'any i del 85%-100% als tres anys de seguiment, donant-se la recurrència clínica en el 20-35% a l'any i del 34-86% als 3 anys (162). Per tant, en gairebé un terç dels pacients necessitaran una nova cirurgia (163), amb el risc que impliquen les reintervencions.

1.6.9. Resultats funcionals i qualitat de vida postoperatoris

La qualitat de vida, en el cas de realitzar una resecció segmentària de còlon o d'intestí prim amb anastomosi primària, es considera bona (112,147). Si es tracta d'una colectomia subtotal o total, poden aparèixer diarrees; la freqüència de deposicions al dia, dependrà sobretot si s'extirpa, a més, un segment llarg d'intestí prim, de la longitud de recte que es preserva o si hi ha proctitis residual (2,112,134). Tanmateix, en cas de respectar el recte i els plexes nerviosos de la zona, la qualitat de vida postoperatoria és major, però la preservació del recte també implica controls freqüents per risc de neoplàsia o de reactivació de l'activitat inflamatòria, lligant el pacient a controls rutinaris molt freqüents (2,133).

Els reservoris tenen bons resultats funcionals en la meitat dels malalts amb CU (126,139), tot i que no sempre es correlacionen amb la qualitat de vida percebuda pel malalt (139,163). El deteriorament funcional del reservori o la reservoritis afecten greument la qualitat de vida (126), però molts pacients ho prefereixen patir abans que dur un estoma, i la majoria consideren a llarg termini que tenen una qualitat de vida acceptable (126,164).

L'estoma ofereix pitjor percepció d'imatge física i interfereix més en l'activitat diària i la sexualitat (163), però la qualitat de vida és equiparable a la que ofereix el reservori, sempre i quan aquest no doni problemes com els comentats en l'apartat anterior (165,166). De totes maneres, el fet de prendre una decisió conjunta amb el malalt sobre la tècnica quirúrgica, garanteix una sensació de major control de la situació i facilita l'adaptació i acceptació de l'estoma (143). És molt important oferir una atenció especialitzada d'un estomaterapeuta abans i després de la cirurgia (133,143), a fi de donar independència, millor qualitat de vida i facilitar l'aprenentatge de noves habilitats.

1.6.10. Mortalitat postquirúrgica

La taxa de mortalitat postquirúrgica en la MII segons els darrers estudis poblacionals publicats oscil·la entre el 2% i el 4,6% en la CU i entre l'1% i el 4,4% en la MC (136,167–170). De totes maneres, les taxes de mortalitat "acceptades" en cirurgia programada es situen al voltant de l'1%, essent superiors en la MII, tot i que la majoria de cirurgies realitzades es fan de forma electiva (114,136,156). A Espanya, hi ha algun estudi publicat avaluant les taxes de mortalitat, però no disposem de dades recents (171,172). L'ECCO ha publicat recentment un document de recomanacions d'experts per optimitzar el tractament de pacients amb MII (124), que estableix la necessitat de la integració de cirurgians colorectals experimentats com a part fonamental d'un equip multidisciplinari i recomanant la realització de cirurgies complexes de MII als centres de referència (124,159).

Existeixen molts factors que poden influir en la mortalitat postoperatoria en la MII: des de problemes tècnics (tipus i moment de la cirurgia (99,123)), factors relacionats amb el pacient (edat i comorbiditats prèvies (170)) i factors relacionats amb la pròpia malaltia i el seu tractament (teràpia farmacològica, estat nutricional preoperatori (129), experiència del cirurgià i del centre (93,153)), que expliquen l'heterogeneïtat en les taxes de mortalitat postoperatoria publicades (167–169).

2. HIPÒTESI

2.1. Justificació i motivació de l'estudi

El maneig de la MII ha canviat de forma revolucionària en les darreres dues dècades gràcies a l'arribada dels anomenats fàrmacs biològics, sent els agents anti-TNF els primers en aprovar-se i els únics disponibles durant més de quinze anys (78,173). Des que es disposa d'aquests anticossos monoclonals, s'ha obert una alternativa de tractament mèdic en situacions clíniques en les que prèviament la cirurgia era la única opció plausible. A més, l'elevada eficàcia clínica d'aquests fàrmacs va motivar que es plantegés la idea de si la seva introducció de forma precoç després del diagnòstic de la malaltia podria canviar la història natural de la malaltia evitant o demorant el dany tissular intestinal i reduir la necessitat de cirurgia (174,175).

No obstant, l'impacte de la disponibilitat d'aquests fàrmacs podria ser diferent en la MC i la CU. La taxa de colectomies en CU ha disminuït en els darrers anys (sobretot en el cas de les colectomies electives) (176), però tot indica que aquest canvi ja es va iniciar abans de l'aprovació dels anti-TNF per a la CU. En la MC les dades publicades són més controvertides i no queda clar si el que aconseguixen és reduir o demorar les reseccions intestinals (99).

En realitat, però, no es disposa d'estudis amb cohorts prou àmplies ni amb seguiments suficientment llargs per poder assegurar quin ha estat l'impacte dels anti-TNF en la necessitat de cirurgia en la MII. A més, els estudis disponibles no van ser dissenyats específicament per a aquest objectiu (82).

El registre ENEIDA (*Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales*) és una base de dades d'àmbit hospitalari i estatal, promogut per el *Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* (GETECCU), de pacients amb MII. La disponibilitat d'aquest registre permet la possibilitat d'estudiar cohorts molt més àmplies de les publicades fins ara, podent establir períodes temporals i de seguiment adequats.

Existeix encara certa controvèrsia, tot i haver-se publicat diverses metaanàlisis al respecte, sobre la relació entre l'ús dels anti-TNF prèviament a la cirurgia i l'augment de la morbiditat postoperatòria (fonamentalment infecciosa) (92,95–97). Això ha generat un debat sobre quin és el moment i les

situacions clíniques més adequats per iniciar tractament amb anti-TNF o bé optar per una solució quirúrgica, a fi de minimitzar tant riscos com costos i hospitalitzacions (177,178).

No obstant, la cirurgia en la MII es considera tècnicament complexa, en la que la corba d'aprenentatge i l'experiència del cirurgià és determinant i presenta taxes de morbi-mortalitat gens menyspreables (58,136). Per aquest motiu s'aconsella que la realitzin cirurgians experimentats i en centres amb un gran volum de pacients amb MII en els que també es disposi d'unitats multidisciplinàries dedicades a aquesta patologia (2,112).

No existeixen estudis en el nostre àmbit que valorin els factors de risc associats a morbiditat i mortalitat postquirúrgica tenint en compte la irrupció i major ús dels anti-TNF.

En àrees geogràfiques com Catalunya, la MII és manegada quasi de forma exclusiva en el sistema sanitari públic com a conseqüència dels elevats costos dels tractaments biològics i l'elevada necessitat de recursos sanitaris com visites, ingressos hospitalaris, exploracions complementàries i cirurgies. Per tant, la forma més adient de valorar la mortalitat postoperatòria de la MII és a partir de les dades poblacionals del Sistema Sanitari Públic Català (CatSalut).

Així doncs, la motivació de la present tesi doctoral és la possibilitat de treballar amb bases de dades àmplies, ja sigui de base hospitalària o poblacional, i conèixer de forma adequada els canvis que ha comportat la disponibilitat i implementació del tractament amb agents anti-TNF en relació a la cirurgia en la MII.

2.2. Hipòtesis de la tesi

- Els fàrmacs anti-TNF han canviat els requeriments quirúrgics de la malaltia inflamatòria intestinal, fonamentalment en els primers anys després del diagnòstic de la malaltia.
- En pacients intervinguts per MII i en el nostre àmbit assistencial, la mortalitat postoperatòria varia en funció dels centres on s'efectua.

3. OBJECTIUS

3.1. Objectiu principal

- Avaluar els canvis sobre els requeriments quirúrgics en relació a la disponibilitat de tractaments amb fàrmacs anti-TNF, tant en la malaltia de Crohn com en la colitis ulcerosa.

3.2. Objectius secundaris

- Avaluar la probabilitat acumulada de cirurgia abdominal abans i després de la disponibilitat dels fàrmacs anti-TNF en la malaltia de Crohn i en la colitis ulcerosa.
- Valorar els canvis en l'ús d'immunomoduladors segons la disponibilitat dels agents anti-TNF en la malaltia de Crohn i en la colitis ulcerosa.
- Descriure la mortalitat postquirúrgica en la malaltia de Crohn i en la colitis ulcerosa.
- Valorar quins factors s'associen a una major mortalitat postoperatòria en la malaltia de Crohn i en la colitis ulcerosa.

4. METODOLOGIA

4.1. Material i mètodes: Estudi 1

4.1.1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional, retrospectiu i multicèntric amb l'objectiu d'avaluar els canvis sobre els requeriments quirúrgics en els primers anys des del diagnòstic de la MII en relació a la disponibilitat d'anti-TNF, tant en la MC com en la CU.

4.1.2. Font de dades

El registre ENEIDA és una base de dades creada per GETECCU. GETECCU és una societat científica sense ànim de lucre fundada fa més de 30 anys i que reuneix treballadors de l'àmbit sanitari interessats amb la MII (gastroenteròlegs, cirurgians, pediatres, infermers, biòlegs...), amb més de 1.000 socis en l'actualitat. ENEIDA és un registre de pacients amb diagnòstic de MII, de base hospitalària, de manteniment prospectiu i que es va crear l'any 2006. Actualment hi participen més de 80 centres estatals i, en el moment de la realització del present estudi, incloïa més de 50.000 pacients. Tots els centres participants han obtingut l'aprovació del comitè ètic corresponent.

Les dades són registrades localment pels investigadors (membres de la GETECCU), de forma voluntària. Aquest registre emmagatzema, sempre amb el consentiment signat del pacient, dades demogràfiques i epidemiològiques, edat al diagnòstic de la MII, característiques fenotípiques (extensió de la malaltia en la CU i localització i comportament en la MC, manifestacions extraintestinals i afectació perineal), tabaquisme al diagnòstic i en l'evolució de la malaltia, dades relatives als diferents tractaments mèdics (dates d'inici i fi, eficàcia clínica i efectes adversos de tots els tractaments rebuts en relació a la MII), data i tipus d'intervencions quirúrgiques realitzades degudes a la MII, incidència de neoplàsies colorectals o d'altres tipus, data de l'última visita clínica i data i motius de la pèrdua de seguiment, si s'escau. En el moment de la incorporació de cada centre al registre, tots els casos existents en el centre, són introduïts en la base de forma retrospectiva; a partir d'aquell moment, el seguiment és prospectiu. Pel mateix motiu, tots els casos diagnosticats amb posterioritat a la incorporació del centre a ENEIDA, són inclosos prospectivament.

Tot i que la participació i l'acompliment de les variables és voluntària, el registre compta amb variables que es consideren crítiques o imprescindibles i que defineixen un mínim d'informació essencial de cada cas. Aquestes variables són revisades mensualment de forma automàtica i s'envia un informe a cada centre indicant aquelles variables crítiques que no han estat completades, per tal d'estimular la qualitat de la base.

Tots els investigadors participants poden sol·licitar projectes d'investigació a partir de les dades centrals anonimitzades. Cada projecte és avaluat per un comitè científic de GETECCU; en cas d'acceptar-se, les comunicacions i publicacions han de ser prèviament aprovades pel comitè científic.

4.1.3. Població a estudi

L'estudi consta de dues cohorts de casos incidents que corresponen als períodes immediatament anterior i posterior a l'aprovació del primer anti-TNF amb indicació per la MII, tant per la MC com per la CU, però de forma separada.

Tenint en compte que l'aprovació del primer anti-TNF per la MC (infliximab) va ser l'any 1999, però que la seva forma d'ús va anar variant en els primers anys (passant de tractaments a demanda a tractaments regularment administrats de manteniment, establint-se posteriorment les pautes actuals d'inducció i manteniment, així com l'estandardització de l'ús concomitant d'immunosupressors i la seva introducció progressivament més precoç en el curs de la malaltia).

Tanmateix, es va decidir deixar lapses de temps entre ambdues cohorts a fi d'evitar solapaments entre elles. Finalment, amb aquestes premisses, es van crear dues cohorts de casos incidents de MC en el registre ENEIDA diagnosticats entre els anys 1990 i 1995, i entre 2007 i 2012 (*Figures 1 i 2*).

Figura 1. Representació gràfica sobre línia cronològica de les cohorts en malaltia de Crohn segons l'any de diagnòstic i els 5 anys de seguiment, abans i després de la implementació dels anti-TNF per a aquesta malaltia.

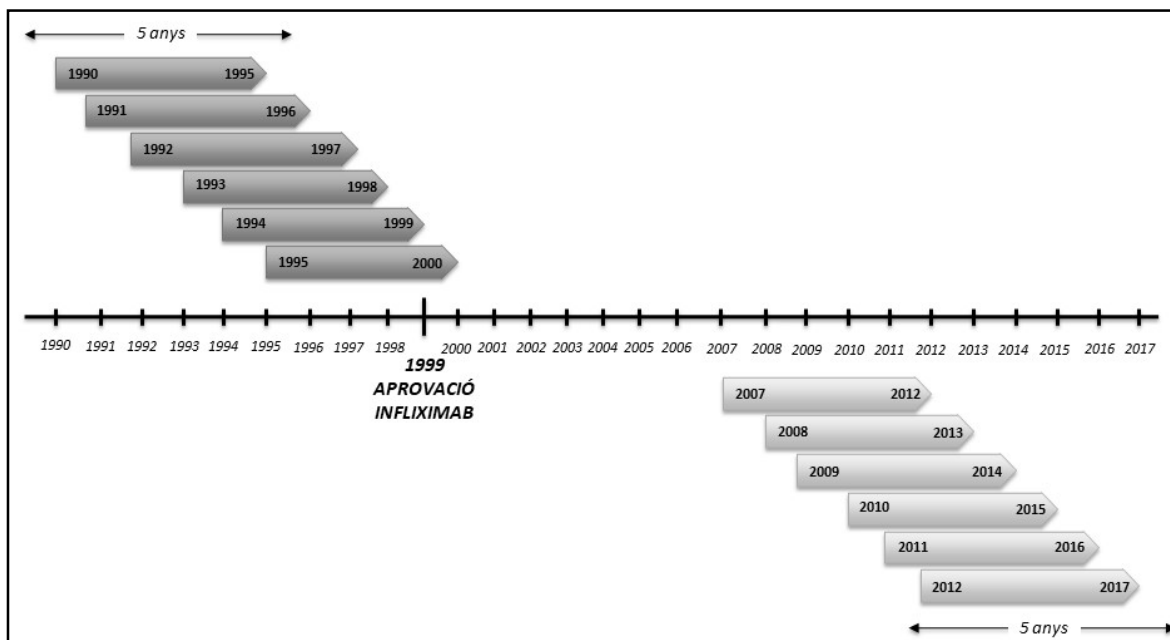
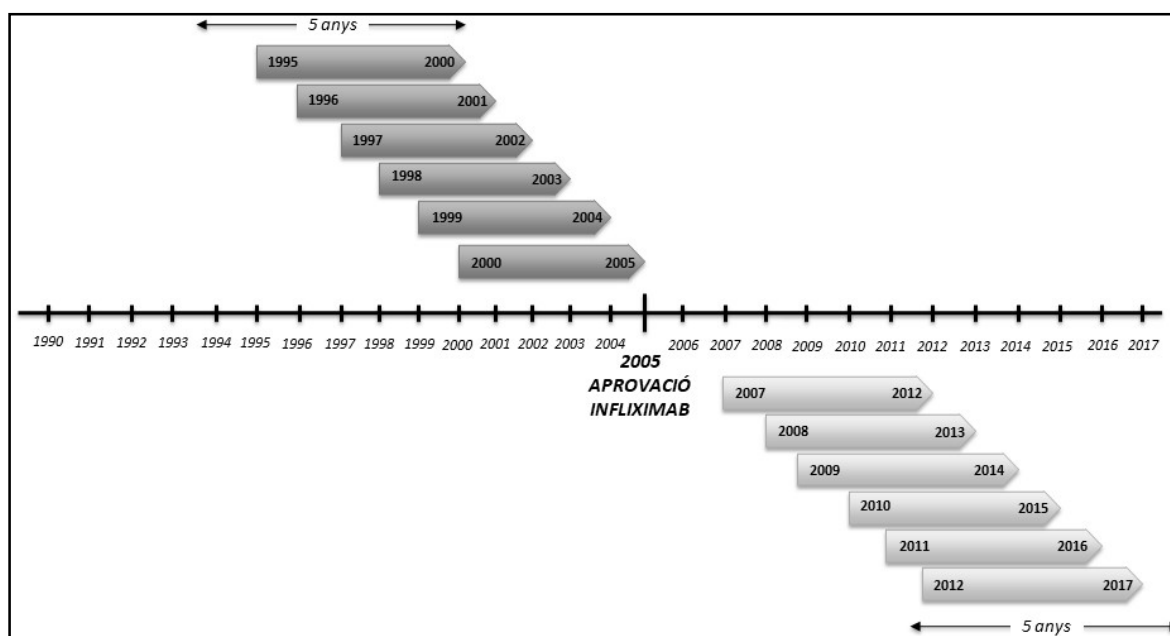


Figura 2. Representació gràfica sobre línia cronològica de les cohorts en colitis ulcerosa segons l'any de diagnòstic i els 5 anys de seguiment, abans i després de la implementació dels anti-TNF per a aquesta malaltia.



De la mateixa manera, donat que l'aprovació del primer anti-TNF (infliximab) per a la CU va ser l'any 2005, es van identificar els casos incidents de CU registrats a ENEIDA entre 1995 i 2000 per a la primera cohort, i entre 2007 i 2012 per a la segona.

Degut a que aquest estudi pretenia valorar els canvis en requeriments de cirurgia abdominal precoç abans i després de la disponibilitat de fàrmacs anti-TNF en la MII, es va considerar que el seguiment havia d'incloure els primers 5 anys des del diagnòstic, però que aquest finalitzaria abans si es produïa la primera cirurgia (colectomia en la CU, o bé, resecció intestinal o de còlon en la MC), el pacient es perdia de seguiment o moria per qualsevol causa.

La Taula 3 mostra els criteris d'inclusió i exclusió en l'estudi. De forma sintètica, es van excloure aquells pacients en els que mancaven dades determinants pels objectius de l'estudi i aquells pacients amb seguiment inferior a 6 mesos (en absència de cirurgia).

Taula 3. Criteris d'inclusió i d'exclusió en l'estudi 1.

Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió
Diagnòstic incident de malaltia inflamatòria intestinal en el període d'estudi establert.	Seguiment inferior a 6 mesos, en absència de cirurgia.
Edat adulta en el moment del diagnòstic (> 18 anys).	Dates de diagnòstic o de cirurgia no disponibles.
	Malaltia inflamatòria intestinal inclassificable o indeterminada.
	Canvi de diagnòstic entre fenotips de malaltia inflamatòria intestinal en qualsevol moment des del diagnòstic inicial.

No s'han inclòs els pacients diagnosticats en edat pediàtrica (ja que presenten un fenotip més agressiu de la malaltia en comparació al d'inici en edat adulta i per no estar representats adequadament en el registre ENEIDA) i aquells casos en els que es va produir un canvi de diagnòstic (des de MC o MII inclassificable cap a CU, o a l'inrevés, ja que podria haver influït en les decisions terapèutiques preses).

4.1.4. Objectius i definicions

L'objectiu principal de l'estudi era avaluar els canvis sobre els requeriments quirúrgics precoços en relació a la disponibilitat de tractament amb fàrmacs anti-TNF, tant en MC com en CU.

Com a objectius secundaris, es van establir l'avaluació dels canvis en l'ús d'immunomoduladors segons la disponibilitat dels agents anti-TNF en la MC i en la CU i dels factors que s'associen a la necessitat de cirurgia precoç en la MC i en la CU.

Per tant, es va definir com a *cirurgia precoç* aquella indicada pel tractament de la MII que es realitza en els 5 primers anys després del diagnòstic, basat en les evidències que demostren que la primera cirurgia intestinal en la MC i la colectomia per malaltia refractària en la CU són particularment freqüents en aquest període (41,117). No s'inclogueren les cirurgies per malaltia perianal.

Així doncs, segons el propòsit de l'estudi, no es consideraven aquelles intervencions que s'havien realitzat més enllà dels 5 primers anys després del diagnòstic de la MII.

De forma similar, a fi d'avaluar l'impacte de l'ús d'IMS (tiopurines, metotrexat) i d'agents anti-TNF sobre la cirurgia, només hem tingut en compte aquells pacients en els quals s'ha utilitzat IMS o anti-TNF (com a mínim, que se'ls hagi administrat una dosi) durant els primers 5 anys i abans de la cirurgia, en el cas que aquesta s'hagi dut a terme.

