

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

**HISTÒRIA NATURAL I MONITORATGE DE LA RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA  
A LA MALATIA DE CROHN.**

**Tesi doctoral per a optar al grau de Doctora:**

**Blanca Oller Bresca**

Directors: Dr. Eugeni Domènech i Morral i Dra. Míriam Mañosa i Ciria

Tutor: Dr. Eugeni Domènech i Morral

Barcelona, 2023



## AGRAÏMENTS

Durant els últims anys he treballat en aquesta tesi i són diverses les persones a les quals he d'estar agraïda pel suport, la paciència i la confiança que han dipositat en mi.

En primer lloc, agrair a l'Eugeni Domènech, codirector de la tesi, qui va dipositar la confiança en mi quan li vaig proposar començar aquest treball. Durant 4 anys va ser el meu adjunt, gran docent, a qui sempre he admirat i em va endinsar en el món i coneixement de la malaltia inflamatòria intestinal. Gràcies per la teva ensenyança, motivació i exigència la qual sempre ha tret el millor de mi fins i tot en moments de davallada.

A la Míriam Mañosa, codirectora de la tesi, per la seva paciència infinita i serenitat, la qual ha estat necessària en molts moments, compensant el meu neguit. La considero no només una gran doctora i investigadora sinó també una gran persona. Gràcies pel teu temps, dedicació i suport sempre.

A les companyes de Can Ruti, Fio i Marga, pels vostres consells i ajuda, i perquè tot i no treballar amb vosaltres diàriament sempre m'heu fet sentir com a casa.

Al Dr. Torres, qui va ser el meu "jefe" durant els primers anys d'exercir l'especialitat i em va impulsar a fer una tesi doctoral, gràcies per la teva disponibilitat sempre. Als meus companys de feina de l'hospital de l'Esperit Sant, que s'han preocupat, m'han escoltat i recolzat en moments de dificultat.

Als meus pares, per tot, pels valors, l'educació, ensenyaments...sense ells no seria el que sóc. Sempre m'heu recolzat en la meva carrera i feina com a metge, confiant sempre en mi. Gràcies especialment aquest últim any.

Als meus germans, la Cris i el Guille, per escoltar-me i poder parlar i desfogar-me quan ho he necessitat, gràcies pel vostre suport.

A les meves amigues les “Elis”, amb les que he compartit tardes de tertúlies, sempre aconsellant-me el millor possible i confiant en el meu potencial. També vull agrair a la Laura, l’Elvira i l’Eva, una gran amistat que va sorgir gràcies a la maternitat, sempre interessant-se de forma altruista pels altres, donant-me suport i confiança en mi per finalitzar la tesi amb les quals he compartit molts bons moments.

Finalment, gràcies al meu company de vida, al Rubén, gràcies per tot, per estar sempre al meu costat, pel teu carinyo, per la teva comprensió, per la teva confiança incondicional, per escoltar-me sempre que ho he necessitat i per tenir sempre molta paciència. Sempre he admirat la teva serenitat i el teu optimisme. Gràcies per donar-me el millor de la vida, els nostres fills, el Nico i la Blanca, els quals han nascut durant l’evolució d’aquesta tesi.

Sense el suport de tots no hauria estat possible finalitzar aquest treball.





## LLISTAT D'ABREVIACIONS

ACA	Assaig clínic aleatoritzat
AGA	American Gastroenterology Association
CDAI	Índex d'activitat de malaltia de Crohn
CF	Calprotectina fecal
CI	Colitis indeterminada
CU	Colitis ulcerosa
DE	Desviació estàndard
E	Especificitat
ECCO	European Crohns and Colitis Organisation
FCS	Ileocolonoscòpia
GETECCU	Grupo Español de Trabajo de Enfermedad Crohn y Colitis Ulcerosa
IBPs	Inhibidors de la bomba de protons
IC	Interval de confiança
MC	Malaltia de Crohn
MEI	Manifestacions extraintestinals
MII	Malaltia inflamatòria intestinal
OD	Odds ratio
PCR	Proteïna C reactiva
RIQ	Rang interquartílic



RM	Ressonància magnètica
RPQ	Recurrència postquirúrgica
RPQe	Recurrència postquirúrgica endoscòpica
S	Sensibilitat
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu

## ÍNDEX

<b>RESUM</b> .....	15
<b>SUMMARY</b> .....	19
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	23
1.1. Definició i generalitats.....	25
1.2. Epidemiologia.....	25
1.3. Etiologia.....	26
1.4. Anatomia patològica.....	28
1.5. Manifestacions clíniques: Classificació de Montreal.....	28
1.6. Història natural i factors pronòstics de complicacions a la malaltia de Crohn...31	
1.7. Tractament mèdic a la malaltia de Crohn.....	32
1.8. Tractament quirúrgic a la malaltia de Crohn.....	35
1.8.1. Indicacions.....	36
1.8.2. Tècniques quirúrgiques a la malaltia de Crohn ileal.....	38
1.8.3. Tècniques quirúrgiques a la malaltia de Crohn de còlon.....	39
1.8.4. Complicacions i morbimortalitat postquirúrgica.....	39
1.9. Evolució natural de la malaltia de Crohn postquirúrgica.....	40
1.10. Concepte de recurrència postquirúrgica a la MC.....	41
1.11. Classificació de la recurrència postquirúrgica endoscòpica.....	42
1.12. Factors de risc per a desenvolupar recurrència postquirúrgica.....	43
1.12.1. Factors relacionats amb el pacient.....	44
1.12.2. Factors relacionats amb la malaltia.....	46
1.12.3. Factors relacionats amb la cirurgia.....	47
1.13. Prevenció de la recurrència postquirúrgica.....	47
1.13.1. Prevenció primària: hàbit tabàquic.....	47
1.13.2. Prevenció farmacològica.....	48
1.13.3. Estratègies de prevenció de la recurrència postquirúrgica.....	50