També es van considerar com a centres d'alt volum aquells que havien registrat un nombre de cirurgies superior a la mediana de pacients intervinguts per centre en aquest estudi, durant els períodes establerts.

4.1.5. Anàlisi estadística

Les variables categòriques s'expressen com a freqüències i percentatges. Les variables contínues es descriuen com a mitja i desviació estàndard o com a mediana i rang interquartílic. Les diferències estadístiques entre grups es van avaluar mitjançant la prova chi-quadrat (X^2) (amb la correcció de Yates, si s'escau) o el test exacte de Fisher per a variables categòriques, i la prova t d'Student o U de Mann-Whitney per a variables contínues, segons la comprovació prèvia de la distribució normal de les variables mitjançant la prova de Kolmogorov-Smirnov.

Es van construir corbes de Kaplan-Meier per a la introducció d'IMS i per a cirurgia precoç per a cada cohort. El test de log rank s'ha utilitzat per a la comparació de les corbes entre les dues cohorts de cada malaltia i constatar diferències abans i després de la disponibilitat dels anti-TNF.

També s'han construït corbes de Kaplan-Meier de cirurgia precoç en les subpoblacions de major risc de cirurgia segons la presentació fenotípica en cada malaltia (en cas de CU, els pacients amb afectació extensa, i en la MC, els pacients amb afectació ileal) (41,51,117)). Finalment, també es van construir corbes de Kaplan-Meier per a descriure la introducció dels anti-TNF en les cohorts 2 de cada malaltia en funció del temps des del diagnòstic.

Per ajustar l'efecte de la disponibilitat d'agents anti-TNF a la supervivència lliure de cirurgia, tenint en compte els efectes d'altres factors potencials de confusió, com ara l'afectació ileal en MC, l'afectació extensa en la CU, ser fumador actiu al diagnòstic o l'exposició a IMS, s'ha realitzat una anàlisi multivariant de regressió de Cox, de forma independent entre les cohorts de CU i MC.

En tots els casos, la significança estadística s'ha establert quan $p < 0,05$. Tots els procediments estadístics s'han realitzat mitjançant el programari *SPSS versió 23* (Chicago, EUA).

4.1.6. Aspectes ètics

Com s'ha esmentat anteriorment, tots les centres han d'haver obtingut l'aprovació dels seus Comitès d'Ètica respectius per a poder participar en el registre ENEIDA. Així mateix, els investigadors són responsables d'obtenir el consentiment informat dels pacients abans d'introduir

les dades al registre. Per tant, els estudis basats en el registre ENEIDA que han estat aprovats pel comitè científic de GETECCU no requereixen d'aprovacions addicionals.

4.2. Material i mètodes: Estudi 2

4.2.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi observacional, retrospectiu i poblacional amb la finalitat de valorar la mortalitat postoperatoria en pacients sotmesos a tractament quirúrgic per MII en el nostre àmbit i en l'era dels tractaments biològics.

4.2.2. Font de dades

El CatSalut proporciona una cobertura universal de Salut Pública a tots els residents a Catalunya. D'acord amb el Decret 90/1990 del 3 d'abril (DOGC núm. 1282, de 23.4.1990) (179), es va crear una targeta sanitària individual com a document identificatiu i acreditatiu dels residents a Catalunya que permetria l'accés als seus serveis sanitaris públics. Més endavant, en el Decret 288/1999, es regulà l'ús de la targeta per l'accés a la prestació farmacèutica (180).

Així, a través d'aquesta targeta, es creà la base de dades del Sistema Català de Vigilància Sanitària (SCVS), recopilant informació detallada tant demogràfica com sobre l'assistència sanitària universal i la prestació farmacèutica proporcionada a la població de Catalunya (7.515.398 habitants al 2012) (181).

La informació d'assistència sanitària prové dels centres hospitalaris públics de Catalunya, i des del 2011, dels centres d'Atenció Primària, centres especialitzats d'infermeria i d'atenció de salut mental (*Figura 3*).

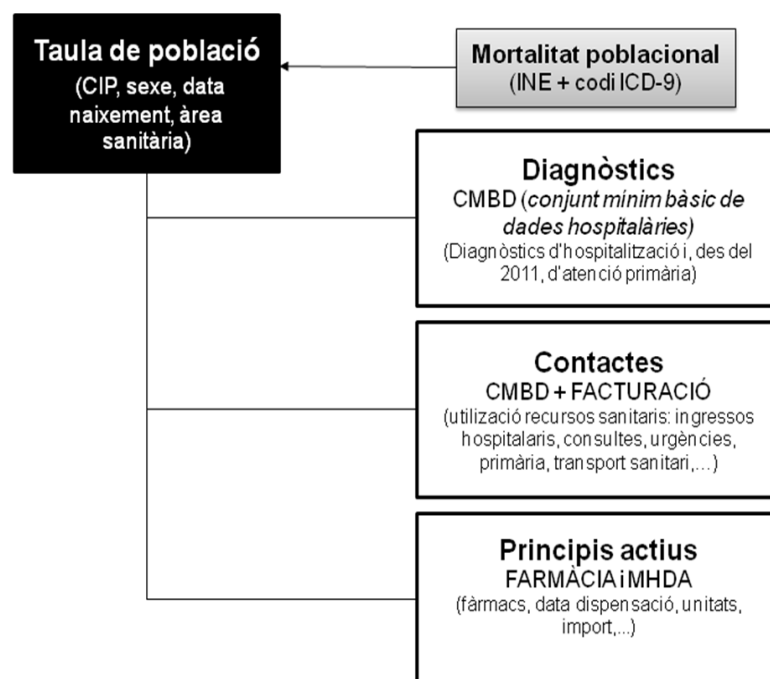
També proporciona informació sobre visites ambulatories, rehabilitació i molts altres serveis al pacient.

El registre disposa d'un sistema de validació automatitzat, per comprovar la consistència de les dades i identificar possibles errors. A més, com que aquesta informació s'utilitza amb finalitats de

pagament al proveïdor, es realitzen auditories externes periòdiques per assegurar la qualitat i fiabilitat de les dades.

Tota la informació forma un conjunt mínim bàsic de dades (CMBD) extretes a partir de la classificació per diagnòstics ICD-9-CM (*International Classification of Diseases*, Novena Revisió) fins al 2017, la qual va ser substituïda posteriorment per la ICD-10 (182). Aquest és el motiu pel qual s'ha decidit treballar amb dades fins el 2016, a fi d'evitar errors diagnòstics pel canvi de codificació.

Figura 3. Esquema sobre la metodologia d'integració de dades en el base del Sistema Català de Vigilància Sanitària a partir de la targeta sanitària. CIP: Codi d'Identificació Personal; INE: Institut Nacional d'Estadística; MHDA: Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria; CMBD: conjunt mínim bàsic de dades.



Segons la classificació ICD-9-CM, el codis corresponents a CU i MC són 556 i 555, respectivament. El sufix "CM" significa modificació clínica ("Clinical Modification"), i és el sistema que s'utilitza per recollir morbiditat a partir dels informes d'alta hospitalària. La morbiditat s'expressa segons Grups de Morbiditat Ajustada (GMA). El GMA és una eina/índex d'avaluació de risc de salut poblacional basada en informació de multimorbiditat, comparable a d'altres ja existents (com per exemple, l'índex de Charlson (182)), però que ha estat desenvolupat a partir de les dades del Sistema del

CatSalut (183). A grans trets, és el coeficient entre el valor assignat a la complexitat de patologies que presenta cada pacient pel nombre de comorbiditats totals. Ha demostrat tenir un bon valor predictiu de l'ús dels serveis de salut (183,184).

Per alta banda, quan un codi s'expressa sense el sufix "CM", el sistema ho recull com a mortalitat. No obstant, el registre de mortalitat no depèn directament del CatSalut, sinó que es combinen dades i s'extreuen els casos a partir del Institut Nacional d'Estadística.

El CMBD no permet tenir informacions solapades o duplicades, ja que totes les dades registrades i actualitzades contínuament s'unifiquen mitjançant un sol codi personal per a cada targeta sanitària del CatSalut (CIP = Codi d'Identificació Personal).

En resum, es tracta d'un registre que proporciona dades sanitàries, basades en la població, sobre la morbiditat i la mortalitat de més de 7,5 milions de persones d'una àrea del sud d'Europa, el qual ja s'ha utilitzat anteriorment amb èxit per diversos projectes de recerca (14,184–186).

El llistat amb tots els codis utilitzats per a identificar malalties, cirurgies i morbiditats, s'adjunten a les *Taules suplementàries 1 i 2* (veure apartat 10, *Annex*).

4.2.3. Població a estudi

L'estudi utilitza dades retrospectives i anònimes provinents del CMBD entre el 31 de desembre del 2006 al 31 de desembre del 2016. El període d'estudi va venir determinat per la disponibilitat de dades al CMBD (a partir del 31 de desembre de 2006) fins la implementació del canvi de codificació de diagnòstics de l'ICD-9 a l'ICD-10 (31 de desembre de 2016). Aquest període correspon, a més, a l'inici de la disponibilitat d'anti-TNF tant per MC com per CU en la pauta de tractament que es continua utilitzant en l'actualitat.

A Catalunya, la majoria de pacients amb MII es tracten en el sistema públic de salut, donat que es tracta de malalties cròniques, amb una elevada necessitat de recursos sanitaris, alguns dels quals com les teràpies biològiques, les cirurgies o els ingressos hospitalaris, tenen un cost econòmic elevat.

Els *casos* es defineixen com a aquells pacients residents a Catalunya amb diagnòstic de MII notificat al CatSalut (ja sigui a través de l'hospital, centres d'atenció primària o urgències), que van tenir un ingrés hospitalari en el qual es va realitzar un procediment quirúrgic intestinal, ja sigui una resecció de budell prim com en el còlon i recte (colectomia segmentària, subtotal o total) durant el període d'estudi.

4.2.4. Objectius i definicions

L'objectiu principal és valorar la taxa de mortalitat postquirúrgica intrahospitalària i als 30 dies en pacients intervinguts de cirurgia abdominal per MC i CU a Catalunya, en l'era dels fàrmacs biològics, i avaluar els factors que s'associen a la mortalitat postoperatòria.

Com a objectiu secundari es va establir avaluar l'evolució de la taxa de cirurgies per MII a Catalunya en l'era dels biològics.

A fi de descriure l'epidemiologia de les MII en el nostre àmbit en la darrera dècada s'han definit com a casos prevalents de MII el nombre total de pacients amb MII, residents a Catalunya i vius al 31 de Desembre de cada any, en relació amb el total de la població catalana. S'ha obtingut el nombre de casos prevalents a partir del SCVS, mentre que les dades sobre la població de referència (població a Catalunya), per calcular les taxes d'incidència acumulada i prevalença, s'han obtingut tenint en compte les dades de l'IDESCAT (web oficial de l'Institut d'Estadística de Catalunya i de la Generalitat de Catalunya) (181). Les taxes s'expressen per cada 100.000 habitants.

La *mortalitat intrahospitalària* es defineix com la que s'ha produït durant l'ingrés hospitalari.

Les taxes de mortalitat bruta s'expressen per cada 1.000 pacients i es calculen tant per grups d'edat com en global. Les causes de la mort no es registren explícitament a la base de dades i, per tant, no es poden determinar en aquest estudi.

A més dels factors relatius al pacient com la comorbiditat o l'edat, un dels factors que s'ha relacionat amb la mortalitat postoperatòria en pacients amb MII és el volum de cirurgies (124,125) efectuat en un determinat centre o per un equip o cirurgia determinat. Això està en relació a l'elevada morbiditat d'aquest tipus de cirurgia i la importància de la corba d'aprenentatge necessària (125).

El sistema públic de salut català està format per centres hospitalaris de diferent complexitat. No obstant, no existeix una definició estandarditzada per a establir quan el volum de cirurgies en la MII es pot considerar adequat. Per aquest motiu, els hospitals s'han classificat arbitràriament segons el nombre total de cirurgies relacionades amb la MII efectuades a cada centre durant el període d'estudi, de la manera següent: *hospitals d'alt volum* si van realitzar almenys 100 cirurgies durant el període d'estudi, *volum mig* si es van realitzar entre 50 i 99 cirurgies, i *baix volum* si es van realitzar menys de 50 cirurgies.

A part de dades demogràfiques, tipus de MII, mortalitat i comorbiditat segons GMA, també s'ha recollit la tècnica quirúrgica (oberta o laparoscòpia). Tanmateix, des de l'any 2011, també s'ha valorat l'ús de corticosteroides sistèmics i d'agents anti-TNF en els 3 mesos previs a la cirurgia.

4.2.5. Anàlisi estadística

Les variables contínues s'expressen com a mitjana i desviació estàndard i es comparen amb les proves t d'Student o U de Mann-Whitney (prova no-paramètrica equivalent), segons es precisa. Les variables categòriques s'expressen en proporcions o freqüències i es comparen mitjançant la prova de chi-quadrat (X^2) (amb la correcció de Yates, si s'escau). La comprovació de la distribució normal de les variables s'ha realitzat amb la prova de Kolmogorov-Smirnov.

S'ha utilitzat la regressió logística multivariant ajustada per gènere, edat, volum de cirurgia i comorbiditat per identificar els factors de risc independents de mortalitat.

La significança estadística s'ha considerat si $p < 0,05$ en totes les proves. Els procediments estadístics s'han realitzat mitjançant el programari *SPSS versió 23* (Chicago, EUA).

4.2.6. Aspectes ètics

En aquest estudi s'utilitzen dades anònimes i epidemiològiques retrospectives provinents del CMBD. Al no disposar de dades personals, no ha estat necessari obtenir el consentiment informat i explícit dels pacients. Segons la legislació espanyola, no es necessita l'aprovació del Comitè d'Ètica per a estudis retrospectius de gran volum de dades anònimes.

El fet de no realitzar cap intervenció mèdica, compleix les directrius ètiques de la Declaració de Hèlsinki de 1975.

L'estudi s'ha dut a terme d'acord amb les directrius de la declaració STROBE per a realitzar estudis observacionals en Epidemiologia (187).

5. RESULTATS

5.1. Resultats de l'estudi 1

5.1.1. Característiques i definició de les cohorts de l'estudi

5.1.1.1. Cohorts de pacients amb malaltia de Crohn

S'han inclòs un total de 7.370 malalts diagnosticats de MC a l'estudi, distribuïts en 2.022 pacients en la Cohort 1 (diagnosticats en el període de 1990 a 1995, previ a la disponibilitat dels anti-TNF) i 5.348 en la Cohort 2 (diagnosticats durant el període de 2007 a 2012 després de l'aprovació del primer anti-TNF). A la *Taula 4*, es presenten les característiques basals principals de les mateixes.

Taula 4. Característiques basals en els pacients amb malaltia de Crohn.

	Cohort 1 1990-1995 (n=2.022)	Cohort 2 2007-2012 (n=5.348)	P
Gènere femení	1.026 (51)	2.587 (48)	0,07
Edat al diagnòstic	28,8± 11,7	36,9± 16,2	<0,0001
Fumador actiu al diagnòstic	872 (44)	1.993 (37)	<0,0001
Antecedent familiar de MII	294 (15)	704 (13)	0,1
Afectació ileal	1.632 (81)	4.303 (80)	0,8
Estenosi intestinal	238 (12)	586 (11)	0,32
Complicacions penetrants abdominals	167 (8)	396 (7)	0,22
Afectació perianal	178 (9)	435 (8)	0,35

Els pacients s'han distribuït de manera uniforme per gènere i, com era d'esperar, una gran part té afectació ileal (exclusiva o conjuntament amb el còlon). Cal destacar que els pacients de la Cohort 1 són significativament més joves i que hi ha una proporció significativament més elevada de fumadors actius al diagnòstic, probablement en relació als canvis socials i legislatius sobre el tabaquisme instaurades en aquella dècada.

En el registre ENEIDA, tot i que es poden enregistrar les complicacions extraintestinals, no s'introdueix la data en la que es desenvolupen. Per aquesta raó, en la Cohort 2, la prevalença de manifestacions extraintestinals resulta menor. Degut a que el seguiment de l'estudi era de cinc anys des del diagnòstic i una proporció notable dels pacients de la Cohort 1 tenien seguiments en el registre de més de quinze anys, la prevalença observada no reflexa la prevalença real en els primers 5 anys. Per aquesta raó no es mostren les dades.

5.1.1.2. Cohorts de pacients amb colitis ulcerosa

S'han inclòs un total de 8.069 pacients, 2.938 pacients en la Cohort 1 (diagnosticats en el període de 1995 a 2000, previ a la disponibilitat dels anti-TNF) i 5.131 pacients en la Cohort 2 (diagnosticats durant el període de 2007 a 2012, després de l'aprovació del primer anti-TNF). La *Taula 5* inclou les característiques basals principals d'ambdues cohorts.

Taula 5. Característiques basals en els pacients amb colitis ulcerosa.

	Cohort 1 1990-1995 (n=2.938)	Cohort 2 2007-2012 (n=5.131)	P
Gènere femení	1.323 (45)	2.415 (47)	0,07
Edat al diagnòstic	37 ± 14,1	41,7 ± 16,4	<0,0001
Fumador actiu al diagnòstic	536 (18)	677 (13)	<0,0001
Antecedent familiar de malaltia inflammatòria intestinal	318 (11)	539 (11)	0,5
Colitis extensa	1.237 (42)	1.903 (37)	<0,0001

Globalment els pacients es distribueixen uniformement per gènere i un 39% presenten colitis extensa, tot i que comparativament, la Cohort 1 en presenta una major proporció. A l'igual que en el cas de la MC, la Cohort 1 conté significativament més fumadors actius i pacients més joves al diagnòstic.

De forma similar a les cohorts de MC, en la Cohort 2 de malalts amb CU, la prevalença de manifestacions extraintestinals resulta menor i per les raons anteriorment exposades no se'n mostren les dades.

5.1.2. Ús d'immunosupressors i agents anti-TNF

5.1.2.1. Malaltia de Crohn

Els pacients amb MC exposats a IMS en els primers 5 anys després del diagnòstic són 325 (17%) i 3.402 (64%) en les Cohorts 1 i 2, respectivament ($P < 0,0001$). Globalment, el 85% correspon a tractament amb tiopurines i un 4% a metotrexat.

Tal i com s'observa en la *Figura 4A*, els IMS es van prescriure més freqüentment i precoç durant el període de la Cohort 2 ($27,3 \pm 18,2$ vs. $10,3 \pm 13,2$ mesos, $P < 0,0001$). La probabilitat acumulada d'iniciar IMS a les Cohorts 1 i 2 resultaren del 5% i 51% a l'any, 11% i 62% als 3 anys, i 18% i 74% als 5 anys, respectivament ($P < 0,0001$).

D'altra banda, 1.952 pacients en la Cohort 2 (36%) van ser tractats amb algun agent anti-TNF en els primers 5 anys, després d'una mediana de temps de $17,2 \pm 15,7$ mesos des del diagnòstic. La probabilitat acumulada d'iniciar tractament amb agents anti-TNF en la Cohort 2 fou del 21%, 37% i 45%, a l'any, tres i cinc anys, respectivament (*Figura 5A*).

5.1.2.2. Colitis Ulcerosa

En la Cohort 1, 472 pacients (16%) van ser tractats amb IMS en els primers 5 anys des del diagnòstic i, en la Cohort 2, 1.479 (29%) ($P < 0,0001$). Globalment, el 85% van rebre tiopurines i el 2% metotrexat.

Com en el cas de la MC, els IMS es van prescriure més freqüentment i precoç en la Cohort 2 ($23,3 \pm 17,6$ vs. $16,2 \pm 16,3$ mesos, $P<0,0001$). Tanmateix, la probabilitat acumulada d'iniciar tractament amb IMS en les Cohorts 1 i 2 resultaren del 6% i 17% a l'any, 12% i 27% als tres anys, i 18% i 34% als cinc anys, respectivament ($P<0,0001$). (Figura 4B).

Finalment, 762 pacients en la Cohort 2 (15%) han estat tractats amb agents anti-TNF, després d'una mediana de temps de $22,4 \pm 17$ mesos des del diagnòstic. La probabilitat acumulada d'iniciar tractament amb anti-TNF en la Cohort 2 fou del 6%, 13% i 18%, al primer, tercer i cinquè anys des del diagnòstic de la malaltia, respectivament (Figura 5B).

Figura 4. Probabilitat acumulada de seguir "lliure" d'immunosupressors en la malaltia de Crohn (4A) i en la colitis ulcerosa (4B) (Cohorts 1, línia discontinua; Cohorts 2, línia contínua).

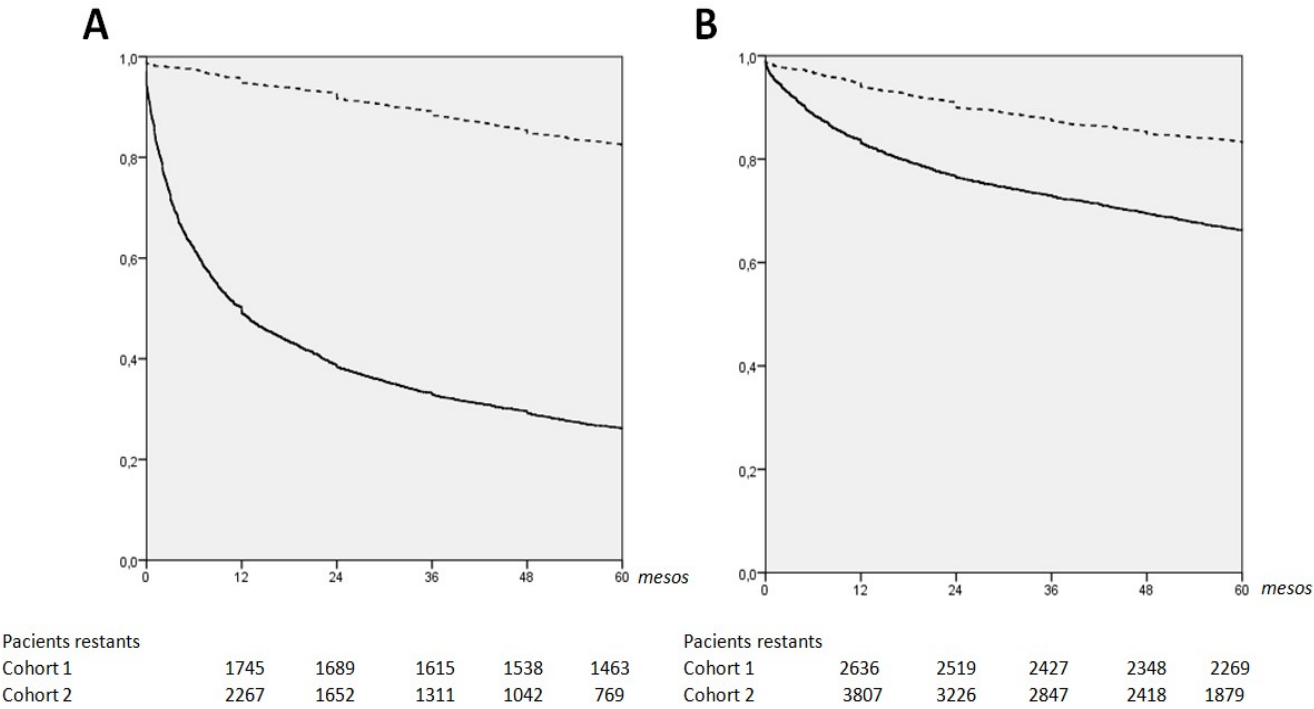
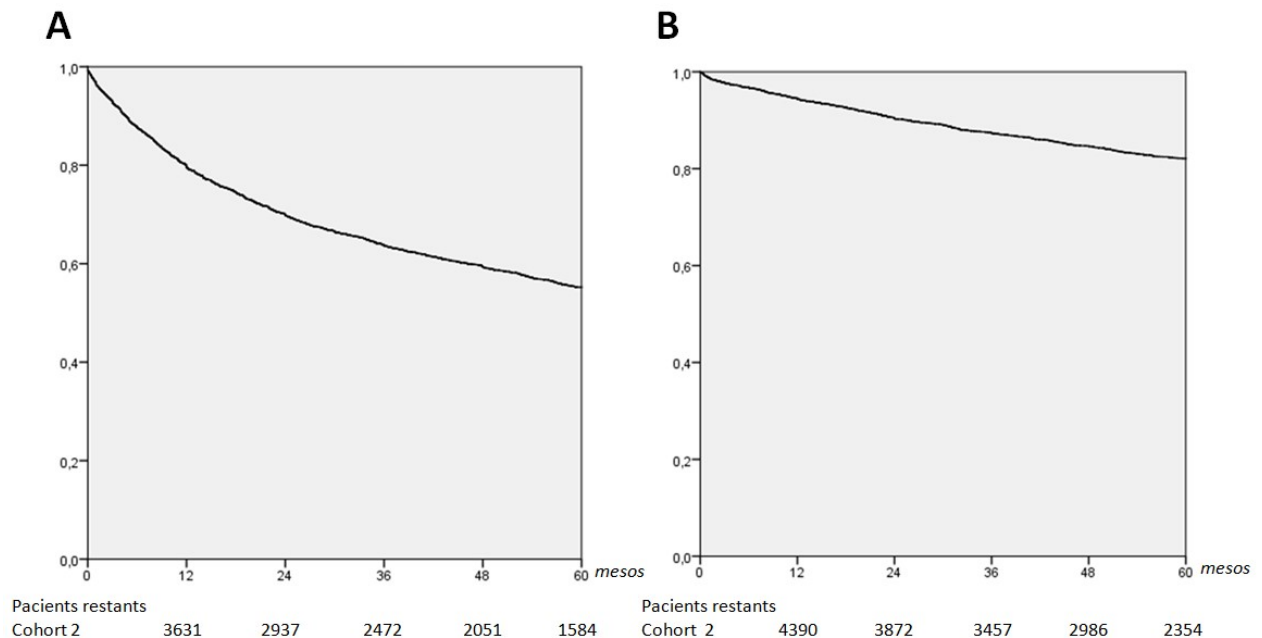


Figura 5. Probabilitat acumulada de seguir "lliure" de tractament amb anti-TNF en la malaltia de Crohn (5A) i en la colitis ulcerosa (5B) (Cohorts 1, línia discontinua; Cohorts 2, línia contínua).



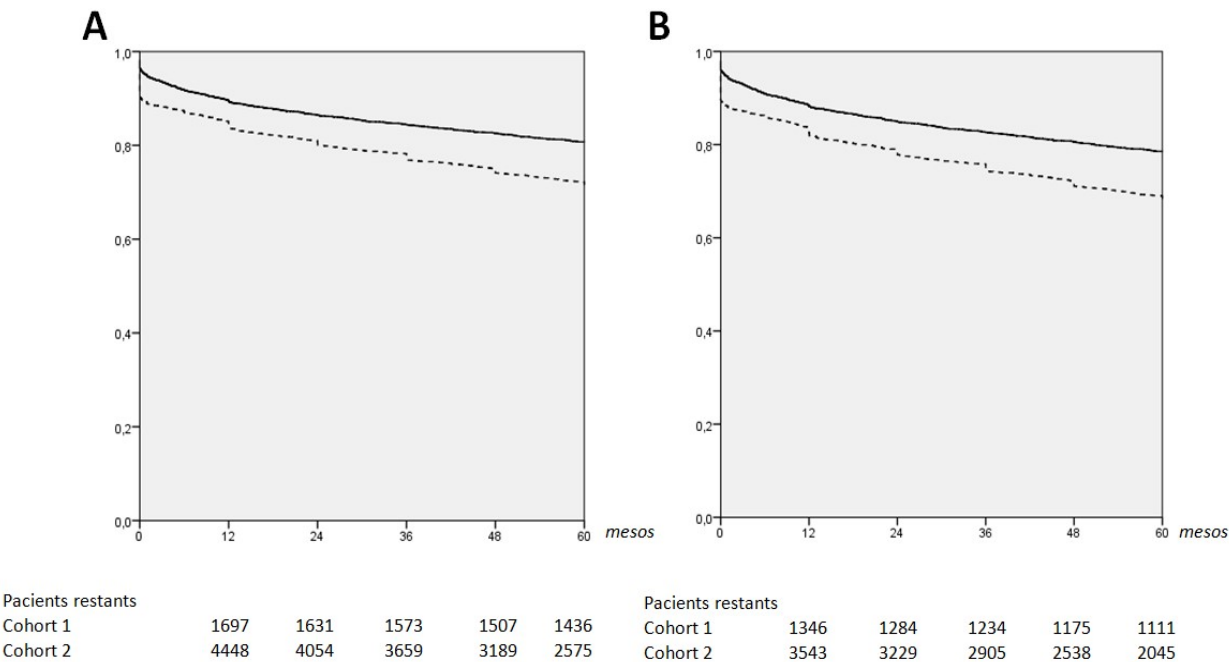
5.1.3. Resecció intestinal en la malaltia de Crohn

Un total de 1.506 (20%) pacients amb MC es van sotmetre a cirurgia dins del període d'estudi. La mediana de temps entre el moment del diagnòstic i la cirurgia fou de 8,4 mesos (0 – 26 mesos). La majoria dels pacients van requerir resecció ileal o reseccions ileocòliques (94%), essent la principal indicació de la cirurgia l'estenosi intestinal (37%), seguida per la malaltia refractària a tractaments mèdics i les complicacions penetrants intraabdominals relacionades amb la pròpia malaltia (19%, en cadascun dels casos).

En la Cohort 1, s'intervingueren 573 (28%) pacients en els primers cinc anys des del diagnòstic, en comparació amb 933 (17%) pacients de la Cohort 2 ($P < 0,0001$). A més, les cirurgies es realitzaren de forma més precoç en la Cohort 1, amb una mediana de temps per cirurgia de 9,9 mesos (0 - 31,6 mesos) en la Cohort 1 vs. 14,6 mesos (0,4 - 24,1 mesos) en la Cohort 2 ($P = 0,029$). La probabilitat acumulada de resecció intestinal en les Cohorts 1 i 2 resultaren del 16% i 11% a l'any, del 22% i 16% als 3 anys, i del 29% i 19% als 5 anys, respectivament ($P < 0,0001$) (Figura 6A).

Aquestes diferències es mantenen en la subpoblació de major risc, és a dir, aquells que presenten una afectació ileal, presentant una probabilitat acumulada de resecció intestinal en les Cohorts 1 i 2 del 18% i 12% a l'any, del 25% i 17% als 3 anys, i del 32% i 21% als 5 anys, respectivament ($P<0,0001$) (Figura 6B).

Figura 6. Probabilitat acumulada d'estar "lliure" de resecció intestinal en la malaltia de Crohn, tant en el global dels pacients (6A), com en aquells amb afectació ileal (6B) (Cohorts 1, línia discontinua; Cohorts 2, línia contínua).



5.1.3.1. Exposició prèvia a immunosupressors a la cirurgia

En la Cohort 1, 61 dels 573 pacients amb MC operats (11%) havien estat tractats amb IMS abans de la cirurgia, representant una taxa significativament inferior a la dels pacients de la Cohort 2 (432 pacients dels 933 operats (46%), $P<0,0001$). Per contra, la proporció de pacients exposats a IMS que finalment van requerir cirurgia en el període d'estudi fou del 33% en la Cohort 1 i del 21% en la Cohort 2 ($P<0,0001$).

Per altra banda, 297 pacients dels 933 operats (32%) a la Cohort 2 es van tractar amb anti-TNF abans de la cirurgia, i un 15% dels pacients tractats amb anti-TNF van ser finalment operats.

5.1.3.2. Factors associats a cirurgia precoç en la malaltia de Crohn

En l'anàlisi univariant, l'afectació ileal ($p<0,0001$), el tabaquisme actiu al diagnòstic de la malaltia ($p<0,0001$), l'edat ($p<0,0001$), l'absència de tractament amb IMS ($p<0,0001$) i el maneig en centres d'alt volum de cirurgies per MII ($p<0,001$) s'associaren significativament a una major probabilitat de cirurgia. En l'anàlisi de regressió Cox, l'afectació ileal, el tabaquisme actiu en el moment del diagnòstic i una major edat al diagnòstic s'associaren de forma independent a un major risc de cirurgia precoç, mentre que l'ús d'IMS i el maneig en centres d'alt volum quirúrgic per MII el redueixen (Taula 6). Tot i la significativa reducció de cirurgies en el segon període, la disponibilitat dels anti-TNF (representada per la cohort 2 de l'estudi) no es va associar de forma independent al risc de cirurgia precoç.

Taula 6. Factors associats a la cirurgia precoç en la malaltia de Crohn (anàlisi de regressió de Cox).

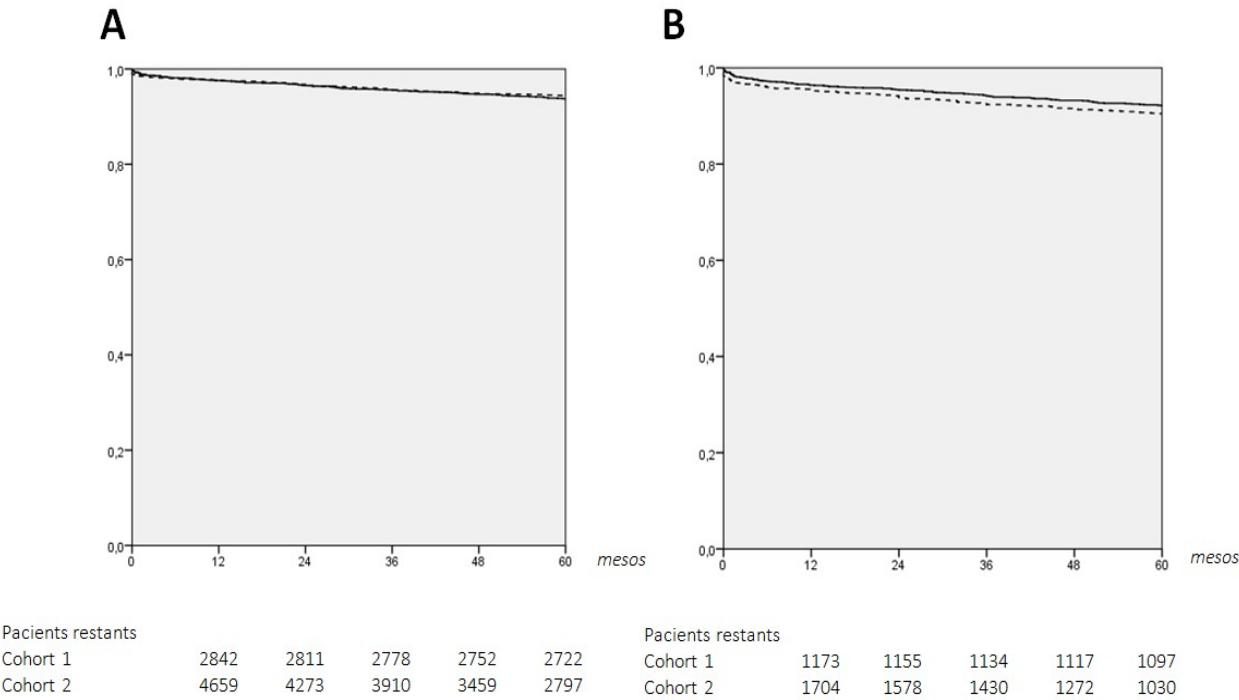
	Odds Ratio [IC 95%]	P
Afectació ileal	2,38 [2,01-2,83]	<0,001
Edat adulta al diagnòstic	1,007 [1,004-1,01]	<0,001
Fumador actiu al diagnòstic	1,20 [1,08-1,33]	0,001
Ús d'immunosupressors	0,46 [0,42-0,52]	<0,001
Centres d'alt volum de cirurgia en malaltia inflamatòria intestinal	0,73 [0,63-0,85]	<0,001
Cohorts 1 vs. 2	0,89 [0,781-1,003]	0,056

5.1.4. Colectomies en la colitis ulcerosa

Tres-cents seixanta-set del total de pacients de les cohorts amb CU (5%) foren sotmesos a cirurgia en el període d'estudi, després d'una mediana de temps de 14,5 mesos des del diagnòstic (1,5 - 33,6 mesos). La principal indicació quirúrgica fou la refractarietat al tractament mèdic (70%), seguida de la perforació intestinal o l'hemorràgia digestiva massiva, en només el 5% dels casos.

En la Cohort 1, 156 (5%) pacients foren colectomitats precoçment, en comparació amb 211 (4%) en la Cohort 2 ($P=0,013$). Tot i la major taxa de colectomies, i contràriament al que s'observà en la MC, la mediana de temps per a la cirurgia fou similar entre les dues cohorts ($18,3 \pm 18,3$ mesos en la Cohort 1, i $20 \pm 18,2$ mesos en la Cohort 2; $P=0,3$). La probabilitat acumulada de colectomia en les Cohorts 1 i 2 són del 3% i 2% a l'any, del 4% i 4% al tercer any, i del 6% i 5% al cinquè any després del diagnòstic, respectivament ($P=0,2$) (Figura 7A). Aquesta similitud de les corbes es manté en la subpoblació de major risc, és a dir, aquells pacients que presenten una colitis extensa, presentant una probabilitat acumulada de colectomia en les Cohorts 1 i 2 del 5% i 4% a l'any, del 7% i 6% als 3 anys, i del 9% i 8% als 5 anys, respectivament ($P<0,0001$) (Figura 7B).

Figura 7. Probabilitat acumulada d'estar "lliure" de colectomia en la colitis ulcerosa, tant en el global dels pacients (A), com en aquells amb malaltia extensa (B) (Cohorts 1, línia discontinua; Cohorts 2, línia contínua).



5.1.4.1. Exposició prèvia a immunosupressors a la colectomia

En la Cohort 1, només 50 pacients dels 156 operats (32%) havien estat tractats amb IMS prèviament a la cirurgia, una proporció significativament menor a la observada en la Cohort 2, on

118 pacients dels 211 operats (56%) havien estat tractats amb IMS ($P<0,0001$). D'altra banda, la proporció de pacients tractats amb IMS i posteriorment operats durant l'estudi fou significativament superior en la Cohort 1 que en la Cohort 2 (11% vs. 8%, respectivament; $P<0,023$).

En la Cohort 2, 23 pacients dels 211 colectomitats (58%) s'havien tractat prèviament amb anti-TNF, però només un 16% dels tractats amb anti-TNF van ser colectomitats.

5.1.4.2. Factors associats a colectomia precoç en la colitis ulcerosa

En l'anàlisi univariant, la CU extensa ($p<0,0001$), el sexe masculí ($p<0,0001$), l'edat ($p<0,0001$), l'absència de tractament amb IMS ($p<0,0001$) i el maneig amb centres d'alt volum quirúrgic de MII ($p<0,0001$) s'associaren significativament a colectomia. Tanmateix, en la regressió de Cox, només la CU extensa s'associà independentment a un increment del risc de colectomia precoç, mentre que el maneig en centres d'alt volum de cirurgies per MII, la reduïen. No s'observà cap associació al fet de pertànyer a la Cohort 1 o 2 (Taula 7). De forma similar a la MC, la disponibilitat dels anti-TNF no es va associar al risc de colectomia.

Taula 7. Factors associats a la cirurgia precoç en la colitis ulcerosa (anàlisi de regressió de Cox).

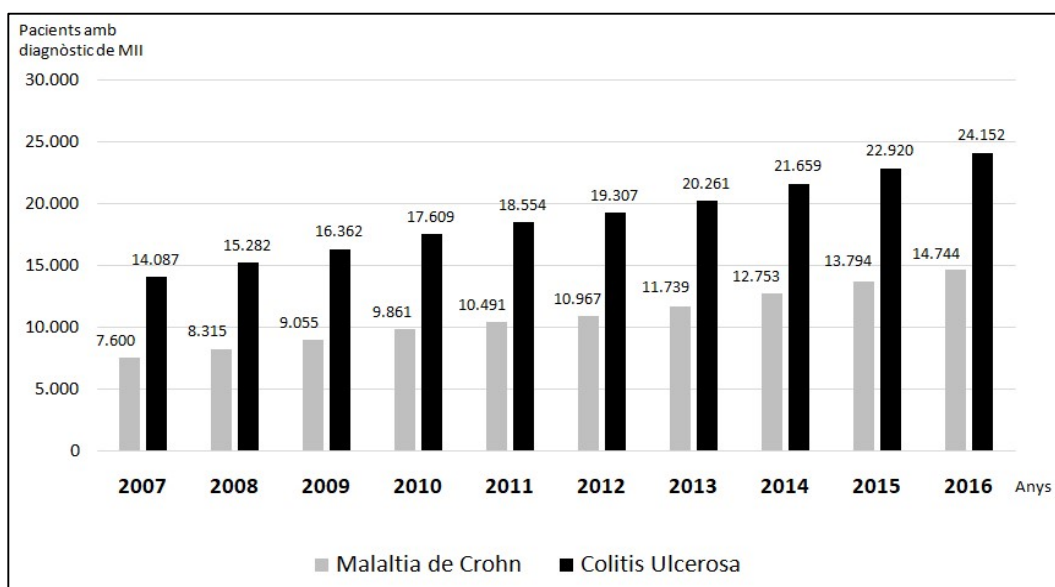
	<i>Odds Ratio</i> [IC 95%]	P
Colitis extensa	3,33 [2,68-4,15]	<0,001
Edat al diagnòstic	1,003 [0,99-1,01]	0,39
Fumador actiu al diagnòstic	0,81 [0,6-1,09]	0,17
Centres d'alt volum de cirurgia en malaltia inflammatòria intestinal	0,63 [0,48-0,84]	0,002
Cohorts 1 vs 2	0,89 [0,73-1,11]	0,31

5.2. Resultats de l'estudi 2

5.2.1. Característiques demogràfiques i prevalença de la malaltia inflamatòria intestinal a Catalunya 2007-2016

En base a les dades del CMBD, la prevalença de la MII es va incrementar a Catalunya durant el període d'estudi, és a dir, en la darrera dècada. En el cas de MC, el nombre de pacients diagnosticats va incrementar-se de 7.600 a 14.744, i en el cas de la CU, de 14.077 a 24.152 (Figura 8). Per tant, en aquesta població (considerant que durant el període d'estudi la població de Catalunya era de 7.500.000 habitants aproximadament) les prevalences observades eren de 0,56% per a MII, 0,35% per CU i 0,21% per MC.