1.14. Monitorització de la recurrència postquirúrgica.....	52
1.14.1. Monitorització endoscòpica de la recurrència postquirúrgica.....	52
1.14.2. Monitorització per mètodes no invasius.....	52
1.15. Història natural de la malaltia de Crohn amb resecció ileocecal a llarg termini.....	57
<b>2. JUSTIFICACIÓ.....</b>	<b>59</b>
<b>3. HIPÒTESI.....</b>	<b>65</b>
<b>4. OBJECTIUS.....</b>	<b>69</b>
<b>5. MATERIAL I MÈTODES.....</b>	<b>73</b>
5.1 Estudi 1.....	75
5.1.1 Disseny de l'estudi.....	75
5.1.2 Selecció de pacients.....	75
5.1.3 Definicions.....	76
5.1.4 Mètodes.....	76
5.1.5 Variables i seguiment.....	78
5.1.6 Anàlisi estadística.....	80
5.1.7 Aspectes ètics.....	81
5.2 Estudi 2.....	82
5.2.1 Disseny de l'estudi.....	82
5.2.2 Selecció de pacients.....	82
5.2.3 Definicions.....	83
5.2.4 Mètodes.....	83
5.2.5 Variables i seguiment.....	84
5.2.6 Anàlisi estadística.....	84
5.2.7 Aspectes ètics.....	85

<b>6. RESULTATS.....</b>	<b>86</b>
6.1 Estudi 1.....	88
6.1.1 Característiques dels pacients.....	88
6.1.2 Seguiment.....	89
6.1.3 Utilitat de la calprotectina en la recurrència postquirúrgica endoscòpica..	90
6.1.4 Factors de risc de la recurrència postquirúrgica.....	91
6.2 Estudi 2.....	93
6.2.1 Característiques basals del pacients.....	93
6.2.2 Recurrència postquirúrgica durant el seguiment.....	94
6.2.3 Probabilitat acumulada de desenvolupar recurrència postquirúrgica durant el seguiment.....	96
6.2.4 Factors de risc associats a la recurrència postquirúrgica.....	100
<b>7. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>108</b>
<b>8. CONCLUSIONS.....</b>	<b>120</b>
<b>9. LÍNIES DE FUTUR.....</b>	<b>124</b>
<b>10. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES.....</b>	<b>128</b>



## **RESUM**



## RESUM

Introducció: En pacients amb malaltia de Crohn (MC) fins a un 50% dels pacients requeriran cirurgia en els primers 10 anys des del diagnòstic de la malaltia. Sense tractament preventiu, fins a un 80% de pacients presentarà lesions al neoili terminal, el que coneixem com a recurrència postquirúrgica (RPQ). Després d'una resecció ileocecal es recomana realitzar una ileocolonoscòpia entre els 6-12 mesos de la cirurgia per avaluar l'aparició de RPQ endoscòpica (RPQe) i intensificar el tractament si cal. No obstant això, no està establert si cal seguir la monitorització i fins quan en els pacients que no presenten RPQe de forma precoç doncs es desconeix la història natural de la malaltia en aquells pacients que no presenten RPQ de forma precoç (primer any després de la cirurgia).

Objectius: 1) Avaluar la utilitat d'una estratègia basada en la determinació periòdica de CF per a decidir la realització d'un nou control endoscòpic en pacients sense RPQe ( $iR < 2$ ) en l'últim control endoscòpic efectuat i evitar colonoscòpies innecessàries en el seguiment i descriure la probabilitat acumulada de desenvolupar RPQe tardana. 2) Avaluar el risc de RPQ a llarg termini en aquells pacients amb un primer control endoscòpic sense lesions significatives i establir-ne els factors associats.

Mètodes: Es van realitzar dos estudis. El primer és un estudi pilot, prospectiu, multicèntric i obert. Es van incloure pacients amb malaltia de Crohn (MC) amb resecció intestinal i anastomosi ileocòlica, que disposessin d'una darrera ileocolonoscòpia posterior a la cirurgia amb un índex de Rutgeerts i0 o i1 i sense criteris de RPQ clínica. S'exclogueren pacients amb anastomosi ileorectal, portadors d'ostomia o amb consum crònic d'AINE o omeprazol. Es realitzaren determinacions seriades de calprotectina fecal (CF) centralitzades cada 4 mesos durant 2 anys i una ileocolonoscòpia al final del seguiment. En el cas de CF  $> 250 \mu\text{g/g}$  en 2 determinacions consecutives se'ls avançava



la ileocolonoscòpia i finalitzaven el seguiment. La variable principal d'interès fou la taxa de RPQe avançada al final del seguiment.

El segon estudi és un estudi retrospectiu, observacional i multicèntric. Es van recollir dades de pacients operats entre l'any 2000 i 2018 dels que es disposava d'una ileocolonoscòpia efectuada en els primers 18 mesos des de la cirurgia, amb un seguiment posterior mínim de 24 mesos. Les variables principals d'interès foren el desenvolupament de RPQe, RPQ clínica, RPQ quirúrgica i una variable combinada definida per la necessitat de tractament de rescat o desenvolupar RPQ quirúrgica, durant el seguiment.

Resultats: En l'estudi 1, s'inclogueren 55 pacients presentant com a factors de risc de RPQ malaltia perianal en 13%, 34,5% tabaquisme actiu i 27% cirurgia prèvia a la cirurgia índex. El 73% seguien prevenció amb tiopurines i 16% amb anti-TNF. Durant el seguiment, 6 pacients presentaren CF>250µg/g en dues determinacions consecutives; d'aquests, en 4 pacients s'objectivà RPQe avançada, RPQe intermèdia (índex de Rutgeerts i2) en un i adenocarcinoma intestinal en un altre. En els pacients que completaren el seguiment de 2 anys, la ileocolonoscòpia final constatà RPQe (i2) en 12 pacients, la resta no presentaren lesions (i0) o tenien només mínimes lesions (i1). Per tant, la taxa de RPQe avançada fou del 66% en aquells que finalitzaren l'estudi abans dels 2 anys i del 0% en els que no se'ls avançà l'endoscòpia. L'AUC de la CF per detectar RPQe avançada fou de 0,98 (p=0,002). El punt de tall de CF>250µg/g obtingué una sensibilitat del 100% i una especificitat del 92% per detectar RPQe avançada.