Figura 8. Pacients amb diagnòstic de malaltia inflamatòria intestinal a Catalunya durant el període 2007 a 2016.

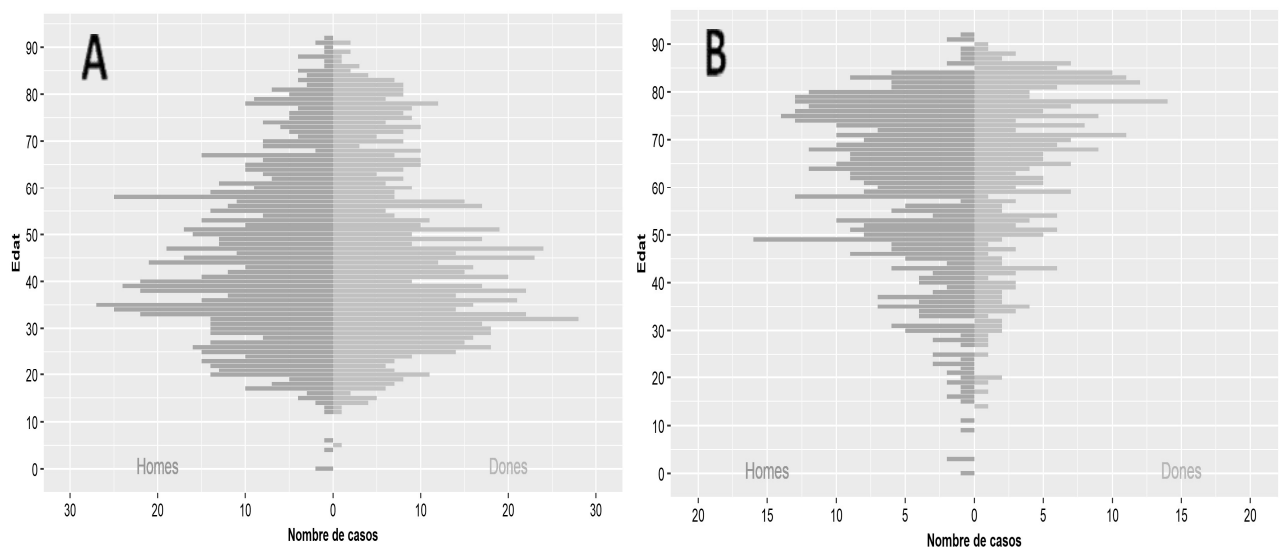


5.2.2. Intervencions quirúrgiques per malaltia inflamatòria intestinal realitzades a Catalunya en el període 2007-2016

En el període d'estudi es van realitzar un total de 2.398 reseccions intestinals en pacients amb MII (incloent colectomies segmentàries o totals i reseccions d'intestí prim), de les quals 1.660 van correspondre a pacients amb MC (69%) i 738 pacients amb CU (31%).

La distribució per edat i sexe dels pacients amb MII intervinguts es mostren a la *Figura 9*. Globalment, la mediana d'edat en el moment de la cirurgia fou de $50,6 \pm 19,5$ anys. No obstant, la distribució per edats fou pràcticament inversa en MC i CU, de forma que l'edat mitja en els pacients amb MC en el moment de la intervenció quirúrgica era de $45,8 \pm 18,3$ anys, i de $61,2 \pm 17,9$ anys en la CU. Respecte al sexe, no s'observà cap predomini en la MC (50,9% homes), però sí en la CU (61,9% homes). Conseqüentment, amb l'edat, l'índex de comorbiditat fou també major en els pacients intervinguts per CU (GMA de $11,4 \pm 9,6$ en MC, i de $16,7 \pm 12,6$ en CU).

Figura 9. Distribució per edat i sexe dels pacients intervinguts per malaltia de Crohn (A) i colitis ulcerosa (B) a Catalunya en el període entre el 2007 i el 2016.



A la *Taula 7* s'exposen les principals característiques demogràfiques i clíniques dels pacients intervinguts segons la malaltia. Respecte al moment de la cirurgia, en relació al curs evolutiu de la MII, la majoria de pacients es van intervenir durant els primers 5 anys des del diagnòstic tant en MC com en CU, tot i que en el cas de la CU hi ha una marcada proporció de pacients intervinguts en el primer any des del diagnòstic.

Pel que fa al tractament amb corticoides o agents anti-TNF en els 3 mesos previs a la cirurgia, el 60% dels pacients no n'havien rebut, el 17% havien rebut corticoides, el 14% anti-TNF i el 9% havien rebut tractament combinat amb ambdós fàrmacs.

En relació a la tècnica quirúrgica, la via laparoscòpica va ser utilitzada en el 22% de les intervencions, més freqüentment en la CU, però sense arribar a un terç de les intervencions en global.

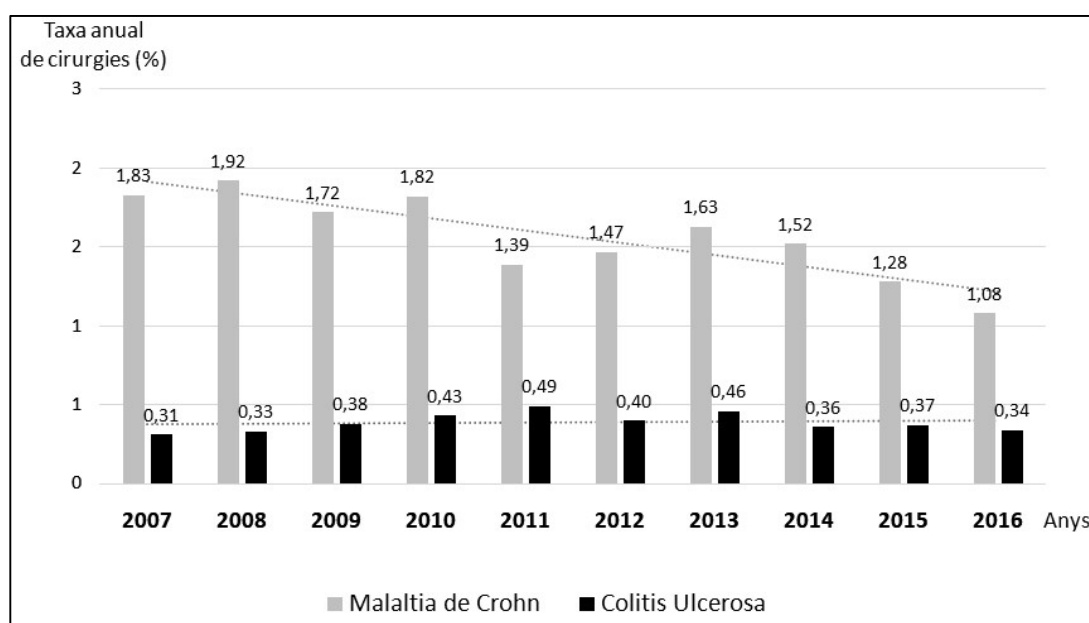
Taula 7. Principals característiques en el moment de la intervenció quirúrgica relacionades amb el tipus de malaltia inflamatòria intestinal.

	Malaltia de Crohn (n=1.660)	Colitis Ulcerosa (n=738)
Sexe masculí (%)	50,9	61,9
Edat (anys)	45,8±18,3	61,2±17,9
Grups d'edat (anys) (%)		
<30	19,6	5,0
30 - 39	22,8	8,8
40 - 49	18,8	11,5
50 - 59	15,1	14,9
60 - 69	10,0	19,9
>69	13,7	39,8
Temps entre diagnòstic i cirurgia (anys) (%)		
< 1	32,8	43,4
1 - 5	19,6	18,6
6 - 10	18,8	17,5
>10	28,7	20,6
GMA	11,4±9,6	16,7±12,6
Any de la intervenció quirúrgica (%)		
2007 - 2008	18,0	12,9
2009 - 2010	20,2	18,7
2011 - 2012	18,5	22,9
2013 - 2014	23,2	23,0
2015 - 2016	20,1	22,5
Cirurgia laparoscòpica (%)	18,4	29,9

Mortalitat intrahospitalària (%)	2,1	5,4
Mortalitat als 30 dies (%)	2,5	6,4

El nombre d'intervencions anuals va oscil·lar entre 139 i 194 en la MC i entre 44 i 93 en la CU. La taxa anual de resecció intestinal en MC descendeix des de 1,83% al 2007 fins a 1,08% al 2016. Per altra banda, en la CU, la taxa anual de cirurgia es manté estable en la darrera dècada entre 0,31% i 0,34% (Figura 10).

Figura 10. Taxes anuals de cirurgia en la malaltia inflamatòria a Catalunya en el període entre el 2007 i el 2016.



Les intervencions quirúrgiques es van realitzar en un total de 55 centres hospitalaris de diferent nivell de complexitat. Es va considerar que 7 centres eren d'alt volum quirúrgic (amb més de 100 procediments durant el període d'estudi), 7 de volum mig (entre 50-100 cirurgies) i 41 de baix volum (menys de 50 procediments).

Els centres d'alt volum van realitzar 1.391 intervencions (58%), amb un rang de 109 i 304 intervencions per centre i durant tot el període d'estudi; els de volum mig realitzaren 456

intervencions (19%), amb un rang de 53 a 80 procediments per centre. Finalment, el grup de centres de baix volum quirúrgic van realitzar 551 intervencions (23%), amb un rang de 1 a 29 procediments per centre.

A les *Taules 8 i 9* es mostren les principals característiques dels pacients i de les intervencions efectuades segons el volum quirúrgic dels centres.

En els centres d'alt volum existeix un predomini de cirurgies per MC, els pacients intervinguts són més joves, tenen una MII de més llarga evolució i més freqüentment havien rebut tractament amb corticoides o anti-TNF en els 3 mesos previs a la cirurgia. Per contra, la comorbiditat valorada pel GMA va resultar menor en els centres d'alt volum.

Els centres d'alt volum van mantenir una activitat quirúrgica més uniforme durant el període d'estudi, a diferència dels altres dos grups en els que hi ha hagut un increment progressiu en el nombre de cirurgies realitzades. Tanmateix, és en els centres d'alt volum on es realitzen més freqüentment cirurgies via laparoscòpica.

Taula 8. Característiques demogràfiques, clíniques i quirúrgiques dels pacients intervinguts per malaltia de Crohn segons el volum quirúrgic del centre.

	Alt volum (n=1.003)	Volum mig (n=318)	Baix volum (n=339)	P
Sexe masculí (%)	49,5	53,1	53,1	ns
Edat (anys)	43,3±16,9	48,9±19,1	50,3±20,1	<0,001
Grups d'edat (anys) (%)				
<30	21,6	17,9	15,3	
30 - 39	27,5	16	15	
40 - 49	18,7	17	20,7	
50 - 59	13,4	20,1	15,3	
60 - 69	9,1	11	11,8	
>69	9,7	17,9	21,8	<0,001

Anys entre diagnòstic i cirurgia (%)				
< 1	26,9	37,1	46,3	
1 - 5	19,6	19,5	19,8	
6 - 10	20,4	18,2	14,5	
>10	33	25,2	19,5	<0,001
GMA	10,7±9	13,7±11,6	11,4±9,1	<0,001
Any de la intervenció quirúrgica (%)				
2007 - 2008	19,2	16	16,2	
2009 - 2010	20,7	16,7	21,8	
2011 - 2012	18,5	14,8	21,8	
2013 - 2014	22	28,3	21,8	
2015 - 2016	19,4	24,2	18,3	0,03
Tractament 3 mesos previs a la cirurgia (%) – dades a partir de 2011				
Sense tractament	49,3	51,4	67,1	
Corticoides	15,6	19,2	15,2	
Anti-TNF	22,1	20,6	11,9	
Corticoides + anti-TNF	13	8,9	5,7	<0,001
Cirurgia laparoscòpica (%)	21,2	16	12,4	0,001
Mortalitat intrahospitalària (%)	1,3	4,1	2,4	0,008
Mortalitat als 30 dies (%)	1,5	4,7	3,5	0,003

Taula 9. Característiques demogràfiques, clíniques i quirúrgiques dels pacients intervinguts per colitis ulcerosa segons el volum quirúrgic del centre.

	Alt volum (n=388)	Volum mig (n=138)	Baix volum (n=212)	P
Sexe masculí (%)	62,1	71,7	55,2	0,008
Edat (anys)	58,3±18,4	63,2±17,3	65,1±16,4	<0,001

Grups d'edat (anys) (%)				
<30	6,7	2,2	3,8	
30 - 39	10,8	10,9	3,8	
40 - 49	12,9	13	8	
50 - 59	16	10,9	15,6	
60 - 69	20,1	16	22,2	
>69	33,5	47,1	46,7	0,001
Anys entre diagnòstic i cirurgia (%)				
< 1	37,6	43,5	53,8	
1 - 5	19,1	15,2	19,8	
6 - 10	19,6	16,7	14,2	
>10	23,7	24,6	12,3	0,001
GMA	15,8±12,3	20±15,1	16,1±10,9	0,002
Any de la intervenció quirúrgica (%)				
2007 - 2008	15	8,7	11,8	
2009 - 2010	20,9	17,4	15,6	
2011 - 2012	25	18,8	21,7	
2013 - 2014	19,1	29,7	25,9	
2015 - 2016	20,1	25,4	25	0,048
Tractament 3 mesos previs a la cirurgia (%) – dades a partir de 2011				
Sense tractament	63,1	71,6	87,7	
Corticoides	24,5	17,7	7,8	
Anti-TNF	4,4	2,9	3,3	
Corticoides + anti-TNF	8	7,8	1,3	<0,001
Cirurgia laparoscòpica (%)	34,3	29	22,6	0,012
Mortalitat intrahospitalària (%)	5,2	6,5	5,2	ns
Mortalitat als 30 dies (%)	5,7	7,9	6,6	ns

*ns: no significatiu

5.2.3. Mortalitat postoperatoria en la malaltia inflamatòria intestinal a Catalunya

Globalment, la mortalitat postoperatoria intrahospitalària fou del 3,01%, essent significativament inferior en els centres d'alt volum (2,4%) en comparació amb els centres de volum mig (4,8%) i de baix volum (3,45%) ($p=0,027$).

La mortalitat postoperatoria als 30 dies presentà unes xifres similars, amb una taxa global del 3,7%, també significativament inferior en centres d'alt volum (2,7%) en comparació amb els de volum mig (5,7%) i baix volum (4,7%) ($p=0,004$).

No obstant, aquestes diferències depenen només de la mortalitat en pacients intervinguts per MC (Taules 5 i 6). En la MC, els centres d'alt volum tenen una taxa de mortalitat significativament menor tant intrahospitalària (1,3%) com als 30 dies (1,5%) en comparació amb els de volum mitjà (4,1% i 4,7%) i de volum baix (2,4% i 3,5%) ($p=0,008$ i $p=0,003$, respectivament).

Degut a les diferències poblacionals observades entre els tres grups de centres establerts, s'ha realitzat una anàlisi de regressió logística multivariant ajustada per edat i comorbiditat, prenent com a referència els centres de gran volum i agrupant els centres de baix i mig volum.

En aquesta anàlisi, els factors associats a la mortalitat postquirúrgica en la MC són l'edat més avançada i la comorbiditat (valorada pel pes GMA). En la CU només la comorbiditat es va associar a una major mortalitat. Per contra, el volum de cirurgies no s'associa a una major mortalitat postquirúrgica (*Taula 10*).

En una anàlisi exploratòria de regressió logística ajustada, es va incloure l'ús de corticoides i d'agents anti-TNF en els tres mesos previs a la intervenció quirúrgica (incloses només les intervencions del 2011 al 2016), i la cirurgia laparoscòpica, però els resultats respecte als factors de risc associats a la mortalitat postquirúrgica en MII són similars (*Taula 11*). En l'anàlisi destaca la cirurgia laparoscòpica com a factor protector respecte a la mortalitat intrahospitalària i als 30 dies en la CU.

Taula 10. Regressió logística multivariant ajustada per la mortalitat postoperatòria, intrahospitalària i als 30 dies en la malaltia inflamatòria intestinal. Resultats expressats amb odds ratio i intervals de confiança del 95%.

		Mortalitat intrahospitalària	Mortalitat als 30 dies de la cirurgia
Malaltia de Crohn	Volum cirurgies (<100)	1,76 (0,81-4,07)	1,96 (0,95-4,21)
	Edat	1,06 (1,03-1,09)	1,05 (1,02-1,08)
	GMA	1,05 (1,03-1,09)	1,06 (1,03-1,09)
	Sexe femení	1,18 (0,55 – 2,58)	1,19 (0,59 – 2,42)
Colitis Ulcerosa	Volum cirurgies (<100)	0,87 (0,43-1,77)	1,02 (0,53-1,97)
	Edat	1,02 (0,99-1,05)	1,01 (0,99-1,05)
	GMA	1,05 (1,03-1,07)	1,05 (1,03-1,07)
	Sexe femení	0,49 (0,22 – 1,04)	0,64 (0,32 – 1,29)

Taula 11. Regressió logística multivariant exploratòria ajustada per la mortalitat postoperatòria, intrahospitalària i als 30 dies en la malaltia inflamatòria intestinal. Resultats expressats amb odds ratio i intervals de confiança del 95%.

		Mortalitat intrahospitalària	Mortalitat als 30 dies de la cirurgia
Malaltia de Crohn	Volum cirurgies (<100)	1,31 (0,53-3,32)	1,62 (0,7-3,9)
	Edat	1,04 (1,01-1,08)	1,03 (1,01-1,07)
	GMA	1,06 (1,03-1,09)	1,07 (1,03-1,09)
	Sexe femení	1,58 (0,65 – 3,95)	1,54 (0,68 – 3,58)
	Cirurgia laparoscòpica	0,24 (0,01 – 1,22)	0,43 (0,07 – 1,55)
	Corticoides	1,44 (0,52 – 3,67)	1,31 (0,51 – 3,15)
	Anti-TNF	0,2 (0,01 – 1,06)	0,35 (0,05 – 1,33)
Colitis Ulcerosa	Volum cirurgies (<100)	0,78 (0,35-1,79)	0,91 (0,42-2,01)
	Edat	1,04 (1-1,08)	1,03 (1-1,06)
	GMA	1,05 (1,02-1,07)	1,05 (1,03-1,07)
	Sexe femení	0,39 (0,15 – 0,94)	0,48 (0,2 – 1,09)
	Cirurgia laparoscòpica	0,07 (0,004 – 0,36)	0,06 (0,003 – 0,31)
	Corticoides	1,47 (0,59 – 3,46)	1,47 (0,62 – 3,34)

6. DISCUSSIÓ

En els darrers anys, diversos estudis poblacionals i una metanàlisi han observat una marcada reducció de les taxes de cirurgia en MC i, tot i que de forma menys acusada, també en CU (50,116,188). L'elevada eficàcia dels agents anti-TNF en la inducció de la remissió clínica i en la curació de la mucosa intestinal va induir a pensar que aquests fàrmacs potser podrien canviar la història natural de la MII, particularment si s'utilitzaven en la fase més incipient i precoç de la malaltia (50,132,175). Per aquesta raó, es tendeix a atribuir aquesta reducció en les cirurgies a l'ús dels anti-TNF, però els estudis que avaluen el paper de la introducció precoç d'IMS i d'anti-TNF en la MC sobre les taxes de cirurgia han aportat resultats conflictius i controvertits (101,105,189). A més, un estudi retrospectiu recentment publicat sobre el maneig de la MII en la pràctica clínica habitual, realitzat a partir de la base de dades del Sistema Nacional d'Assegurança Mèdica de França, del període 2009 a 2013, ha observat que l'estratègia terapèutica predominant segueix sent el patró “step-up”, és a dir, que la introducció dels anti-TNF, i inclús dels immunomoduladors, no és tan precoç com es pensava (190). Per tant, la reducció dels requeriments quirúrgics podria ser deguda a altres factors que no siguin la introducció precoç dels anti-TNF.