En l'estudi 2 es van incloure 186 pacients, presentant com a factors de risc associats a la RPQ; malaltia perianal en el 22%, 16% reseccions prèvies a la cirurgia índex i un 49,5% patró penetrant. Durant una mediana de seguiment de 104 mesos, 39% van presentar RPQ endoscòpica, 30% RPQ clínica, 31% van precisar tractament de rescat, i 5% RPQ quirúrgica. L'exposició a tiopurines o tractament biològic prèviament a la

cirurgia s'identificà com a factors associats a no presentar RPQ endoscòpica en el seguiment a l'anàlisi univariada, però no a l'anàlisi multivariada. El tractament preventiu per a la RPQ s'identificà com a factor protector independent per a desenvolupar RPQ clínica. Únicament haver rebut prevenció amb tiopurines es va identificar com a factor protector independent de necessitar tractament de rescat. El patró penetrant es va associar a l'anàlisi univariada amb la RPQ quirúrgica i també a la RPQe avançada, però no a la multivariada. La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ clínica i no requerir teràpia de rescat amb tractament preventiu va resultar estadísticament significativa. Un índex de Rutgeerts de i0 a la primera endoscòpia es va identificar com a l'únic factor protector independent ( $p= 0,009$ ) de la variable combinada (necessitat de tractament de rescat o desenvolupar RPQ quirúrgica).

Conclusions: La determinació seriada de CF és una eina de monitorització a llarg termini adequada en pacients sense RPQe precoç. Els nivells de CF repetidament superiors a 250 µg/g podrien justificar la realització d'una nova ileocolonoscòpia.

En pacients sense RPQ precoç (18 primers mesos després de la cirurgia), el risc de RPQ demorada és relativament baix, particularment en aquells pacients tractats amb tiopurines prèviament a la cirurgia i aquells que estan sota tractament preventiu per a la RPQ.



## **SUMMARY**

Introduction: 50% of patients with Crohn's disease (CD) will need surgery during the first 10 years of having the disease. Without preventive treatment, up to 80% will suffer lesions in the terminal ileum, this is known as postoperative recurrence (POR). After an ileo-cecal resection, it is recommended to perform an ileocolonoscopy between 6-12 months after surgery to evaluate the appearance of postoperative endoscopic recurrence (PORe) and intensify treatment if necessary. However, it is not established whether monitoring is necessary and for how long in patients who do not have PORe early on (the first year after surgery) because the natural history of the disease is unknown.

Objectives: 1) Evaluate the usefulness of a strategy based on the periodic determination of fecal calprotectin (FC) to decide if a new endoscopic control in patients without PORe ( $iR < 2$ ) in the last endoscopic control is necessary. Also, to avoid unnecessary colonoscopies in the follow-up and describe the accumulated probability of late developing PORe. 2) Evaluate the risk of PSR in patients with one endoscopic control without significant injuries and establish the associated factors.

Methods: Two studies were conducted. The first one is a pilot, prospective, multicentre and open study. Patients with Crohn's disease (CD) with intestinal resection and ileo-colic anastomosis who had an ileocolonoscopy performed after the surgery with results of Rutgeerts  $i0$  or  $i1$  index and without suspicion of clinical PSR were included. Patients with ileo-rectal anastomosis, ostomy carriers or chronic use of NSAIDs or omeprazole were excluded. Analysis of centralised fecal calprotectin (FC) was performed every 4 months over 2 years and an ileocolonoscopy at the end of the follow-up. In the case of values of FC  $> 250$   $\mu\text{g/g}$  in 2 consecutive results, an ileocolonoscopy was performed

before the date was established and the follow up was concluded. The main variable of interest was the advanced PORE rate at the end of the follow-up.

The second one is a retrospective, observational and multicentre study. Data was collected from patients who already had surgery between 2000 and 2018 and an ileocolonoscopy was performed and available in the first 18 months of post-surgery, with a mandatory follow-up 24 months after. The main variables of interest were the development of PORE, clinical or surgical POR during follow-up.

Results: In the first study, the 55 patients who were included, presented the following risk factors of PSR: perianal disease, active smoking and surgery prior to index risk factors of 13%, 34.5% and 27% respectively. 73% of them received prevention treatment with thiopurines and 16% with anti-TNF. During the follow-up, 6 patients presented  $CF > 250 \mu\text{g/g}$  in two consecutive results; of these, 4 patients presented advanced PORE, one patient with intermediate PORE (Rutgeerts index i2) and in one other patient an adenocarcinoma was found.

The patients who completed the 2-year follow-up period, the ileocolonoscopy showed PORE (i2) in 12 patients and no lesions or minimal injuries (i0 or i1) were observed in the remaining patients. Therefore, the rate of advanced PORE was 66% in those who completed the study before the 2 year time period and 0% in those who had the ileocolonoscopy performed after 2 years. The AUC of the FC to detect advanced PORE was 0.98 ( $p=0.002$ ). The cut-off point of  $FC > 250 \mu\text{g/g}$  obtained a sensitivity of 100% and specificity of 92% to detect advanced PORE.

In the second study 186 patients were included. Of those 186 patients, risk factors associated to POR were observed; 22% perianal disease, pre-surgery index surgery in 16% and 45,9% penetrating pattern. During the follow-up, 39% presented endoscopic POR, 30% clinical POR, 31% required rescue treatment, and 5% surgical POR. Patients

previously treated with thiopurines and biological treatment before surgery were identified as possible predictor factors in univariate analysis, but not in multivariate analysis in endoscopic POR. Preventive treatment for ROR was identified as an independent protective factor for the development of clinical POR. Patients that only received preventive treatment with thiopurines were identified as an independent protective factor of needing rescue treatment. The penetrating pattern was associated in univariate analysis with surgical POR and advanced POR<sub>e</sub>, but no in the multivariate analysis. The cumulative probability of staying free of clinical recurrence and requiring less rescue therapy with preventive treatment showed statistically significant results. The Rutgeerts index of 0 in the first endoscopy was identified as an independent protective factor ( $p = 0.009$ ) for a combined variable (need for rescue treatment or developing surgical POR).

#### Conclusions:

Serial determination of FC is an appropriate long-term monitoring solution in patients without early POR<sub>e</sub>. Levels of FC repeatedly higher than 250  $\mu\text{g/g}$  could justify performing a new ileocolonoscopy.

Patients without early POR (the first 18 months after surgery), the risk of delayed POR is relatively low, particularly in those patients treated with thiopurines prior to surgery and those who are under preventive treatment.



## **1. INTRODUCCIÓ**





## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1. Definició i generalitats

La malaltia de Crohn (MC) és una de les tres entitats que s'inclouen en el concepte de malaltia inflamatòria intestinal (MII), juntament amb la colitis ulcerosa (CU) i amb la colitis indeterminada (CI). Són considerades malalties cròniques immunomediades, de patogènia encara no del tot ben establerta i que es desenvolupen en persones genèticament susceptibles.

Les MII es caracteritzen per un procés inflamatori crònic en diferents localitzacions del tub digestiu. Donada l'heterogeneïtat en la presentació clínica i el desenvolupament de complicacions, cadascuna d'aquestes entitats presenta una història natural diferent, però sempre alternant períodes d'activitat clínica, que s'anomenen brots o recidives, amb períodes de remissió o d'inactivitat<sup>1</sup>.

La MC és una MII crònica, recidivant, que pot afectar qualsevol part del tracte gastrointestinal amb manifestacions clíniques i anatomopatològiques caracteritzades per inflamació focal, asimètrica, transmural i ocasionalment granulomatosa<sup>2</sup> i que es pot associar a manifestacions extraintestinals (MEI). Clínicament, les manifestacions són diverses, essent els símptomes més freqüents el dolor abdominal, la diarrea, la pèrdua de pes i l'astènia.

Afecta a individus d'ambdós sexes i de qualsevol edat, encara que el debut de la malaltia és més freqüent entre la segona i la quarta dècada de la vida amb un segon pic d'incidència entre els 50 i 60 anys.

### 1.2. Epidemiologia

En les darreres dècades, la incidència i prevalença de la MII han anat en augment convertint-se en una malaltia global amb una incidència accelerada a escala mundial.

A Europa, la incidència de la MC és entre 5-30 casos per cada 100.000 habitants. Mundialment, la prevalença més gran es troba al nord d'Europa, Nova Zelanda i Austràlia (fins a 29,3 per cada 100.000 habitants). Respecte a les taxes de prevalença

les més altes a Europa són a Alemanya, essent de 322 per cada 100.000 habitants, i a Amèrica del nord al Canadà essent de 310 per cada 100.000 habitants<sup>3,4</sup>. De forma general, la incidència i prevalença són majors en països desenvolupats i en àrees urbanes, que en països en vies de desenvolupament i àrees rurals.

L'estudi epidemiològic més extens realitzat a Espanya l'any 2017 i publicat al 2021, va constatar una incidència de 7,5 casos per 100.000 persones-any per la MC, 8 casos per 100.000 persones-any per CU i 0,5 casos per 100.000 persones-any per a CI<sup>5</sup>.

### **1.3. Etiologia**

No s'ha pogut demostrar una causa concreta de la MC i actualment es considera el resultat de la interacció entre factors ambientals, susceptibilitat genètica i alteració en la microbiota intestinal que provoquen una resposta immune anormal que compromet la funció de la barrera epitelial i mucosa<sup>6</sup>.

#### **Factors ambientals**

Són diversos els factors ambientals que s'han estudiat per a intentar identificar aquells que s'associen amb el risc de desenvolupar una MC. Factors com la lactància materna, viure en granges o el contacte infantil amb animals, semblen ser de forma inconsistent factors protectors pel desenvolupament d'una MC<sup>7</sup>. L'any 2017 una revisió sistemàtica que va avaluar 35 estudis va concloure que els individus que havien rebut lactància materna tenien un menor el risc de desenvolupar MII tot i l'heterogeneïtat dels estudis, també van observar una associació dosi-depenent, com més llarga la lactància fou major reducció del risc, per tant, la lactància materna es podria considerar un factor protector<sup>8</sup>.

L'***hàbit tabàquic*** és el factor ambiental més estudiat, associant-se a un augment del risc de desenvolupar una MC pràcticament del doble (OR 1,76; 95% CI 1,40–2,22)<sup>9</sup>. De fet, el tabaquisme influeix tant en la susceptibilitat per a desenvolupar la malaltia com en la seva progressió, per tant, aquelles persones que fumen tenen un major risc de desenvolupar la malaltia i recurrència després d'una resecció intestinal, així com una

pitjor resposta al tractament mèdic<sup>10</sup>. Altrament, fumar protegeix del desenvolupament de colitis ulcerosa i és menys probable que els fumadors requereixin colectomia.

Respecte als fàrmacs, el consum d'aspirina, antiinflamatoris no esteroidals (AINES)<sup>11</sup> i l'exposició infantil a antibiòtics<sup>12</sup> s'han associat a un major risc de desenvolupar MC. En canvi, les estatines podrien tenir un efecte protector amb una disminució del risc<sup>13</sup>.