A la *Taula 12*, es mostren les característiques dels estudis més rellevants de base poblacional i de base hospitalària (tenint en compte la metodologia i el nombre de pacients inclosos) en els que s'ha avaluat la necessitat de tractament quirúrgic en diferents períodes temporals. La majoria d'ells no tenen un disseny metodològic adequat per a avaluar l'impacte de la disponibilitat d'anti-TNF, per diverses raons.

En primer lloc, perquè inclouen períodes anteriors a l'ús de IMS (fet de rellevància, ja que s'ha suggerit repetidament el seu efecte potencial sobre l'evolució de la MII i sobre la necessitat de cirurgia (41,191), ja que comparen cohorts incidents dels anys 70 i 80 amb cohorts dels primers anys del segle XXI (29,41,115,116,121,191). D'altres, només inclouen pacients diagnosticats posteriorment a l'aprovació dels primers anti-TNF (a partir de l'any 2000) (192,193) o els segments temporals establerts es solapen amb el moment d'aprovació del primer anti-TNF (191,194). Per últim, la majoria d'ells compten amb un seguiment massa curt en la cohort amb “disponibilitat d'anti-TNF”. Així doncs, considerem que les dades existents no permeten avaluar l'impacte real de la disponibilitat d'agents anti-TNF respecte les necessitats quirúrgiques.

Taula 12. Recull de principals estudis publicats que valoren els canvis en els requeriments quirúrgics en la malaltia inflamatòria intestinal segons diferents períodes temporals.

Autor i any	Disseny estudi i procedència	Tipus MII	n	Cohorts (diagnòstic)	Fi de seguiment	Conclusions
Jess (29) 2007	Poblacional (Registre nacional de Dinamarca)	MII	MC: 641 CU: 1.575	A: 1962-1987 B: 1991-1993 C: 2003-2004	10 anys Fins l'any: A: 1997 B: 2003 C: 2005	↓ Cirurgia al primer any després del diagnòstic en MC, però no en CU. No ús d'IMS a la cohort A i ús similar a les Cohorts B i C.
Ramadas (41) 2010	Poblacional (registre àrea hospitalària del Regne Unit)	MC	341	1986-1991 1992-1997 1998-2003	5 anys	↓ taxa de cirurgia al cinquè any després del diagnòstic, però no en el primer any, respecte al major ús de tiopurines. No valorable relació de ↓ cirurgia respecte a l'ús d'anti-TNF.
Williet (192) 2011	Cohort (hospital de referència de França)	CU	151	2000 - 2008	5 anys de mediana (Fins al 2010)	↓ taxa de colectomia, però no s'associa a l'ús d'anti-TNF.
Lakatos (115) 2012	Poblacional (registre provincial d'Hongria)	MC	506	1977-1989 1990-1998 1999-2008	≥ 1 any	↓ taxa de cirurgia per l'ús precoç d'azatioprina. No valorable relació de ↓ cirurgia respecte a l'ús d'anti-TNF.
Rungoe (116) 2014	Poblacional (registre nacional de Dinamarca)	MII	MC: 13.185 CU: 35.782	1979-1986 1987-1994 1995-2002 2003-2011	Fins al 2011 (0-32 anys)	↓ taxa de cirurgia a l'any, 5 anys i 9 anys del diagnòstic. ↑ ús d'azatioprina es relaciona amb ↓ taxa de cirurgia. No valorable relació de ↓ cirurgia respecte a l'ús d'anti-TNF.
Reich (194) 2014	Poblacional (àrea quatre hospitals de Canadà)	CU	481	Colectomies A: 1998-2005 B: 2005-2011	Fins al 2011 (0-13 anys)	↓ taxa de colectomies de forma paral·lela a ↑ ús d'anti-TNF, sense clara relació entre ells.
Moore (193) 2014	Poblacional (registre provincial de Canadà)	CU	7.227	A: 2003-2004 B: 2007-2008	Fins a cirurgia o: A: 2005-2006 B: 2009-2010	↓ taxa de colectomies en CU, però no en CU amb brots greus. ↑ ús anti-TNF no s'associa a ↓ colectomies.

Lee (191) 2015	Cohort (hospital de referència de Corea del Sud)	CU	2.802	A: 1977-1999 B: 2000-2006 C: 2007-2013	Fins al 2013 i/o als 7 anys després del diagnòstic	↑ ús anti-TNF és concomitant a ↓ colectomies, sense clara relació entre ells.
Zhulina (121) 2015	Poblacional (àrea hospitalària de Suècia)	MC	472	A: 1963-1975 B: 1976-1990 C: 1991-2005	5 anys	↓ taxa de cirurgia i ↑ ús d'anti-TNF, sense clara relació entre ells.

*MC: Malaltia de Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; MII: Malaltia Inflammatory intestinal; ↓: Disminució; ↑: Augment.

El primer estudi d'aquesta tesi és el primer que ha estat dissenyat específicament per poder valorar l'efecte de la disponibilitat dels agents anti-TNF sobre les taxes de cirurgia en una cohort amb un nombre molt elevat de pacients. S'ha comparat una cohort de casos incidents immediatament abans de la concessió de la llicència per a l'ús del primer anti-TNF, tant per la CU com per la MC, amb una altra cohort incident una vegada ja s'havia consolidat l'esquema de tractament amb aquests fàrmacs i s'havien optimitzat mesures preventives per a infeccions oportunistes universalment.

Contràriament a la MC, la segona cohort de la CU es genera poc després de l'aprovació de l'infliximab per a aquesta malaltia; això es va decidir en base a que l'experiència en el maneig dels anti-TNF de més de 5 anys pel tractament de la MC va comportar una ràpida estandardització d'ús d'aquest fàrmac en la CU.

L'estudi es centra en valorar la necessitat de cirurgia precoç, és a dir, aquella que es produeix en els primers 5 anys de malaltia. Tot i que es pot veure com un inconvenient o limitació de l'estudi, es coneix que la majoria de les cirurgies es realitzen poc després del diagnòstic tant en MC com en CU (40,41,48). En la MC són les complicacions relacionades amb la pròpia malaltia (oclusió intestinal, massa intraabdominal, abscessos o fístules...), les quals comporten més freqüentment una situació clínica potencialment quirúrgica (123,135) i en el cas de la CU, per refractarietat al tractament mèdic (133,134). Per tant, si els anti-TNF tinguessin la capacitat de modificar la història natural de la malaltia, la seva introducció precoç podria evitar cirurgies. Finalment, i per tal d'avaluar de la forma més adequada possible l'impacte de la disponibilitat dels anti-TNF sobre la cirurgia de la MII, es van preestablir sub-anàlisis per valorar els canvis en els requeriments quirúrgics en aquells

subgrups de pacients que tenen un risc més elevat de cirurgia: els que presenten afectació ileal en la MC (41) i els que presenten una afectació extensa del còlon en la CU (48,117).

En el cas de la MC, s'observa un ús més precoç i més freqüent dels IMS a la segona cohort, amb una probabilitat acumulada del 50% d'estar exposat a IMS a l'any i gairebé del 74% als 5 anys, en contraposició de tan sols un 18% als 5 anys en la cohort pre-biològica. Pel que fa als anti-TNF, la probabilitat acumulada d'exposar-se a aquests fàrmacs en la Cohort 2 és del 45% als 5 anys. Les nostres xifres són molt similars a les reportades en un estudi poblacional recent realitzat a França, que inclou gairebé 35.000 pacients incidents amb MC durant el període comprès entre els anys 2009-2013 (190). En canvi, un altre estudi poblacional danès d'una cohort incident de MC entre el 2003 i el 2011 mostra unes taxes d'exposició significativament més baixes, amb una probabilitat acumulada d'exposició a IMS i a anti-TNF als 5 anys del 36% i el 19%, respectivament (116). En el nostre estudi, s'ha objectivat una reducció de la probabilitat acumulada de cirurgia a l'any i als cinc anys des del diagnòstic, del 16% i el 29% a la Cohort 1, a l'11% i el 19% a la Cohort 2, respectivament.

Així doncs, les nostres troballes no són divergents a les dels estudis poblacionals publicats més recentment. Burr et al, en un estudi retrospectiu que utilitza una base de dades procedents d'atenció primària del Regne Unit, inclou 3.059 pacients incidents amb MC en el període 1994-2014. Dividint aquest període de temps en dos grups, s'observa que entre els anys 1996-2001 hi ha una probabilitat acumulada de cirurgia als 1 i 5 anys del 9% i 18%, i durant el segon període (2008-2013), del 13% i 22%, respectivament (188). Kirchgessner et al, en l'estudi francès esmentat anteriorment, han descrit una probabilitat acumulada de cirurgia als cinc anys del 11,9% en MC i del 5,7% en CU (190). Finalment, Rungoe et al, fins i tot amb una menor exposició a IMS i anti-TNF, han reportat una probabilitat acumulada del 9% i 23%, al 1 i 5 anys respectivament, en una cohort de MC incident en el període entre els anys 2003-2011 (116).

Tot i que el nostre estudi està específicament dissenyat per avaluar l'impacte de la disponibilitat dels anti-TNF en la cirurgia precoç, les diferències en taxes quirúrgiques entre les dues cohorts de MC podrien estar relacionades no només amb l'ús d'anti-TNF. Una troballa important del nostre estudi és que els IMS s'utilitzen de forma molt més freqüent i precoç a la segona cohort. De fet, només el 14% dels pacients exposats a IMS en la Cohort 2 finalment van ser operats, comparat amb un 74% en la Cohort 1, mentre que dels pacients exposats a anti-TNF a la Cohort 2 el 19% dels pacients exposats a anti-TNF finalment van ser operats. L'ús d'IMS en la MC va ser l'únic factor

associat a una reducció significativa de la necessitat de cirurgia pel que fa a tractaments previs. D'altra banda, també ho són l'afectació ileal i el tabaquisme actiu, però aquests són els factors de risc de cirurgia repetidament reportats en la MC (51,195,196).

Existeixen molts factors que poden haver influït en l'ús generalitzat d'IMS: la possibilitat d'escalar als anti-TNF en el cas de fracàs o refractarietat als IMS, el concepte emergent que el tractament precoç amb aquests fàrmacs és més efectiu (particularment en pacients amb malaltia agressiva o incapacitant) i la tendència creixent a evitar l'ús d'aminosalicilats en la MC. D'acord amb la nostra observació, alguns estudis més petits, però amb un disseny idoni per a avaluar-ho, han observat una correlació significativa entre l'ús precoç de tiopurines i la reducció de les taxes quirúrgiques (41,101,102).

Un factor que també pot haver impactat en la taxa de resecció quirúrgica a part de les estratègies terapèutiques i la disponibilitat de més fàrmacs, és la implementació d'unitats de MII i equips multidisciplinaris (incloent cirurgians, digestòlegs, radiòlegs i infermeres). Malauradament, aquest aspecte és difícil d'avaluar ja que la creació i posada en marxa d'aquestes unitats ha estat un procés progressiu en la majoria de centres i implica moltes variables a revisar de les que no disposàvem com el nombre de metges i cirurgians dedicats exclusivament a la MII, la data d'implementació de cirurgia laparoscòpica i proporció total de cirurgies de MII i la disponibilitat d'infermera especialitzada o de consulta ambulatoria monogràfica. A més, aquest procés ha estat heterogeni entre els centres inclosos en la base de dades ENEIDA.

També hem observat que l'edat avançada al diagnòstic s'associa a un major risc de cirurgia precoç. Una explicació plausible és que el diagnòstic diferencial és més difícil en pacients grans. En aquests casos, amb la incertesa d'un diagnòstic diferencial més ampli, l'inici del tractament amb esteroides o IMS de forma empírica no seria la millor opció donat el major risc d'efectes adversos per fàrmacs, sent la resecció quirúrgica una opció vàlida que permet establir el diagnòstic mitjançant l'anàlisi de la peça quirúrgica i pot constituir una mesura terapèutica prou bona en la majoria de casos.

En la CU, malgrat l'ús més freqüent i precoç dels IMS a la Cohort 2, no s'observa cap impacte de la disponibilitat dels anti-TNF en les taxes de cirurgia precoç, amb una probabilitat acumulada de colectomia als 1 i 5 anys del 3% i el 6%, i del 2% i un 5%, a les Cohorts 1 i 2, respectivament. Aquestes dades coincideixen amb les presentades per l'Administració Sanitària de França durant el període 2009-2013 (190) i amb les d'una metaanàlisi d'estudis poblacionals que inclou casos

incidents des del 2000 en endavant (50). Tanmateix, són lleugerament inferiors a les reportades, en un període de temps similar, en un estudi poblacional basat en el Registre Danès de pacients amb MII (116); aquestes diferències poden estar relacionades amb l'exclusió de la ciclosporina com a teràpia de rescat en la CU aguda greu refractària a corticoides a Dinamarca.

És cert que en les darreres dècades s'ha registrat una disminució de la taxa de cirurgia en CU. Tot i això, hi ha pocs estudis publicats centrats en aquest tema, la majoria dels quals es basen en cohorts de petit tamany i inclouen casos incidents des del 1970 i 1980 (29,116,191). A més, manquen estudis que comparin cohorts immediatament abans i després de l'aprovació de l'ús de teràpies biològiques per la CU (50). S'ha suggerit que la implementació a la pràctica clínica dels criteris d'Oxford per a predir la refractarietat als esteroides (precedint en una dècada la disponibilitat d'infliximab) i l'ús generalitzat de ciclosporina com a teràpia de rescat en aquest escenari, podrien tenir un paper destacat en la reducció de la necessitat de cirurgia (71), fet que podria explicar la manca d'un impacte clar de la disponibilitat d'anti-TNF en la necessitat de cirurgia precoç en la CU. A més, la ciclosporina ha demostrat tenir una eficiència similar a l'infliximab a l'hora d'evitar la colectomia a curt i llarg termini (73). Tanmateix, la diferència en la proporció de pacients amb CU que van ser exposats a IMS a les Cohorts 1 i 2 i que finalment van ser operats, és lleugerament inferior a la observada en la MC, fet suggereix que l'efecte dels IMS a la CU pot no ser el mateix que en la MC. De fet, la CU extensa és l'únic factor associat a un risc més elevat de colectomia en l'anàlisi de regressió de Cox del nostre estudi.

Els punts forts del primer estudi d'aquesta tesi són el seu disseny cronològic segons la disponibilitat dels anti-TNF i la grandària de la mostra, tot i que també té algunes limitacions. En primer lloc, s'han exclòs els pacients amb MII inclassificable i aquells en els que el diagnòstic inicial havia canviat en el curs de la malaltia. Tot i que això suposa un nombre reduït de pacients, considerem que la gestió clínica (i, particularment, la decisió d'adoptar un enfocament quirúrgic) pot ser notablement diferent, generant un biaix de selecció.

El registre ENEIDA es va iniciar l'any 2006 i el nombre de centres participants va augmentar exponencialment a partir d'aleshores. Tot i que el registre es manté de forma prospectiva, quan un centre comença la seva participació es poden incloure els pacients existents de forma retrospectiva. Per tant, en molts centres, existeix la possibilitat que no s'hagin inclòs pacients que s'havien perdut en el seguiment abans de la implementació del registre; entre aquests s'hi podrien trobar pacients operats o morts per qualsevol causa (complicacions postoperatòries, entre

d'altres). Per descomptat, aquest és un inconvenient del nostre estudi i probablement explica el nombre més elevat de casos incidents en les darreres cohorts, tot i que es minimitza pel fet que la cirurgia, les teràpies immunosupressores i les biològiques són variables obligatòries en el registre ENEIDA i rarament es perden.

En el segon estudi de la tesi, s'han obtingut les dades, per primera vegada, sobre la mortalitat postoperatòria en la cirurgia de la MII en una població del sud d'Europa, ja que les dades s'han extret a nivell poblacional en l'àmbit sanitari públic català.

Si bé s'han publicat diversos estudis poblacionals en les dues darreres dècades per avaluar la mortalitat postoperatòria en la MII, la majoria es van realitzar als Estats Units i a Escandinàvia (124,136,167,169,197) (*Taula 13*). A més, existeix una enorme heterogeneïtat entre ells, ja sigui perquè només s'adrecen concretament a la MC (125,167,169), a la CU (124,197) o a la realització de colectomies (170). Per tant, sembla clara la necessitat de dades procedents d'altres àrees geogràfiques i valorar si existeixen diferències de morbi-mortalitat entre elles.

Taula 13. Recull de principals estudis publicats sobre mortalitat postoperatòria i factors de risc associats en la malaltia inflammatòria intestinal.

Autor i any	Disseny estudi	Tipus MII	n	Mortalitat	Factors associats mortalitat
Kaplan (124) 2008	1995–2005 Poblacional (USA)	CU	7.108	Intrahospitalària 2,3%.	•Edat (aOR 8,70 (3,30–22,92)). •Hospitals volum baix (aOR 2,42 (1,26–4,63)). •Ingrés urgent (aOR 5,40 (3,48–8,40)). •Medicació prèvia (aOR 4,29 (2,13–8,66)).
Lesperance (167) 2009	2000-2004 Poblacional (USA)	MC	49.609	Intrahospitalària 0,9%. Intrahospitalària en cirurgia laparoscòpica 0,2% i oberta 0,9% (p<0,01).	No valorat.

Ellis (197) 2011	1990-2006 Poblacional (USA) Subanàlisi 2 cohorts (1990-1996 = pre-anti-TNF i 2000-2006 o post-anti-TNF)	CU	36.447	Intrahospitalària en colectomies totals en la primera cohort 3,8% i en la segona 4,6% (p=0,0003).	•Comorbiditats, sobretot insuficiència renal (OR 8,85 (4,69–16,69), p<0,0001)). •Edat (OR 1,08 (1,06–1,09), p<0,0001)).
Tøttrup A (170) 2012	1996-2010 Poblacional (Dinamarca)	MII	2.889	Als 30 dies postoperatoris en cirurgies urgents 5,3% i electives 1%.	•Edat (OR 17,78 (7,3-43,1)). •Comorbiditats (OR 2,56 (1,42-4,61)). •Dies ingrés previs a la cirurgia (OR 10,26 (1,25-84,2)). •Hospitals de baix volum (OR no expressat).
Nguyen (125) 2014	1996-2009 Poblacional (Canadà)	MC	2.842	Intrahospitalària en primera cirurgia per MC 4,4%.	•Edat al diagnòstic CD (OR 1,09 (1,00–1,18)). •Comorbiditats (OR 1,25 (1,01–1,55)).
Moghadamyeghaneh (169) 2015	2002-2012 Poblacional (USA)	MC	91.013	Intrahospitalària 1,1%.	•Edat (aOR 6,11 (5,27–7,09), p<0,01)). •Comorbiditats, sobretot coagulopatia (aOR 6,62 (5,54–7,91), p<0,01)). •Sexe masculí (aOR 1,35 (1,18–1,54), p<0,01)). •Cirurgia urgent (aOR 3,05 (2,55–3,65), p<0,01)). •Cirurgia oberta (aOR 3,01 (1,19–7,58), p<0,01)). •Afectació del colon (aOR 2,42, (1,91-3,07) P < 0,01)).

Justiniano (136) 2017	2000-2013 Poblacional (Nova York) Sub-anàlisi en 2 cohorts pre- i post-anti-TNF (2000-2006 i 2007-2013)	MII	MC 10.540 CU 5.297	Intrahospitalària en MC 2,7% cirurgies urgents i 0,4% en electives. Intrahospitalària en CU 12,9% cirurgies urgents i 0,6% electives. Intrahospitalària en cirurgia urgent disminueix en MC (3,2% vs 2,1%, p=0,02), però augmenta en colectomies per CU (10,1% vs 15%, p=0,001).	<i>Factors per MC:</i> •Edat (OR 2,01 (1,71–2,32), p<0,0001)). •Sexe femení (OR 1,58 (1,05–2,51), p=0,03)). •Perforació intestinal (OR 2,45 (1,51–4,18), p=0,002)). •Dies entre ingrés i cirurgia (OR 1,02 (1,01–1,03), p<0,001)). •Resecció d'intestí prim (OR 1,77 (1,04–3,06), p=0,04)). •Ileostomia (OR 3,09 (1,88–5,04), p<0,001)). •Hospitals baix volum (OR 1,90 (1,05–3,52), p=0,03)). <i>Factors per CU:</i> •Edat (OR 1,88 (1,65–2,18), p<0,001)). •Insuficiència renal (OR 3 (1,73–5,24), p<0,0001)). •Cirurgia en període anti-TNF (OR 1,82 (1,19–2,62), p=0,002)). •Dies entre ingrés i cirurgia (OR 1,03 (1,00–1,04), p=0,01)).
--------------------------	--	-----	---------------------------------	--	---

*MC: Malaltia de Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; MII: Malaltia Inflamatòria intestinal; EUA: Estats Units d'Amèrica; aOR: Odds Ratio ajustada; OR: Odds Ratio.

Tanmateix, s'observa un augment de la incidència acumulada i de la prevalença d'aquestes malalties en la darrera dècada, que coincideix amb la majoria d'estudis poblacionals recents (10,198,199). Segons les nostres dades, la incidència acumulada resultant de la MII és de 0,25%, de 0,14% en la CU i de 0,10% en la MC, en el període d'estudi. Tant les prevalences com les incidències que s'han calculat cal considerar-les com a una aproximació: els càlculs s'han fet sobre 7.500.000 habitants com a xifra poblacional aproximada, no es disposa dels diagnòstics de consulta ambulatoria i per altra banda, els diagnòstics registrats a primària, només estan disponibles a partir de l'any 2011; fet que podria subestimar les xifres reals per a cada malaltia, particularment en els primers anys del període estudiat.

Pel que fa a la valoració de les taxes anuals de resecció intestinal, les dades obtingudes en el segon estudi, mostren un descens en la darrera dècada en la MC (des de 1,83% al 2007 fins a 1,08% al 2016) a Catalunya, mentre que en la CU, les taxes anuals de cirurgia es mantenen estables, coincidint amb els resultats del primer estudi, realitzat a partir de dades de base hospitalària i en l'àmbit de l'estat espanyol. Aquest fet reforça la solidesa dels resultats obtinguts en ambdós estudis.

Segons els resultats obtinguts respecte la taxa de mortalitat postquirúrgica en la MII, foren del 3,01%, l'intrahospitalària, i del 3,7%, als 30 dies postoperatoris. Concretament, en la MC les taxes de mortalitat foren del 2,1% i del 5,4%, i en la CU, del 2,5% i del 6,4%, intrahospitalària i als 30 dies postoperatoris, respectivament. En comparació amb altres estudis, les taxes observades són lleugerament superiors a les publicades en alguns estudis. Per exemple, Kaplan et al. registraren una taxa de mortalitat intrahospitalària del 2,3% en CU (124) i en un altre estudi poblacional en pacients amb MC, es registrà una taxa de mortalitat intrahospitalària del 0,9% (167). En canvi, en alguns estudis s'han registrat taxes superiors a les nostres, com en el cas de l'estudi de Ellis et al, que reportà una taxa de mortalitat intrahospitalària del 4,6% en l'era biològica en pacients amb CU (197) o Nguyen et al, que registrà una taxa de mortalitat intrahospitalària del 4,4% en pacients amb MC (125). Probablement, el fet de diferenciar i separar cirurgies urgents de les electives, podria justificar aquesta disparitat de dades.

Pel que fa als factors de risc associats a la mortalitat postquirúrgica en MII, segons les dades del segon estudi, l'edat s'associa a un augment del risc de mortalitat en la MC, però no en la CU, encara que estudis recents conclouen que l'edat és un factor de risc per ambdues malalties (124,125,136,169,170,197). El baix nombre de morts podria explicar aquesta discrepància, tot i que no podem afirmar que l'edat en la CU sigui un factor de risc, sí que mostra una clara tendència a ser-ho que es reflecteix en un interval de confiança de l'OR de 0,99 a 1,05 tant en la mortalitat intrahospitalària com als 30 dies.

La comorbiditat també augmenta la mortalitat postquirúrgica, tal i com s'ha vist en d'altres estudis (125,136,169,170,197). Cal esmentar, però, que la morbiditat s'ha avaluat de forma heterogènia en els diferents estudis, utilitzant paràmetres prou diferents com el nombre total de patologies cròniques concomitants o bé índexs de comorbiditat diversos. Tanmateix, tots ells coincideixen en indicar que a major nombre de comorbiditats, major risc de morbiditat postoperatòria en cirurgies relacionades amb la MII (125,136,169,170,197).

En el nostre estudi s'ha valorat la comorbiditat segons els GMA (eina d'avaluació de risc de salut poblacional basada en informació de multimorbiditat extreta a partir de dades del registre del SCVS) i s'ha conclòs que la comorbiditat està associada a una major mortalitat postoperatòria. Aquest índex de comorbiditat té l'avantatge d'haver-se desenvolupat a partir de la mateixa base de dades del SCVS i haver demostrat una utilitat igual o inclús superior a la d'altres índex més utilitzats de comorbiditat i en diferents escenaris clínics (183).

Aquests resultats posen de manifest la necessitat de derivar pacients d'edat avançada i/o pacients més complexes a centres de més volum i major experiència en aquestes malalties, amb unitats multidisciplinàries acreditades, sobretot quan s'avalua o es preveu la necessitat d'una cirurgia. De fet, si es tenen en compte aquests dos factors, la major part de pacients s'han tractat en els centres de mig i baix volum quirúrgic.

A l'avaluar la relació entre la mortalitat i el volum quirúrgic dels centres, en la MC destaca una menor mortalitat en els centres d'alt volum (1,3%, $P=0,008$), però no en la CU (5,2%, $P>0,05$). No obstant, el volum de cirurgies per centre no s'ha objectivat com a un factor de risc per a una major mortalitat, en contraposició amb resultats publicats en altres estudis (124,136,170). Això es podria explicar per diverses raons.

En primer lloc, es va adoptar un criteri arbitrari per definir el volum quirúrgic dels centres, ja que es va efectuar la classificació tenint en compte el nombre total de cirurgies per MII a cada centre durant el període d'estudi (una dècada), sense tenir en compte altres factors com el cirurgia (fet que s'ha mostrat també com un factor determinant de morbi-mortalitat postoperatòria en la MII (125)) o el nombre de cirurgies realitzades per any en cada centre (124).

En segon lloc, més de la meitat de les intervencions s'han dut a terme en centres de gran volum i gairebé tres quartes parts de les cirurgies s'han realitzat en els centres de volum alt o mig (14 centres, d'un total de 55 hospitals), cosa que suggereix que els centres de baix volum han efectuat un nombre realment baix de procediments durant el període d'estudi. A més, els pacients operats en centres d'alt volum han estat tractats més freqüentment tant amb corticoides com amb anti-TNF durant els tres mesos previs a la cirurgia i tenien una MII de més llarga durada, fets que condueixen a pensar que els pacients presentaven una malaltia més activa i complexa. En canvi, gairebé la meitat dels pacients operats en centres de baix volum ho han fet durant el primer any del diagnòstic, suggerint una malaltia menys evolucionada.

El Grup de Treball Espanyol en MII (GETECCU) va iniciar l'any 2016 un rigorós programa de certificació d'unitats d'atenció integral de MII a Espanya (200). A data d'avui, existeixen deu unitats certificades a Catalunya (201). Per tant, probablement, almenys una part dels centres que s'han considerat com a centres de mitjà volum també estan altament qualificats per a la gestió de pacients amb MII.

Finalment, no hem observat una associació entre l'enfocament quirúrgic (laparoscòpic o obert) i la mortalitat en la MC. En CU sí que s'observa que l'abordatge laparoscòpic és un factor protector per a la mortalitat intrahospitalària i als 30 dies, probablement la baixa proporció d'intervencions laparoscòpiques en l'estudi pot haver influït en aquests resultats. Aquesta és una variable que no s'ha inclòs en la majoria dels estudis poblacionals disponibles que tracten sobre la mortalitat postoperatòria en les MII. Tanmateix, s'ha descrit que la cirurgia laparoscòpica redueix la mortalitat postoperatòria en un estudi específicament dissenyat per valorar aquesta qüestió (167). És probable que la limitada proporció d'intervencions laparoscòpiques registrades durant el període d'estudi (25% dels casos en els centres d'alt volum), la difícil i allargada corba d'aprenentatge per a poder realitzar aquestes cirurgies i la possibilitat d'una codificació incorrecta en els informes d'alta, poden haver jugat un paper determinant en els resultats obtinguts.

Entre les fortaleeses de l'estudi cal destacar que la font de dades sigui un registre poblacional, incloent tota la població de Catalunya, que és d'uns 7,5 milions de persones. El fet que el període d'estudi compregui del 2007 al 2016, cal considera-ho també com un aspecte positiu, ja que l'ús d'agents anti-TNF ja estava àmpliament establert tant en la MC com en la CU en aquell període, evitant un possible biaix per canvis en algorismes de tractament relacionats amb la disponibilitat i facilitat de maneig d'aquests fàrmacs durant el període d'estudi.

No obstant, l'estudi té algunes limitacions. En primer lloc, no es disposa de dades sobre el moment de la cirurgia (urgent o electiva), un factor que s'ha associat repetidament a un major risc de mortalitat en aquest context (136,168–170). A més, no s'ha valorat l'impacte dels diferents tipus de tècniques quirúrgiques ni la indicació de la cirurgia. De fet, si es tenen en compte només cirurgies que impliquin una resecció de còlon, les taxes de mortalitat poden variar si només es consideren colectomies totals o segmentàries (170). Per altra banda, la majoria de registres administratius poden tenir errors de codificació difícilment identificables. Tanmateix, això no és rellevant de manera uniforme per a tots els codis de diagnòstic; per exemple, és poc probable que

s'hagin perdut codis de MII o de cirurgia, però sí que és més probable que s'hagin perdut alguns codis de comorbiditats.

Finalment, la base de dades només inclou pacients que es tracten en el sistema sanitari públic; per tant, existeix la possibilitat que es pugui haver perdut un nombre limitat de pacients que un cop diagnosticats de MII hagin recorregut al sistema privat. La majoria de malalts amb MII de Catalunya són tractats en centres del sistema públic, degut fonamentalment a l'elevada necessitat d'utilització de recursos sanitaris (alguns d'ells d'elevat cost, com les teràpies necessàries) i a la cronicitat d'aquestes malalties.

Així doncs, els resultats posen de manifest la necessitat de derivar pacients amb diagnòstic de MII d'edat avançada i complexes, sobretot pel que fa a la comorbiditat, a centres amb unitats multidisciplinàries especialitzades i acreditades, a més, de la necessitat d'avaluació d'alternatives terapèutiques més segures en aquests subgrups de malalts, ja que són els que presenten una major mortalitat postquirúrgica.

7. CONCLUSIONS

Tenint en compte els objectius de la Tesi i tot el que s'ha desenvolupat a partir dels estudis realitzats, es conclou que:

- A partir d'un estudi poblacional basat en el registre espanyol creat per GETECCU, s'ha objectivat un descens significatiu dels requeriments quirúrgics en l'era dels agents biològics en la malaltia de Crohn, però no en la colitis ulcerosa. Aquestes troballes s'han corroborat en un segon estudi a partir de les dades poblacionals del Servei Català de Salut.
- S'ha observat un ús més freqüent i més precoç d'immunosupressors en l'era dels biològics per al tractament de la malaltia inflamatòria intestinal. Aquest canvi en el maneig terapèutic s'associa a la reducció de la taxa de cirurgies en la malaltia de Crohn, i sembla ser un aspecte determinant en aquest descens. En la colitis ulcerosa, tot i que els immunosupressors s'introdueixen abans i més freqüentment, el fet que la seva indicació segueixi venint determinada exclusivament per una resposta inadequada als corticoides fa que, probablement, el seu impacte sigui molt menor.
- S'ha observat una taxa de mortalitat intrahospitalària postoperatoria en malaltia inflamatòria intestinal del 3,01% i una a mortalitat als 30 dies postoperatoris del 3,7%. Les taxes són significativament inferiors en els centres d'alt volum quirúrgic només en la malaltia de Crohn.
- La mortalitat postoperatoria en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal està associada a les comorbiditats i l'edat. D'altra banda, s'ha observat que en els centres d'alt volum quirúrgic tracten pacients més joves i amb menys comorbiditats, però amb una malaltia més evolucionada i més freqüentment amb tractaments actius amb corticoides i anti-TNF.

8. LÍNIES DE FUTUR

- És evident la reducció en la última dècada dels requeriments quirúrgics en la MII. Segons el nostre estudi, els anti-TNF no juguen un paper tan important en aquest aspecte, però sí el canvi d'estratègia terapèutica amb els IMS. Valorant els nous fàrmacs biològics sorgits darrerament i canviant l'estratègia terapèutica, es podria aconseguir disminuir les complicacions greus i necessitats quirúrgiques, sobretot les urgents.
- Valorar la creació d'unitats acreditades en MII per disminuir la taxa de morbi-mortalitat postquirúrgica, ja que la mortalitat postquirúrgica, s'associa sobretot a l'edat avançada i a les comorbiditats. Per tant, les decisions en aquests casos sempre haurien de ser preses per un comitè multidisciplinari i tenint en compte sobretot aquests paràmetres inherents al pacient, sense deixar de valorar els lligats a la pròpia malaltia.
- Millorar i crear sistemes per a un registre adequat i centralitzat de morbiditat postoperatòria en la MII a Catalunya, i així poder valorar els factors associats, a fi de disminuir-ne l'incidència i optimitzar la indicació i el moment de la cirurgia. Segons els resultats d'aquestes dades, plantejar l'acreditació dels centres per a poder realitzar aquestes cirurgies. Tanmateix, coneixent el nombre de procediments complexes que es realitzen anualment a Catalunya, es podria valorar com centralitzar aquest tipus de cirurgies.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
3. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
4. Lee KS, Medline A, Shockey S. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease - «colitis indeterminate». *Arch Pathol Lab Med*. 1979;103(4):173-6.
5. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-321.
6. Cleynen I, Vermeire S. The genetic architecture of inflammatory bowel disease: Past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):456-63.
7. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel diseases: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-1499.
8. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
9. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.
10. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.

11. Molodecky NA, Soon IS, 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.
12. Stallmach A, Dennler U, Marschall U, Schmidt C. Patient-relevant endpoints in inflammatory bowel diseases--have changes occurred in Germany over the past twelve years? *J Crohns Colitis*. 2015;9(5):390-7.
13. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez JM, Cabriada JL, Casanova MJ, Ceballos D, Esteve M, Fernández H, Ginard D, Gomollón F, Lorente R, Nos P, Riestra S, Rivero M, Robledo P, Rodríguez C, Sicilia B, Torrella E, Garre A, Rodríguez-Artalejo F, García-E on behalf of the group of GETECCU. Epidemiology, clinical characteristics, evolution and treatments in newly diagnosed inflammatory bowel disease (IBD): Results from the nationwide EpidemIBD study of GETECCU. *J Crohns Colitis*. 2020;14(suppl 1):s594.
14. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, Villòria A, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. *Ann Med*. 2018;50(7):613-9.
15. Arroyo M. Síntomas. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA (editors). *Enfermedad Inflamatoria intestinal*. 4.^a ed. Madrid; 2019. p. 99-110.
16. Forbes A. Clinical presentation and diagnosis of Crohn disease. En: Satsangi J, Sutherland LR, (editors). *Inflammatory Bowel Diseases*. 4.^a ed. Nova York; 2003. p. 183-98.
17. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
18. Rabizadeh S, Dubinsky M. Update in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):789-99.
19. Nimmons D. Elderly patients and inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):51.

20. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):349-55.
21. Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease-a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(10):1217-24.
22. Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):605-14.
23. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):343-356.
24. Wright EK, Kamm MA. Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1187-94.
25. Kiran R. Prospective assessment of Cleveland Global Quality of Life (CGQL) as a novel marker of quality of life and disease activity in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1783-9.
26. Lee HS, Choe J, Lee HJ, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Change in the diagnosis of inflammatory bowel disease: A hospital-based cohort study from Korea. *Intest Res.* 2016;14(3):258-63.
27. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1088-96.
28. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Follow-up of a Population-Based Cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1576-82.

29. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.
30. Gassull MA, Mañosa M. Antecedentes históricos Enfermedad de Crohn [Internet]. Web de GETECCU. 2015. [Citat el 3 de maig del 2020]. Disponible a: <https://geteccu.org/pacientes/antecedentes-historicos/antecedentes-historicos-enfermedad-de-chron>
31. Lichtarowicz AM, Mayberry JF. Antoni Lésniowski and his contribution to regional enteritis (Crohn's disease). *J R Soc Med*. 1988;81(8):468-70.
32. Burrill, B Crohn et al. Regional ileitis. A pathologic and clinical entity. *Appetite*. 1932;99(16):1323-9.
33. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A.
34. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.
35. Louis EJ, Collard A, Oger A-F, Groote E De, Belaiche J. Behavior of Crohn's disease according to Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gastroenterology*. 2001;120(5):A141.
36. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
37. Grand RJ. Clinical outcome of Crohn's disease: Analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):306-13.
38. Loly C, Belaiche J LE. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948-54.

39. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(4):353-359.
40. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2014;32(4):320-7.
41. Ramadas A V, Gunesh S, Thomas GAO, 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;59(9):1200-6.
42. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-50.
43. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007;39(10):959-62.
44. Maroto N. Enfermedad perianal. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA (editors). *Enfermedad Inflamatoria intestinal*. 4.^a ed. Madrid; 2019. p. 355-64.
45. Hotokezaka M, Ikeda T, Uchiyama S, Hayakawa S, Nakao H CK. Factors influencing quality of life after abdominal surgery for Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1814-8.
46. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(9):1381-92.
47. De Dombal FT. Ulcerative colitis: Definition, historical background, aetiology, diagnosis, natural history and local complications. *Postgrad Med J*. 1968;44(515):684-92.
48. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellefold Ø, Schulz T, et al. Ulcerative colitis and clinical course: Results of a 5-year population-based follow-up study (The IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):543-50.
49. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, et al. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 2014;90(2):130-6.

50. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
51. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, Hesselink-Van De Kruijs MAM, Cilissen M, Engels LGJB, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
52. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):584-91.
53. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol*. 2007;60(11):1268-72.
54. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
55. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical Pharmacology of 5-ASA Compounds in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):559-99.
56. Faubion WA, Loftus E V., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255-60.
57. Lichtenstein, Gary R., Feagan, Brian G., Cohen, Russell D. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621-30.
58. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Rodríguez-Moranta F, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1009-16.

59. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RCG. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2373-81.
60. Hicks CW, Wick EC, Salvatori R, Ha CY. Perioperative corticosteroid management for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):221-8.
61. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1661-7.
62. Bermejo F, Aguas M, Echarri A, Gisbert JP. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3).
63. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
64. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New findings and perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):610-20.
65. Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46):10103-17.
66. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S21-S23.
67. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
68. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: Results of a

- prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):508-13.
69. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145(4):758-65.
 70. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(2):104-14.
 71. Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Gordillo J, Mañosa M, Maisterra S, et al. Improved outcome of acute severe ulcerative colitis while using early predictors of corticosteroid failure and rescue therapies. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):608-12.
 72. Mcdonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2017(12).
 73. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-15.
 74. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroidrefractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67(2):237-243.
 75. Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakurabaa A. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for active ulcerative colitis; a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):484-94.
 76. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:559-69.
 77. Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(8):915-27.

78. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, Van Assche G VS. Targeting TNF-a for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:75-101.
79. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85.
80. Moss AC, Farrell RJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1649-51.
81. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009;137(4):1250-60.
82. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: The role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis - Past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(9):855-66.
83. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
84. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
85. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
86. Blank MA, Johanns J, Gao L, Miao Y, Adedokun OJ SB. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-60.
87. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
88. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):760-7.

89. Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):276-82.
90. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane S V., Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):210-8.
91. Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(3):197-204.
92. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):868-77.
93. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):293-301.
94. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2404-13.
95. Billioud V, Ford AC, Tedesco E Del, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):853-867.
96. Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: Peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(11):1057-64.
97. Waterland P, Athanasiou T, Patel H. Post-operative abdominal complications in Crohn's disease in the biological era: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(3):274.

98. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
99. van Overstraeten A de B, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: A reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3828-32.
100. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54(2):237-41.
101. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):930-6.
102. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Straumann A, et al. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):977-89.
103. Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Salzberger B, Müller M. How fast up the ladder? Factors associated with immunosuppressive or anti-TNF therapies in IBD patients at early stages: results from a population-based cohort. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(11):1329-38.
104. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):766-774.
105. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1825-34.
106. Lau A, Chande N, Ponich T, Gregor JC. Predictive factors associated with immunosuppressive agent use in ulcerative colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):606-13.

107. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-89.
108. Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A, Coco C. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: A valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4839-45.
109. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'Donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1369-73.
110. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1303-12.
111. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(11):785-92.
112. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49.
113. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: Results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(8):1228-35.
114. Siassi M, Weiger A, Hohenberger W, Kessler H. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: A prospective longitudinal study. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(3):319-24.
115. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease ? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977 – 2009. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):579-88.

116. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2014;63(10):1607-16.
117. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected european cohort followed for 10 years. *Gastroenterology*. 2007;132(2):507-15.
118. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: A population-based time trend study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1879-87.
119. Clemente V, Aratari A, Papi C, Vernia P. Short term colectomy rate and mortality for severe ulcerative colitis in the last 40 years. Has something changed? *Dig Liver Dis*. 2016;48(4):371-5.
120. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):78-90.
121. Zhulina Y, Udumyan R, Tysk C, Montgomery S, Halfvarson J. The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Örebro, Sweden 1963-2005. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):304-13.
122. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):378-84.
123. Toh JWT, Stewart P, Rickard MJFX, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8892-904.
124. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134(3):680-7.
125. Nguyen GC, Steinhart AH. The impact of surgeon volume on postoperative outcomes after surgery for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):301-6.

126. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, et al. Ileal pouch anal anastomosis: Analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg.* 2013;257(4):679-85.
127. Spinelli A, Allocca M, Jovani M, Danese S. Review article: Optimal preparation for surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(9):1009-22.
128. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection and mortality in IBD: a focus paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):216-25.
129. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36:623-50.
130. Ali UA, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(5):663-74.
131. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, Sands BE, Korzenik J, Bordeianou L. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(10):1730-7.
132. Nuij V, Fuhler GM, Edel AJ, Ouwendijk RJT, Rijk MCM, Beukers R, et al. Benefit of earlier anti-TNF treatment on IBD disease complications? *J Crohns Colitis.* 2015;9(11):997-1003.
133. Biondo S, Millan Scheiding M. Capítulo 13: Colitis ulcerosa. En: Ortiz H (editor). *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos Cirugía colorrectal.* 2.^a ed. Madrid; 2012. p. 173-7.
134. Bohl JL, Sobba K. Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1211-32.
135. García-Granero Ximénez E, Flor Lorente B. Capítulo 14: Enfermedad de Crohn. En: Ortiz H (editor). *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos Cirugía colorrectal.* 2.^a ed. Madrid; 2012. p. 195-204.
136. Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, Boodry CI, Swanger AA, et al. Postoperative mortality after nonelective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg.* 2019;269(4):686-91.

137. Sjöberg M, Walch A, Meshkat M et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;16(80).
138. Ståhlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, Hellers G, Löfberg R. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis: Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(9):1012-8.
139. De Zeeuw S, Ali UA, Donders RART, Hueting WE, Keus F, Van Laarhoven CJHM. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: Overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(7):843-53.
140. Remzi FH, Aytac E, Ashburn J, Gu J, Hull TL, Dietz DW, et al. Transabdominal redo ileal pouch surgery for failed restorative proctocolectomy: Lessons learned over 500 patients. *Ann Surg*. 2015;262(4):675-82.
141. Chang S, Shen B, Remzi F. When not to pouch: Important considerations for patient selection for ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13(8):466-75.
142. Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG, Dozois RR, Browning S, Larson D. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg*. 2000;231(6):919-26.
143. Martín Fernández M. Cirugía. Ostomía. En: López Calleja AM, Cano Sanz N (editors). *Guía práctica de Enfermería en Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 1.^a ed. Madrid: Inspira Network; 2017. p. 78-85.
144. Yamamoto T, Allan RN KM. Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:249-56.
145. Cattán P, Bonhomme N, Panis Y, Lémann M, Coffin B, Bouhnik Y, et al. Fate of the rectum in patients undergoing total colectomy for Crohn's disease. *Br J Surg*. 2002;89(4):454-9.

146. Fazio VW, Marchetti F, Church JM, Goldblum JR, Lavery LC, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel: A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996;224(4):563-73.
147. Tavakkoli A, Ashley SW ZM. Capítulo 28. Intestino delgado: Enfermedad de Crohn y fístulas intestinales. En: Brunickardi FC (editor). *Schwartz, Principios de cirugía.* 10.^a ed. México; 2015. p. 1153-9.
148. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, Von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: An evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Color Dis.* 2007;9(8):686-94.
149. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1968-86.
150. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1674-87.
151. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: Results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(5):919-27.
152. Clancy C, Boland T, Deasy J, McNamara D, Burke JP. A meta-analysis of percutaneous drainage versus surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):202-8.
153. Martinez JL, Luque-de-León E, Ballinas-Oseguera G, Mendez JD, Juárez-Oropeza MA, Román-Ramos R. Factors predictive of recurrence and mortality after surgical repair of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):156-64.
154. Owen RM, Love TP, Perez SD, Srinivasan JK, Sharma J, Pollock JD, et al. Definitive surgical treatment of enterocutaneous fistula: Outcomes of a 23-year experience. *JAMA Surg.* 2013;148(2):118-26.

155. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg*. 2014;12(1):22-5.
156. Patel S V., Patel SV, Ramagopalan S V., Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: A meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg*. 2013;13(1):1.
157. Rosin D, Zmora O, Hoffman A, Khaikin M, Bar Zakai B M, Y, Shabtai M AA. Low incidence of adhesion-related bowel obstruction after laparoscopic colorectal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2007;17:604-7.
158. Tan JJY, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(5):576-85.
159. Louis E, Dotan I, Ghosh S, Mlynarsky L, Reenaers C, Schreiber S. Optimising the inflammatory bowel disease unit to improve quality of care: Expert recommendations. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):685-91.
160. Stocchi L, Pemberton JH. Pouch and pouchitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(1):223-41.
161. WE. Hueting, E. Buskens, I. van der Tweel, HG. Goozen C van L. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: A meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg*. 2005;22(1-2):26-33.
162. Swoger JM, Regueiro M. Evaluation for Postoperative Recurrence of Crohn Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(2):303-14.
163. Penner RM, Madsen KL, Fedorak RN. Postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):765-77.
164. Bullard KM, Madoff RD, Gemlo BT. Is ileoanal pouch function stable with time? Results of a prospective audit. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(3):299-304.
165. Murphy PB, Khot Z, Vogt KN, Ott M, Dubois L. Quality of life after total proctocolectomy with ileostomy or IPAA: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(9):899-908.

166. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJM, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg*. 2008;143(4):406-12.
167. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic crohn's disease: A population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1251-9.
168. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, Seow CH, Leung Y, Novak KL, et al. Postoperative mortality among patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2015;149(4):928-37.
169. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A, Stamos MJ. Outcomes of bowel resection in patients with Crohn's disease. *Am Surg*. 2015;81(10):1021-7.
170. Tøttrup A, Erichsen R, Sværke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: A population-based nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(2):1-8.
171. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Sánchez Fernández R, Milla Crespo A, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en cinco áreas de Asturias. España. *An Med Interna*. 2003;20(5):232-8.
172. Solá Lamoglia R, García-Pugés AM, Monés Xiol J, Badosa Gallart C, Badosa Gallart J, Casellas F, et al. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal en Cataluña (Barcelona y Gerona). *Rev Esp Enferm Dig*. 1992;81(1):7-14.
173. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: Who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):345-51.
174. Sorrentino D, Fogel S, Van den Bogaerde J. Surgery for Crohn's disease and anti-TNF agents: the changing scenario. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(8):689-700.
175. Mandel MD, Miheller P, Müllner K, Golovics PA, Lakatos PL. Have biologics changed the natural history of crohn's disease? *Dig Dis*. 2014;32(4):351-9.

176. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963-2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(8):748-57.
177. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2098-110.
178. Louis E. Strategic use of immunosuppressants and anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2013;31(2):207-12.
179. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Decret 90/1990, de 3 d'abril [Internet]. DOGC. 2015. p. 6987. [Citat el 30 de juny del 2020]. Disponible a: https://portaljuridic.gencat.cat/ca/pjur_ocults/pjur_resultats_fitxa?action=fitxa&documentId=706589.
180. Departament de la Presidència. Generalitat de Catalunya. Decret 288/1999, de 26 d'octubre [Internet]. DOGC. 2000. p. 3221. [Citat el 30 de juny del 2020]. Disponible a: https://portaljuridic.gencat.cat/ca/pjur_ocults/pjur_resultats_fitxa?action=fitxa&documentId=218810.
181. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Indicadors IDESCAT [Internet]. idescat.cat. 2012. [Citat el 18 de juny del 2020]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=anuals&n=10328&col=1>.
182. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-9.
183. Monterde D, Vela E, Clèries M. Validity of adjusted morbidity groups with respect to clinical risk groups in the field of primary care. *Atención Primaria.* 2016;48(10):674-82.
184. Monterde D, Vela E, Clèries M, Garcia-Eroles L, Roca J P-SP. Multimorbidity as a predictor of health service utilization in primary care: a registry-based study of the Catalan population. *BMC Fam Pr.* 2020;21(1):39.

185. Cainzos-Achirica M, Capdevila C, Vela E, Cleries M, Bilal U, Garcia-Altes A, Enjuanes C, Garay A, Yun S, Farre N, Corbella X C-CJ. Individual income, mortality and healthcare resource use in patients with chronic heart failure living in a universal healthcare system: A population-based study in Catalonia, Spain. *Int J Cardiol.* 2019;277:250-7.
186. Cancio JM, Vela E, Santaegència S, Clèries M, Inzitari M RD. Long-term impact of hip fracture on the use of healthcare resources: a population-based study. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(4):456-61.
187. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-9.
188. Burr NE, Lord R, Hull MA, Subramanian V. Decreasing risk of first and subsequent surgeries in patients with Crohn's disease in England from 1994 through 2013. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(10):2042-2049.
189. Kerur B, Machan JT, Shapiro JM, Cerezo CS, Markowitz J, Mack DR, et al. Biologics delay progression of Crohn's disease, but not early surgery, in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1467-73.
190. Kirchesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):37-49.
191. Lee HS, Park SH, Yang SK, Lee J, Soh JS, Lee S, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: A hospital-based cohort study from Korea. *J Crohns Colitis.* 2015;9(2):147-55.
192. Williet N, Pillot C, Oussalah A, Billioud V, Chevaux JB, Bresler L, et al. Incidence of and impact of medications on colectomy in newly diagnosed ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(9):1641-6.
193. Moore SE, McGrail KM, Peterson S, Raval MJ, Karimuddin AA, Phang PT, et al. Infliximab in Ulcerative Colitis: The impact of preoperative treatment on rates of colectomy and

prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):83-90.

194. Reich KM, Chang HJ, Rezaie A, Wang H, Goodman KJ, Kaplan GG, et al. The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: A time-trend study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):629-38.
195. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA GS. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-1471.
196. Loly C, Belaiche J LE. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):948-954.
197. Ellis MC, Diggs BS, Vetto JT, Herzig DO. Trends in the surgical treatment of ulcerative colitis over time: Increased mortality and centralization of care. *World J Surg*. 2011;35(3):671-6.
198. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.
199. Loftus E V., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336-43.
200. Barreiro-de Acosta M, Gutiérrez A, Zabana Y, Beltrán B, Calvet X CM, Domènech E, Esteve M, Panés J, Gisbert JP NP. Certification of integral care IBD Units: Evaluation of a certification program (CUE). *J Crohns Colitis*. 2020;14(S1):S062-S062.
201. Digestologia SC de. PLA ESTRATÈGIC MII: Organització del terciarisme a Catalunya (2014-2018) [Internet]. Web de la Societat Catalana de Digestologia. 2019. [Citat el 24 de maig del 2020]. Disponible a: http://www.scdigestologia.org/docs/plans_estrategics/mii.

10. ANNEX

10.1. Taula suplementària 1: Codis ICD-9 de les malalties inflamàtores intestinals i morbiditats incloses en l'estudi 2

Malalties inflamàtores intestinals	
555	Enteritis regional o malaltia de Crohn
556	Colitis ulcerosa
Morbiditats	
042	Malaltia pel virus de la immunodeficiència humana (VIH)
199.0	Carcinomatosi, disseminada
199.1 / 234 / 238 / 239	Malignitat de localització no especificada / Carcinoma <i>in situ</i> de localització no especificada / Neoplàsia de comportament incert de localització no especificada i altres teixits / Neoplàsies d'origen inespecífic
202	Neoplàsies malignes de teixit limfoide i histiòcits
208	Leucèmia de tipus cel·lular inespecífic
250.0-250.3	Diabetis mellitus
250.4-250.9	Diabetis amb lesió orgànica o altres manifestacions específiques
294.1	Demència
342	Hemiplegia i hemiparèsia
410	Infart agut de miocardi
428	Cardiopatia
430-438	Malaltia cerebrovascular
440-449	Malalties arterials, d'arterioles i capil·lars
496	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
531-534	Úlcera pèptica
571	Cirrosi hepàtica i hepatopatia crònica

593.9 / 585	Alteració inespecífica del ronyó i dels urèters / Malaltia renal crònica
710	Connectivopaties

10.2. Taula Suplementària 2: Codis ICD-9 dels procediments quirúrgics inclosos en l' estudi 2

Reseccions intestinals o colectomies	
45.5	Resecció d'un segment intestinal
45.51	Resecció d'un segment d'intestí prim
45.52	Resecció d'un segment d'intestí gruixut
45.61	Reseccions múltiples de segments d'intestí prim
45.62	Altres reseccions parcials d'intestí prim
45.71	Reseccions múltiples segmentàries d'intestí gruixut obertes
17.31	Reseccions múltiples segmentàries d'intestí gruixut laparoscòpiques
45.72	Cequectomia oberta i d'altres
17.32	Cequectomia laparoscòpica
45.73	Hemicolectomia dreta oberta i d'altres
17.33	Hemicolectomia dreta laparoscòpica
45.74	Resecció de còlon transvers oberta i d'altres
17.34	Resecció de còlon transvers laparoscòpica
45.75	Hemicolectomia esquerra oberta i d'altres
17.35	Hemicolectomia esquerra laparoscòpica
45.76	Sigmoidectomia oberta i d'altres
17.36	Sigmoidectomia laparoscòpica
45.79	Altres reseccions parcials no especificades d'intestí gruixut

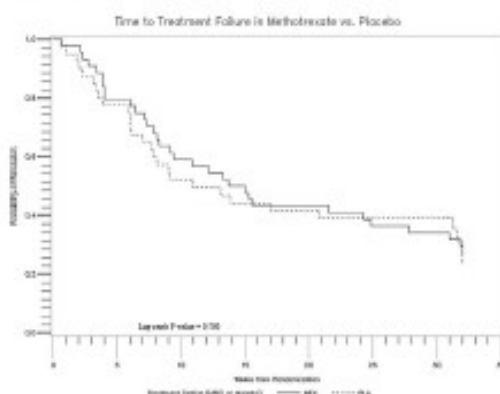
17.39	Altres reseccions parcials laparoscòpiques d'intestí gruixut
45.82	Colectomia total oberta i d'altres
45.81	Colectomia total laparoscòpica
48.51	Resecció completa del recte o proctectomia laparoscòpica
48.52	Resecció completa del recte o proctectomia oberta
Anastomosis intestinals (45.9)	
45.90	Anastomosi intestinal, no especificada
45.91	Anastomosi d'intestí prim a intestí prim
45.92	Anastomosi d'intestí prim a remanent rectal
45.93	Altres anastomosis d'intestí prim a intestí gruixut
45.94	Anastomosi d'intestí gruixut a intestí gruixut
45.95	Anastomosi d'intestí prim a anus (reservori ileal endorectal)
Colostomia o ileostomia	
46.10	Colostomia, no especificada
46.11	Colostomia temporal
46.13	Colostomia permanent
46.03	Exteriorització d'intestí gruixut
46.20	Ileostomia, no especificada
46.21	Ileostomia temporal
46.22	Ileostomia continent
46.23	Ileostomia permanent
46.23	Altres ileostomies permanents

10.3. Comunicacions a congressos nacionals i internacionals derivades de la present Tesi Doctoral

- Guasch M, Clos A, Ordás I, García-Sánchez V, Gisbert JP, Taxonera C, Vera I, Mínguez M, Guardiola J, López-Sanromán A y Domènech E, en representació del grupo GETTECCU. *The availability of anti-TNF agents is associated with reduced early surgical requirements in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. A nationwide study from the Eneida registry.* 13th European Crohn's and Colitis Organisation Congress. Viena, 11 - 14 de febrer del 2018. J Crohns Colitis, Abstracts of the 13th Congress of ECCO. 2018;12(S1):S301.

METEOR trial, MTX induced steroid-free clinical remission but not endoscopic healing in a significantly higher percentage of patients compared with placebo (P). We conducted a randomised, multicentre placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of MTX in maintaining steroid free remission in patients with moderately-severely active UC, who had responded and were able to discontinue steroids after open label induction with steroids and MTX. Methods: The 48-week trial comprised a 16 week open label induction period followed by a 32 week double-blind placebo-controlled maintenance period (MP). Patients with active UC (Mayo score 6–12 with endoscopy subscore ≥ 2) despite previous conventional or anti-TNF therapy were included and treated with open label MTX 25 mg/week sc and a 12 week steroid taper. At week 16, responders, defined as a decrease of the clinical Mayo score to ≤ 5 and steroid free since week 12, were randomly assigned to either continue MTX 25 mg/week or P until week 48. All patients received 2.4 g mesalamine daily. We compared the efficacy of treatment by analysing the proportion of patients who remained relapse-free during MP defined by a clinical Mayo score ≤ 2 at week 32 without increase ≥ 3 points during MP and no use of steroids or other medications to control disease activity during MP. We evaluated faecal calprotectin levels at screening, week 16 and week 48.

Results: Fifty-one percent (91/179) of patients responded and 30% (53/179) achieved remission at week 16. Of 91 patients with steroid free response, 7 patients declined randomisation and 84 patients were randomised in the P controlled MP. In the P and MTX arm, 63% (25/40) and 66% (29/44) of patients experienced a relapse ($p = 0.75$) (Figure 1). Of the patients without relapse at week 48, 75% (12/16) and 85% (12/15) of patients on P and MTX, respectively, were in steroid-free clinical remission. There were no significant differences comparing relapse rates based on different calprotectin levels at week 16 or failed previous therapies before entry in the trial. Nausea was numerically more common with MTX. No new safety signals were detected.



Time to treatment failure

Conclusions: Although when combined with a standardised steroid taper, parenteral MTX 25 mg/week induced a steroid free response and remission rate in a substantial proportion of pat. with active UC, it was not superior to P in preventing relapse of disease. Thus, MTX does not represent a therapeutic option for long-term maintenance of remission in pat. with UC.