En relació amb la dieta, una reducció del consum de fibra i un increment de la ingesta de greixos saturats s'han associat amb un augment del risc<sup>14</sup>.

### Genètica

Estudis poblacionals han demostrat, que el factor genètic contribueix en la patogènia de la MII. Dels pacients amb MC entre un 8-14% tenen història familiar de MII<sup>15</sup>. Gràcies als estudis d'associació del genoma complet s'han identificat més de 200 al·lels associats a la susceptibilitat de desenvolupar MII, dels quals 38 són específics per la MC<sup>16</sup>. El primer gen associat a la MC fou el gen NOD2/CARD15<sup>17</sup>. El descobriment de gens associats amb la detecció bacteriana, la immunitat innata i la funció de les cèl·lules Th17 ha tingut molta importància en el desenvolupament de noves dianes terapèutiques. No obstant, no poden explicar per què persones que són portadores d'aquests gens de susceptibilitat romanen sanes i d'altres desenvolupen la malaltia; per tant, de moment no ho podem aplicar per a la predicció pronòstica ni en l'anticipació diagnòstica<sup>18</sup>.

### Microbiota

En els últims anys s'ha incrementat molt el nostre coneixement sobre la microbiota intestinal<sup>19</sup>. En el budell de l'adult coexisteixen 3 grups principals de bacteris: *Firmicutes*, *Proteobacteries* i *Bacteroidetes* que estableixen una relació simbiòtica amb l'intestí<sup>20</sup>. D'aquesta manera l'intestí humà aporta un ambient òptim pel desenvolupament de la microbiota i aquesta proporciona beneficis com impedir colonització de microorganismes i participa en el desenvolupament del sistema immune entre altres beneficis. Quan aquest ecosistema canvia és el que coneixem com disbiosi i com a conseqüència s'alteren les propietats del sistema immune entre d'altres. La disbiosi es troba present en els pacients amb MII. De fet, s'ha evidenciat que els pacients amb MII tenen una

menor biodiversitat en la microbiota, fonamentalment del grup *Firmicutes* i *Bacteroidetes*<sup>21</sup>.

#### **1.4. Anatomia patològica**

L'afectació anatòmica de la MC es caracteritza per ser segmentària, discontinua i transmural; és a dir, afecta tot el gruix de la paret intestinal, des de la mucosa fins a la serosa que recobreix l'intestí. Aquesta afectació transmural facilita que es produeixin complicacions com l'aparició de fístules, abscessos i estenosis.

La característica histològica més notable de la MC és la presència de granulomes no caseosos, però no són patognomònics de la MC, ni hi són presents en tots els casos. De fet, només en un 3-56% de les biòpsies de mucosa i un 15-82% de les peces quirúrgiques de pacients amb MC s'identifiquen granulomes<sup>22</sup>.

#### **1.5. Manifestacions clíniques: Classificació fenotípica de Montreal**

La MC presenta una marcada variabilitat clínica que ha conduït a classificar fenotípicament la malaltia, facilitant l'establiment de diferents estratègies de maneig i tractament dels pacients amb MC<sup>23</sup>.

L'any 1998, un grup d'experts durant el Congrés Mundial de Gastroenterologia de Viena, van generar el primer consens de classificació fenotípica de la MC, publicat l'any 2000 com a *classificació de Viena*<sup>24</sup>. Aquesta va considerar tres paràmetres: l'edat d'inici de la malaltia, la localització anatòmica de la malaltia i el comportament de la malaltia. La seva aplicació a la pràctica clínica va propiciar algunes modificacions que es van reflectir en una nova classificació l'any 2005 anomenada *classificació de Montreal*<sup>25</sup>, la qual es considera la classificació estàndard a utilitzar per a descriure els diferents fenotips de la malaltia (Taula 1).

- Un dels paràmetres, és **l'edat al diagnòstic (A=age)**, diferenciant entre els pacients diagnosticats abans dels 17 anys (A1), entre els 17 i els 40 (A2) i més enllà dels 40 anys (A3). És important donat que una menor edat al debut de MII s'associa a

una malaltia més agressiva amb un pitjor pronòstic i evolució de la malaltia<sup>25</sup>, sovint amb major necessitat precoç de teràpies més intenses.

<b>Taula 1.</b> Classificació de Montreal	
Edat al diagnòstic (A)	
A1 A2 A3	Diagnòstic abans dels 17 anys Diagnòstic entre els 17 i 40 anys Diagnòstic després dels 40 anys
Localització de la malaltia (L)	
L1 L2 L3	Ili terminal Còlon Ili i còlon
<i>*A cadascuna d'aquestes categories s'ha d'afegir el modificador "+L4" si existeix afectació del tub digestiu proximal a l'ili terminal.</i>	
Patró de comportament (B)	
B1 B2 B3	Inflamatori Estenosant Fistulitzant
<i>*A cadascuna d'aquestes categories s'ha d'afegir el modificador "p" si el pacient presenta malaltia perianal.</i>	

- Pel que fa a la **localització (L)**, es refereix als segments del tub digestiu que estan afectats per la malaltia. Per considerar que un tram està afectat, la lesió macroscòpica mínima requerida és una afta o una úlcera. La localització de la malaltia acostuma a mantenir-se estable durant el seguiment dels pacients amb MC després del diagnòstic<sup>26</sup>. Segons la classificació de Montreal, la localització s'agrupa en:

- **L1 ileal:** Malaltia que afecta l'ili terminal (terç distal de l'intestí prim), amb la participació del cec en continuïtat o sense. Un 30-40% dels pacients amb MC presenten afectació en aquesta localització, la qual evoluciona més sovint a estenosi i a fístules entèriques i, per tant, a requerir més freqüentment reseccions intestinals<sup>27,28</sup>.
- **L2 còlica:** Afectació de qualsevol segment entre el recte i còlon ascendent, sense participació de l'intestí prim. Aquesta localització és la menys freqüent,

representant un 20-30% dels pacients amb MC. Un 40% tenen afectació segmentària essent la més comú, seguida de la pancolitis en un 30% i l'afectació aïllada de sigma i còlon descendent en un 25%. Fins a un 40% d'aquests pacients desenvolupen malaltia perianal durant l'evolució de la malaltia, però no acostumen a cursar amb estenosis<sup>27,28</sup>.

- **L3 lleocòlica:** Afectació de l'ili terminal (amb participació del cec o sense) i afectació de qualsevol segment del còlon entre l'ascendent i el recte. Un 35-40% dels pacients amb MC presenten aquest tipus de localització<sup>27,28</sup>. Els símptomes més característics són massa inflamatòria/plastró abdominal, abscess, fístules entèriques, febre i dolor abdominal, requerint cirurgia amb freqüència.

A aquestes tres localitzacions es pot afegir l'afectació del **tracte gastrointestinal alt L4**, que indica l'afectació de qualsevol segment intestinal proximal a l'ili terminal. A causa de l'aparició de la càpsula endoscòpica i la disponibilitat d'enterografia per ressonància magnètica (RM), es descriuen més sovint lesions inflamatòries en aquesta localització amb poca traducció clínica i de les que no es coneix quines implicacions terapèutiques i evolutives tenen a llarg termini<sup>29-31</sup>.

A diferència dels pacients pediàtrics en els quals és possible la progressió en l'extensió dels trams intestinals afectats durant els primers 10 anys després del diagnòstic<sup>32,33</sup>, en adults la localització de la MC no varia amb l'evolució de la malaltia però es pot alterar per la realització d'una resecció.

- L'últim paràmetre d'aquesta classificació és el **patró de comportament (B=behaviour)**. Aquest pot ser *inflamatori* (B1), *estenasant* (B2) o *fistulitzant* (B3). Té molta importància per l'evolució posterior de la malaltia, la seva agressivitat i els requisits terapèutics i quirúrgics. El patró de comportament sí que pot canviar al llarg del temps, de fet un important percentatge de pacients inicialment presenten un patró inflamatori, però evolucionen a patrons estenosants o fistulizants<sup>34</sup>.

- El **patró inflamatori (B1)**, es caracteritza per activitat inflamatòria on observem lesions endoscòpiques com aftes, úlceres i mucosa d'aspecte "en empedrat". Gairebé un 80% dels pacients presenta aquest patró en el moment del diagnòstic, però

freqüentment evolucionen a altres patrons de la malaltia<sup>27,35</sup>. La indicació de cirurgia en aquest patró estava limitada únicament a la resistència al tractament mèdic. No obstant això, estudis recents suggereixen que la cirurgia pot ser una opció vàlida en casos d'afectació ileal limitada (curta) com a alternativa als agents biològics<sup>36</sup>.

- El **patró estenosant (B2)** es caracteritza per presentar reducció de la llum intestinal a conseqüència d'estenosis fibròtiques, en absència d'activitat inflamatòria ni fístules intestinals. Aquest patró s'associa a dilatacions preestenòtiques o símptomes i signes obstructius que probablement requeriran tractament quirúrgic.

- El **patró penetrant o fistulitzant (B3)**, es defineix per l'existència de fístules, masses abdominals inflamatòries i/o abscessos intraabdominals, en qualsevol moment evolutiu de la malaltia. Representa la forma fenotípica més agressiva i amb major necessitat de cirurgia precoç<sup>27</sup>.

Respecte a la **malaltia perianal**, constitueix una modificació ( $p$ ) al tipus de patró. Inicialment es va considerar com a part del patró B3, però en estudis posteriors es va observar que sovint no s'associa a la presència de fístules intraabdominals<sup>37</sup>.

### **1.6. Història natural i factors pronòstics de complicacions a la malaltia de Crohn**

Les classificacions fenotípiques es van crear amb la finalitat de catalogar la MC en diferents grups homogenis per predir-ne el curs clínic, la història natural i la necessitat precoç d'immunosupressió. Múltiples estudis han intentat identificar aquells factors de "mal pronòstic" en el diagnòstic de la MC, especialment els que estan relacionats en el desenvolupament de complicacions. Entre els factors predictius associats a una pitjor evolució de la malaltia s'han descrit:

- L'**edat al diagnòstic**, els pacients diagnosticats en edat pediàtrica presenten un fenotip i una evolució més agressiva, a més de presentar una localització més extensa i afectació gastrointestinal alta<sup>25,35</sup>.
- La **localització ileal i ileocòlica** presenten una major necessitat de cirurgia donada la major probabilitat de complicacions estenosants i penetrants<sup>38,39</sup>.



- El **patró penetrant**, s'ha associat a més hospitalitzacions i cirurgies<sup>27</sup>.
- L'**afectació extensa**, presenta un major risc d'activitat persistent.
- La **malaltia perianal i l'afectació rectal**, es relacionen amb més necessitat de tractament immunosupressor<sup>27,40</sup>.
- L'**ús d'esteroides en el primer brot de la malaltia**, s'ha identificat com un factor de malaltia més agressiva<sup>41,42</sup>.
- L'**hàbit tabàquic**, s'associa a un pitjor pronòstic i desenvolupament de recurrència postquirúrgica (RPQ)<sup>43</sup>.

### **1.7. Tractament mèdic de la malaltia de Crohn**

El tractament dels pacients amb MC implica el tractament dels brots i posteriorment el tractament de manteniment de la remissió.

L'elecció del tractament més adient no està totalment estandarditzat pel que s'ha d'individualitzar en funció de la gravetat de la malaltia, debut agressiu, existència de factors de mal pronòstic, comorbiditats i l'exposició o resposta prèvia a tractaments.