P391

The availability of anti-TNF agents is associated with reduced early surgical requirements in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. A nationwide study from the Eneida registry

M. Guasch¹, A. Clos², I. Ordás^{3,4}, V. García-Sánchez⁵, J.P. Gisbert^{6,7}, C. Taxonera⁸, I. Vera⁹, M. Mínguez¹⁰, J. Guardiola¹¹, A. López-Sanromán¹², M. Rivero-Tirado¹³, P. Nos¹⁴, F. Gomollón^{15,16}, A.Y. Carbajo¹⁷, R. de Francisco¹⁸, M.D. Martín-Arranz¹⁹, E. García-Planella²⁰, S. García-López²¹, L. de Castro²², X. Calvet²³, R. Camargo²⁴, M. Esteve²⁵, B. Sicilia²⁶, M. Andreu²⁷, A. Macho²⁸, M. Piqueras²⁹, F. Bermejo³⁰, A. Gutiérrez³¹, D. Busquets³², P. Martínez-Montiel³³, J. Hinojosa³⁴, J.L. Pérez-Calle³⁵, I. Bujanda³⁶, A. Rodríguez-Pérez³⁷, R. Lorente³⁸, N. Jiménez³⁹, M. Navarro-Llavat⁴⁰, J.L. Cabriada⁴¹, P. Camo⁴², M. Van Domselaar⁴³, E. Rodríguez-González⁴⁴, C. Rodríguez-Gutiérrez⁴⁵, J.M. Huguet⁴⁶, A.J. Lucendo⁴⁷, F. Argüelles⁴⁸, P. Almela⁴⁹, O. Merino⁵⁰, M. Calafat⁵¹, M. Ogueta⁵², M. Charro⁵³, J. Llaó⁵⁴, C. Muñoz⁵⁵, I. Ramos⁵⁶, Á. Abad⁵⁷, Ó. Roncero⁵⁸, M. Barreiro-de-Acosta⁵⁹, E. Sesé⁶⁰, M. Mañosa⁶¹, E. Doménech^{62,63}
¹Hospital San Jorge, Surgery, Huesca, Spain, ²Hospital Germans Trias i Pujol, Gastroenterology, Badalona, Spain, ³Hospital Clínic, Gastroenterology, Barcelona, Spain, ⁴CIBERehd, Madrid, Spain, ⁵Hospital Rema Sofía, Gastroenterology, Córdoba, Spain, ⁶Hospital de la Princesa, Gastroenterology, Madrid, Spain, ⁷Hospital Clínico San Carlos, Gastroenterology, Madrid, Spain, ⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro, Gastroenterology, Madrid, Spain, ⁹Hospital Clínico de Valencia, Gastroenterology, Valencia, Spain, ¹⁰Hospital Universitari de Bellvitge, Gastroenterology, L'Hospitalet de Llobregat, Spain, ¹¹Hospital Ramón y Cajal, Gastroenterology, Madrid, Spain, ¹²Hospital Marqués de Valdecilla, Gastroenterology, Santander, Spain, ¹³Hospital Politécnico La Fe, Gastroenterology, Valencia, Spain, ¹⁴Hospital Clínico Lozano Blesa, Gastroenterology, Zaragoza, Spain, ¹⁵Hospital Río Hortega, Gastroenterology, Valladolid, Spain, ¹⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Gastroenterology, Oviedo, Spain, ¹⁷Hospital La Paz, Gastroenterology, Madrid, Spain, ¹⁸Hospital de la Santa Cruz i Sant Pau, Gastroenterology, Barcelona, Spain, ¹⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Gastroenterology, Zaragoza, Spain, ²⁰Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Gastroenterology, Vigo, Spain, ²¹Hospital Parc Taulí, Gastroenterology, Sabadell, Spain, ²²Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Gastroenterology, Málaga, Spain, ²³Mútua de Terrassa, Gastroenterology, Terrassa, Spain, ²⁴Complejo Hospitalario Universitario de Burgos, Gastroenterology, Burgos, Spain, ²⁵Hospital Parc del Mar, Gastroenterology, Barcelona, Spain, ²⁶Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gastroenterology, Valladolid, Spain, ²⁷Consorcio Sanitari de Terrassa, Gastroenterology, Terrassa, Spain, ²⁸Hospital Universitario Fuenlabrada, Gastroenterology, Fuenlabrada, Spain, ²⁹Hospital General Universitario de Alicante, Gastroenterology, Alicante, Spain, ³⁰Hospital Dr. Josep Trueta, Gastroenterology, Girona, Spain, ³¹Hospital 12 de Octubre, Gastroenterology, Madrid, Spain, ³²Hospital de Mantes, Gastroenterology, Mantes, Spain, ³³Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Gastroenterology, Alcorcón, Spain, ³⁴Hospital de Donostia, Gastroenterology, Donostia, Spain, ³⁵Hospital Universitario de Salamanca, Gastroenterology, Salamanca, Spain, ³⁶Hospital General de Ciudad Real, Gastroenterology, Ciudad Real, Spain, ³⁷Hospital General Universitario de Elche, Gastroenterology, Elche, Spain, ³⁸Hospital Moisès Broggi, Gastroenterology, Sant Joan Despi, Spain, ³⁹Hospital de Galdakao, Gastroenterology, Galdakao, Spain, ⁴⁰Hospital San Jorge, Gastroenterology, Huesca, Spain, ⁴¹Hospital de Torrejón,

Gastroenterology, Torrejón de Ardoz, Spain, ¹⁰Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Gastroenterology, Santa Cruz de Tenerife, Spain, ¹¹Complejo Hospitalario de Navarra, Gastroenterology, Pamplona, Spain, ¹²Hospital General Universitario de Valencia, Gastroenterology, Valencia, Spain, ¹³Hospital General de Tomelloso, Gastroenterology, Tomelloso, Spain, ¹⁴Hospital Virgen de la Macarena, Gastroenterology, Sevilla, Spain, ¹⁵Hospital General de Castelló, Gastroenterology, Castelló, Spain, ¹⁶Hospital de Cruces, Gastroenterology, Barakaldo, Spain, ¹⁷Hospital Son Llàtzer, Gastroenterology, Mallorca, Spain, ¹⁸Hospital Universitario de Añaba, Gastroenterology, Vitoria, Spain, ¹⁹Hospital Royo Villanova, Gastroenterology, Zaragoza, Spain, ²⁰Hospital Sant Joan de Déu - Alkhata, Gastroenterology, Manresa, Spain, ²¹Hospital de Basurto, Gastroenterology, Basurto, Spain, ²²Hospital Universitario de Canarias, Gastroenterology, La Laguna, Spain, ²³Hospital de Viladecans, Gastroenterology, Viladecans, Spain, ²⁴Hospital Mancha Centro, Gastroenterology, Alcazar de San Juan, Spain, ²⁵Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Gastroenterology, Santiago de Compostela, Spain, ²⁶Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Gastroenterology, Lleida, Spain

Background: It has been suggested that biological therapies might change the natural history of IBD, avoiding surgery in a proportion of patients. Retrospective series show controversial results and include small samples sizes.

Methods: To assess the impact of the availability of anti-TNF agents on the need for early surgery (within the first 5 years from IBD diagnosis) in both CD and UC, all those incident patients who were diagnosed in two different periods (before and after anti-TNF availability) were identified from the ENEIDA Registry (a large, prospectively maintained database of the Spanish Working Group in IBD -GETECCU-). Incident cohorts included the time periods 1990-1995 and 2007-2012 for CD, and 1995-2000 and 2007-2012 for UC. Patients lacking dates of IBD diagnosis or surgery, as well as those with a follow-up <6 months in the absence of intestinal resection, were excluded. Surgery-free survival curves were compared between incident cohorts by means of log-rank test.

Results: A total of 7496 CD patients and 8,028 UC patients were included. In the cohorts post-anti-TNF approval, 1964 (37%) CD patients were exposed to anti-TNF within the first 5 years and 862 of them (44%) were operated on thereafter; 777 (15%) UC patients were exposed to anti-TNFs within the first 5 years and 203 of them (26%) were colectomized. Table 1 shows the number of included patients in each incident cohort and the cumulative probability of resectional surgery within the first 5 years since disease diagnosis for the total cohorts and in those subgroups at higher risk for surgery (ileal disease in CD, extensive UC).

Conclusions: Availability of anti-TNF agents is associated with a reduction of early intestinal resection in CD but not in UC (even in extensive UC). Timely and/or improved use of biological therapies might have a deeper impact on surgical requirements in IBD.

Abstract P391

IBD type and period of diagnosis (strong- 	CD 1990-1995	CD 2007-2012	UC 1995-2000	UC 2007-2012
N	2205	5291	2986	5042
Cumulative probability of surgery				
1-3-5 years	15%-22%-28%	10%-15%-19%*	2%-4%-5%	2%-3%-5%
CD only if ileal involvement (n = 1737 vs. 4230)				
1-3-5 years	18%-24%-31%	12%-18%-22%*		
Only in extensive UC (n = 1218 vs. 1739)				
1-3-5 years			4%-7%-10%	4%-6%-9%

*p < 0.001

P392

Comprehensive video capsule endoscopy-based monitoring predicts short and long-term risk of disease flares in small bowel Crohn's disease: A prospective cohort study

S. Ben-Horin¹, A. Lahat², M.M. Amitai³, E. Klang⁴, D. Yablucovitch⁵, S. Neuman⁶, N. Levhar⁷, I. Selinger⁸, M. Buhis⁹, O. Picard¹⁰, D. Turner¹¹, S. Odes¹², H. Yanai¹³, Y. Chowder¹⁴, I. Dotan¹⁵, U. Kopylov¹⁶, R. Eliakim¹⁷
¹Sheba Medical Center and Sackler School of Medicine, Gastroenterology, Tel Hashomer, Israel, ²Sheba Medical Center, Department of Radiology, Tel Hashomer, Israel, ³Sharei Zedek Medical Center, Department of Gastroenterology, Jerusalem, Israel, ⁴Ben-Gurion University of the Negev and Soroka Medical Center, Department of Gastroenterology, Beer-Sheva, Israel, ⁵Tel Aviv Sourasky Medical Center, affiliated to the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, IBD Center, Department of Gastroenterology and Liver Diseases, Tel Aviv, Israel, ⁶Rambam Health Care Campus and Bruce Rappaport School of Medicine, Technion Institute of Technology, Department of Gastroenterology, Haifa, Israel

Background: The optimal monitoring strategy for predicting clinical deterioration in Crohn's disease (CD) patients remains undefined. **Methods:** This was a prospective observational cohort study of patients with stable CD involving the small-bowel. Patients underwent magnetic resonance enterography (MRE) and ingested patency capsule. If patency was proved, patients were enrolled and underwent video capsule endoscopy (VCE) at baseline and every 6 months thereafter and bio-markers assessment every three months. CD treatment was unchanged during follow-up. Patients were followed for two years or until a clinical flare occurred, defined by a CDAI 70-points rise.

Results: Of 89 patients undergoing MRE and patency capsule, 28 were excluded (non-patent small bowel n = 17, other causes n = 11). The included 61 patients swallowed a total of 231 VCEs over the 2-year study without complications or retentions. Overall, 17/61 (28%) of patients flared during 24 months. No clinical or demographic baseline parameter predicted a future flare. Baseline CRP modestly discriminated between patients with subsequent flares or not (AUC = 0.73, p < 0.001, hazard ratio 6.7, 95% CI 2.6-17.4). Baseline VCE Lewis score (LS) >350 for the worst SB tertile more strongly predicted future flares (AUC = 0.79, p < 0.0001, hazard ratio 10.7, 95% CI 3.8-30.3) and a cumulative LS < 450 performed similarly. Mucosal inflammation in the second tertile of the small-bowel correlated with future flares better than inflammation in either the first tertile or the distal third tertile. In contrast with VCE, baseline faecal calprotectin was not predictive (AUC = 0.63, p = 0.17, optimal cut-off value 160 µg/g) and MRE indices were only weakly predictive of future flare. However, on a time-restricted analysis of all 425 serial measurements, the

- **Guasch M**, Vela E, Cabré E, Clèries M, Cañete F, Parès D, Guarga A, Troya J, Mañosa M, Domènech E. *Requerimientos quirúrgicos en la enfermedad inflamatoria intestinal e impacto de la experiencia del equipo quirúrgico sobre mortalidad postoperatoria. Datos del Sistema Público de Salud de Cataluña 2007-2016*. XXI Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 14 – 16 de març del 2018. *Gastroenterol Hepatol*.2018; 14 (Espec Congr 2):6.

Gastroenterol Hepatol. 2018;41(Espec Congr 2):6



Gastroenterología y Hepatología
www.elsevier.es/gastroenterologia



REQUERIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL E IMPACTO DE LA EXPERIENCIA DEL EQUIPO QUIRÚRGICO SOBRE MORTALIDAD POSTOPERATORIA. DATOS DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DE CATALUÑA 2007-2016

M. Guasch¹, E. Vela², E. Cabré^{3,4}, M. Clèries², F. Cañete^{3,4}, D. Parès⁵, À. Guarga⁶, J. Troya², M. Mañosa^{3,4} y E. Domènech^{3,4}

¹Servicio de Cirugía Digestiva, Hospital San Jorge, Huesca. ²Unidad de Formación y Conocimiento; ³Área de Atención Primaria, Servei Català de la Salut, Generalitat de Catalunya. ⁴Servicio de Aparato Digestivo; ⁵Servicio de Cirugía Digestiva, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁶CIBEREHD.

Resumen

Introducción: La cirugía es necesaria en una proporción considerable de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). A pesar de los avances tecnológicos y farmacológicos, su tasa de morbilidad es elevada en relación a otras cirugías abdominales. Por este motivo, la experiencia del equipo quirúrgico puede ser crítica.

Objetivos: Describir las necesidades de cirugía resectiva en la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) en el Sistema Público de Salud de Cataluña (CatSalut) en la última década y su mortalidad asociada.

Métodos: Se identificaron todos los pacientes residentes en Cataluña con diagnóstico de EII y con un procedimiento de resección intestinal realizada durante el período 2007-2016. Se analizó la mortalidad postoperatoria de los pacientes mediante el análisis de supervivencia Kaplan-Meier. Fuente de datos: base de datos de morbilidad del CatSalut.

Resultados: La prevalencia de EII durante el período del estudio aumentó de 7.600 a 14.744 (EC) y de 14.077 a 24.152 (CU). Se identificaron 1.661 resecciones intestinales en EC, que resultaron en una tasa anual de resección que osciló entre 1,08 y 1,92%. En CU, se registraron 738 colectomías, con una tasa anual entre 0,31 y 0,49%. Las intervenciones quirúrgicas se efectuaron en un total de 55 centros, que se agruparon según el número total de intervenciones durante el período de estudio en: alto volumen (si > 100, n = 7), medio volumen (si 50-100, n = 7) o bajo volumen (si < 50, n = 41). 43 centros realizaron menos de 20 cirugías en CU durante este período. La probabilidad acumulada de mortalidad se muestra en la tabla.

	Mortalidad intrahospitalaria (IC95%)	Mortalidad 30 días (IC95%)	Mortalidad 90 días (IC95%)
Alto volumen	1,2% (0,5-1,9)*	1,6% (0,8-2,4)*	1,7% (0,9-2,5)*
EC Medio volumen	3,5% (1,4-5,5)	4,4% (2,1-6,7)	4,8% (2,4-7,1)
Bajo volumen	2,3% (0,7-3,8)	3,4% (1,5-5,2)	4,5% (2,3-6,7)

	Alto volumen	5,2% (2,9-7,3)	5,7% (3,3-7,9)	6,5% (4,0-8,9)
CU	Medio volumen	5,1% (1,3-8,7)	8,0% (3,4-12,4)	8,0% (3,4-12,4)
	Bajo volumen	5,2% (2,2-8,1)	6,6% (5,2-9,9)	7,1% (3,6-10,5)

*p < 0,05.

Conclusiones: La tasa anual de cirugía resectiva en Cataluña es del 1-2% en EC e inferior al 0,5% en CU. Los centros con un alto volumen de actividad quirúrgica en EII realizaron la mayoría de cirugías en CU y tienen una menor mortalidad en la cirugía de la EC.

- **Guasch M**, Clos A, Mañosa M, Domènech E, en representación del grupo GETECCU. *La disponibilidad de agentes anti-TNF reducen la necesidad de cirugía precoz en la enfermedad de Crohn, pero no en la colitis ulcerosa extensa. Datos del registro ENEIDA*. XXI Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 14 - 16 de març del 2018. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(Espec Congr 2):172.



LA DISPONIBILIDAD DE AGENTES ANTI-TNF REDUCEN LA NECESIDAD DE CIRUGÍA PRECOZ EN LA ENFERMEDAD DE CROHN PERO NO EN LA COLITIS ULCEROSA EXTENSA. DATOS DEL REGISTRO ENEIDA

M. Guasch¹, A. Clos², I. Ordás^{3,4}, V. García-Sánchez⁵, J.P. Gisbert^{6,7}, C. Taxonera⁸, I. Vera⁹, M. Mínguez¹⁰, J. Guardiola¹¹, A. López-Sanromán¹², M. Rivero-Tirado¹³, P. Nos¹⁴, F. Gomollón^{15,16}, J. Barrio¹⁷, R. de Francisco¹⁸, M.D. Martín-Arranz¹⁹, E. García-Planella²⁰, S. García-López²¹, L. de Castro²², X. Calvet²³, R. Camargo²⁴, M. Esteve^{25,26}, B. Sicilia²⁷, M. Andreu²⁸, A. Macho²⁹, M. Piqueras³⁰, F. Bermejo³¹, A. Gutiérrez³², D. Busquets³³, P. Martínez-Montiel³⁴, J. Hinojosa³⁵, J.L. Pérez-Calle³⁶, L. Bujanda³⁷, A. Rodríguez-Pérez³⁸, R. Lorente³⁹, N. Jiménez⁴⁰, M. Navarro-Llavat⁴¹, J.L. Cabriada⁴², P. Camo⁴³, M. Van Domselaar⁴⁴, E. Rodríguez-González⁴⁵, C. Rodríguez-Gutiérrez⁴⁶, J.M. Huguet⁴⁷, A.J. Lucendo⁴⁸, F. Argüelles⁴⁹, P. Almela⁵⁰, O. Merino⁵¹, M. Calafat⁵², M. Ogueta⁵³, M. Charro⁵⁴, J. Llaó⁵⁵, C. Muñoz⁵⁶, L. Ramos⁵⁷, Á. Abad⁵⁸, Ó. Roncero⁵⁹, M. Barreiro-de-Acosta⁶⁰, E. Sesé⁶¹, M. Mañosa^{2,4} y E. Domènech^{2,4}

¹Hospital San Jorge, Huesca. ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ³Hospital Clínic, Barcelona. ⁴CIBEREHD. ⁵Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁶Hospital de la Princesa, Madrid. ⁷Hospital Clínic San Carlos, Madrid. ⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ⁹Hospital Clínic de Valencia, Valencia. ¹⁰Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat. ¹¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ¹²Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ¹³Hospital Politécnico La Fe, Valencia. ¹⁴Hospital Clínic Lozano Blesa, Zaragoza. ¹⁵Hospital Río Hortega, Valladolid. ¹⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ¹⁷Hospital La Paz, Madrid. ¹⁸Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ²⁰Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ²¹Hospital Parc Taulí, Sabadell. ²²Hospital Clínic Virgen de la Victoria, Málaga. ²³Mútua de Terrassa. ²⁴Complejo Hospitalario Universitario de Burgos. ²⁵Hospital del Mar, Barcelona. ²⁶Hospital Clínic Universitario de Valladolid. ²⁷Consorci Sanitari de Terrassa. ²⁸Hospital Universitario de Fuenlabrada. ²⁹Hospital General Universitario de Alicante. ³⁰Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. ³¹Hospital 12 de Octubre, Madrid. ³²Hospital de Manises. ³³Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. ³⁴Hospital de Donostia, San Sebastián. ³⁵Hospital Universitario de Salamanca. ³⁶Hospital General de Ciudad Real. ³⁷Hospital General Universitario de Elche. ³⁸Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí. ³⁹Hospital de Galdakao. ⁴⁰Hospital de Torrejón de Ardoz. ⁴¹Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ⁴²Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁴³Hospital General Universitario de Valencia. ⁴⁴Hospital General de Tomelloso. ⁴⁵Hospital Virgen Macarena, Sevilla. ⁴⁶Hospital General de Castellón. ⁴⁷Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁴⁸Hospital Son Llàtzer, Mallorca. ⁴⁹Hospital Universitario de Araba, Vitoria. ⁵⁰Hospital Royo Villanova, Zaragoza. ⁵¹Hospital Sant Joan de Déu-Althaia, Manresa. ⁵²Hospital de Basurto. ⁵³Hospital Universitario de Canarias, La Laguna. ⁵⁴Hospital de Viladecans. ⁵⁵Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan. ⁵⁶Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ⁵⁷Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Resumen

Introducción: Se ha sugerido que el uso de los tratamientos biológicos podría cambiar la historia natural de la enfermedad de Crohn (EC) y de la colitis ulcerosa (CU), evitando la cirugía en algunos pacientes. Sin embargo, los datos publicados son contradictorios e incluyen muestras limitadas de pacientes.

Métodos: Con el propósito de evaluar el impacto de la disponibilidad de anti-TNF sobre la cirugía precoz en la evolución de la enfermedad, se identificaron todos los pacientes con diagnóstico incidente en dos periodos (antes y después de la disponibilidad de anti-TNF) a partir del registro

ENEIDA (registro mantenido prospectivamente de GETECCU). Las cohortes de diagnóstico incidente incluyeron los periodos 1990-1995 y 2007-2012 para EC, y 1995-2000 y 2007-2012 para CU. Se excluyeron los pacientes con seguimiento inferior a 6 meses (en ausencia de cirugía) y aquellos de los que se desconocía la fecha de diagnóstico o cirugía. Se compararon las curvas de supervivencia libre de cirugía mediante log-rank de ambas cohortes en cada una de las enfermedades.

Resultados: Se incluyeron 7.496 pacientes con EC y 8.028 pacientes con CU. En las cohortes con disponibilidad de anti-TNF, 1.964 (37%) pacientes con EC recibieron tratamiento durante los primeros 5 años y 862 de ellos (44%) se operaron posteriormente; 777 (15%) con CU recibieron anti-TNF en los primeros 5 años y a 203 de éstos (26%) se les realizó una colectomía. En la tabla se muestra el número de pacientes incluidos en cada cohorte y las probabilidades acumuladas de cirugía en los primeros 5 años tanto en el global de cada cohorte como en las subpoblaciones de mayor riesgo de cirugía (CU extensa y EC con afectación ileal).

Tipo EII y periodos de diagnóstico

	EC 1990-1995	EC 2007-2012	CU 1995-2000	CU 2007-2012
n	2.205	5.291	2.986	5.042
Prob. acumulada de cirugía				
1 año	14,8%	10,2%	2,4%	2%
3 años	21,6%	15,5%	4,1%	3,5%
5 años	27,9%	19,4%*	5,3%	4,8%
EC con afectación ileal (n = 1.737 vs 4.230)				
1 año	18,4%	12,1%		
3 años	24,3%	17,6%		
5 años	31,2%	21,7%*		
CU con afectación extensa (n = 1.218 vs 1.739)				
1 año			40,0%	3,7%
3 años			7,3%	6,2%
5 años			9,6%	8,6%

*p < 0,001.

Conclusiones: La disponibilidad de anti-TNF ha reducido los requerimientos de cirugía precoz (primeros 5 años) en EC pero no en la CU. La utilización más precoz y optimizada de los anti-TNF podría tener un mayor impacto sobre los requerimientos quirúrgicos en la EII.

10.4. Publicacions derivades de la present Tesi Doctoral

- Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.

Guasch M, Cañete F, Ordás I, et al. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. J Gastroenterol Hepatol. 2020;10.1111/jgh.15084. doi:10.1111/jgh.15084.