Els fàrmacs més utilitzats són: 5-aminosalicilats, corticoesteroides, immunosupressors (tiopurines -azatioprina i mercaptopurina- i metotrexat) i biològics (anti-TNF -infliximab i adalimumab a Espanya-, anti-integrines -vedolizumab- i inhibidors de la interleucina 12 i 23 -ustekinumab-).

- La **nutrició enteral (NET)** és important en el maneig d'aquells pacients amb MC amb pèrdua de pes, desnutrició i prèviament a una cirurgia per disminuir el risc de complicacions postquirúrgiques. En els pacients pediàtrics, la NET es recomana com a teràpia de primera línia per a induir la remissió, evitant així l'ús de corticoides<sup>44</sup>. En canvi, en pacients adults la incomoditat en l'administració ha fet que no s'hagi establert com a tractament de primera línia<sup>45</sup>.

- Els **5-aminosalicilats** no s'han demostrat que tinguin eficàcia pel tractament del brot de la malaltia ni per mantenir la remissió amb una eficàcia limitada per prevenir la

RPQ<sup>46</sup>. Per tant, tot i que s'han utilitzat i es continuen utilitzant en la pràctica clínica, el seu ús no està justificat.

- Els **corticoesteroides** (budesonida o prednisona) constitueixen el tractament d'elecció en la MC lleu-moderada segons les guies actuals<sup>47</sup>. El tractament d'elecció per a la localització ileal o ileocecal és la budesonida, un corticoesteroide sintètic d'acció fonamentalment local amb una eficàcia menor que la prednisona però amb menors efectes secundaris<sup>48</sup>. Per a la resta de les localitzacions, els corticoesteroides sistèmics (prednisona oral o metilprednisolona endovenosa) encara són el tractament d'elecció per a induir la remissió. Tenen molts efectes secundaris, motiu pel qual no s'han de fer servir en el manteniment de la remissió. La remissió clínica lliure de corticoesteroides és un objectiu terapèutic en els pacients amb MC i entre un 20-30% dels pacients tractats amb corticoesteroides desenvoluparan corticodependència, la qual cosa obligarà a l'inici d'immunosupressors.

- Els **immunosupressors** (tiopurines i metotrexat) estan indicats en el tractament de manteniment però no en la inducció, donada la seva lentitud en l'inici d'acció:

- Les **tiopurines (azatioprina i mercaptopurina)** es recomanen per al manteniment de la remissió en pacients amb MC corticodepenent<sup>47</sup> i han demostrat disminuir la necessitat de cirurgia. Una revisió sistemàtica, va demostrar que les tiopurines eren superiors al placebo pel manteniment de la remissió en pacients amb MC corticodepenent<sup>49</sup>. No obstant això, cal tenir en compte que l'ús de tiopurines s'associa amb un major risc de neoplàsies com limfoma, càncer cutani no melanoma i càncer del tracte urinari<sup>50</sup>. Per aquest motiu s'ha de tenir precaució, especialment en pacients d'edat avançada que tenen un major risc de desenvolupar neoplàsies així com en homes menors de 35 anys i seronegatius pel virus Epstein Barr, per un major risc de desenvolupar un limfoma<sup>51</sup>.

- Respecte al **metotrexat (MTX)**, es recomana el seu ús (administrat per via intramuscular o subcutània) pel manteniment de la remissió en pacients amb MC corticodepenent segons la guia de l'European Crohns and Colitis Organisation

(ECCO)<sup>47</sup>. Només un estudi va demostrar la superioritat del MTX subcutani a dosi de 25 mg setmanal enfront del placebo en induir i mantenir la remissió en pacients amb MC després de 16-24 setmanes de tractament<sup>52</sup>. El MTX s'ha infrautilitzat a la MII possiblement pels seus efectes teratogènics tant en homes com en dones. Tot i això, cada vegada es fa servir més en monoteràpia o teràpia combinada<sup>53</sup>. L'any 2021, un estudi retrospectiu, va demostrar que el MTX en monoteràpia pot ser una estratègia de tractament inclús en pacients amb MC amb fracàs previ a tractament amb anti-TNF<sup>54</sup>.

- Els **agents biològics** inclouen en l'actualitat una varietat de molècules i mecanismes d'accions entre els quals es troben: els agents anti-TNF, els inhibidors de la interleucina 12 i 23 i els anti-integrines.

- Els **agents anti-TNF** (infliximab, adalimumab i certolizumab pegol) foren els primers agents biològics disponibles pel tractament de la MC i actualment són els biològics de primera línia pel tractament de la MC gràcies a l'arribada dels biosimilars, essent eficaços tant en induir com en mantenir la remissió<sup>55,56</sup>.

**Infliximab i adalimumab** han demostrat eficàcia també en el tractament de la malaltia perianal<sup>57</sup>. Un assaig clínic aleatoritzat (ACA) va comparar l'eficàcia d'infliximab en monoteràpia, azatioprina en monoteràpia i de teràpia combinada amb ambdós fàrmacs, en pacients afectes de MC moderada-greu, sense exposició prèvia a aquests fàrmacs i va demostrar que l'infliximab en combinació amb azatioprina és la més eficaç de les tres opcions per mantenir la remissió clínica lliure d'esteroides i obtenir la curació mucosa<sup>58</sup>. Un altre ACA va comparar l'eficàcia i seguretat de l'adalimumab en monoteràpia amb adalimumab en teràpia combinada amb azatioprina, sense observar-se diferències estadísticament significatives tot i que a llarg termini el tractament combinat va demostrar una major millora endoscòpica<sup>59</sup>.

**Certolizumab** està disponible en pocs països, com al nord d'Amèrica i Suïssa<sup>60</sup>.

Els agents anti-TNF poden induir fenòmens d'immunogenicitat, principalment l'infliximab, de forma que l'organisme desenvolupa anticossos contra el fàrmac, donant

lloc a reaccions a la infusió del fàrmac o pèrdua secundària de resposta. S'ha demostrat que això es pot prevenir o revertir amb l'addició d'immunosupressors<sup>61</sup>. D'altra banda, els agents anti-TNF s'han associat a un augment del risc d'infeccions greus i oportunistes<sup>62</sup>, melanoma i, en cas de tractament combinat amb limfoma<sup>50</sup>.

Respecte als biosimilars, el setembre de 2013 va aprovar-se a Europa l'ús dels primers biosimilars d'infliximab, i en els darrers s'han aprovat diferents biosimilars d'adalimumab, els quals no presenten diferències significatives respecte a l'eficàcia i seguretat en comparació amb els originals, tenint com avantatge un cost molt menor<sup>63,64</sup>.

- L'**ustekinumab**, un anticòs monoclonal humà contra la subunitat p40 de les interleucines 12 i 23, ha demostrat la seva eficàcia i seguretat en pacients amb MC en els assajos clínics d'aprovació<sup>65</sup>. S'han publicat dades d'eficàcia a més llarg termini demostrant que dels pacients que responen a la inducció, un 60-70% es mantenen en remissió a llarg termini i a més presenta un bon perfil de seguretat<sup>66</sup>.

- El **vedolizumab** és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix específicament a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , inhibint la unió dels limfòcits T a les molècules d'adhesió (MadCAM-a) que s'expressen principalment al budell prim i al còlon. Ha demostrat superioritat enfront del placebo en induir i mantenir la remissió clínica en pacients amb MC moderada-greu<sup>67</sup>, amb un perfil de seguretat potencialment millor respecte als anti-TNF, amb un hipotètic baix risc d'infeccions sistèmiques i un discret augment del risc d'infeccions gastrointestinals secundari al seu mecanisme d'acció directe sobre la migració de limfòcits a nivell intestinal. En un estudi prospectiu de seguretat a llarg termini, van obtenir unes taxes de resposta del 33% i remissió clínica del 38%, amb una menor eficàcia en aquells pacients amb fracàs previ a anti-TNF<sup>68</sup>.

### **1.8. Tractament quirúrgic a la malaltia de Crohn**

La cirurgia és una de les opcions en el tractament de la MC. De fet, és una eina fonamental pel tractament d'aquests pacients tot i que no és curativa.

L'objectiu de la cirurgia és ressecar el segment intestinal afecte i tractar les complicacions per millorar la simptomatologia i la qualitat de vida del pacient, intentant preservar la màxima quantitat de budell per evitar desenvolupar una síndrome de budell curt<sup>69</sup>. Al voltant del 15% de pacients precisaran cirurgia al diagnòstic o poc després<sup>70-72</sup> i més d'un 50% seran sotmesos a cirurgia durant el curs evolutiu de la malaltia<sup>70,73</sup>.

La introducció dels esteroides fa més de 60 anys i l'ús dels agents biològics en les darreres dues dècades, van canviar radicalment el curs de la MC, de manera que la cirurgia va passar a ser una opció terapèutica en lloc de constituir el principal recurs en l'abordatge d'aquests pacients<sup>74</sup>. Darrerament s'ha constatat una tendència cap a la reducció de la resecció intestinal tant a curt com a mig termini<sup>75</sup>. També, la introducció més precoç i extensa de les tiopurines, podria disminuir i endarrerir els requeriments de cirurgia<sup>76,77</sup>. No obstant això, tot i la disponibilitat actual de nous i potents fàrmacs pel maneig dels pacients amb MC, la resecció intestinal continua essent necessària en una elevada proporció de pacients per al control de la malaltia durant la seva evolució.

Idealment, la decisió d'operar un pacient amb MC hauria de ser consensuada per un equip multidisciplinar (cirurgians, gastroenteròlegs, radiòlegs, nutricionistes), incloent-hi una valoració preoperatòria amb avaluació morfològica (enterografia per RM o tomografia computeritzada i/o ileocolonoscòpia), optimització nutricional i profilaxi de tromboembolismes<sup>78</sup>. De fet, recentment, l'ECCO recomana la planificació preoperatòria i optimització del pacient donat que són imprescindibles per a garantir uns bons resultats i reduir la morbiditat peri i postoperatòries<sup>79</sup>.

### **1.8.1. Indicacions**

En la majoria d'ocasions la cirurgia s'indica quan el pacient no ha respost al tractament mèdic, però en alguns casos pot ser la primera opció, com en les estenosis fibròtiques.

D'altra banda, la cirurgia pot ser urgent (essent actualment una minoria) o electiva.

La cirurgia urgent, així com la cirurgia realitzada per cirurgians no dedicats a la MII, s'ha associat a una major taxa de morbimortalitat<sup>80-82</sup>. Per aquesta raó, es tendeix a fer una

cirurgia precoç, però realitzada per cirurgians experimentats, el que anomenen “*cirurgia urgent diferida*”. Les indicacions de cirurgia urgent segons les recomanacions de l'ECCO són les següents<sup>83</sup>

- Perforació espontània amb peritonitis o hemorràgia massiva.
- Colitis aguda greu que no respon a un maneig mèdic intensiu multidisciplinar, després d'una setmana de tractament amb deteriorament clínic marcat.
- Oclusió intestinal aguda secundària a un segment fibròtic o inflammat, que no respon a tractament mèdic o que desenvolupi signes d'isquèmia/perforació.

Les indicacions de la *cirurgia electiva*, segons les recomanacions de l'ECCO són:

- Afectació o estenosis inflamatòries refractàries a tractament mèdic.
- Suboclusió intestinal ileocecal secundària a estenosi fibròtica, és la complicació més freqüent que requereix cirurgia, representant un 25% de les cirurgies en MC<sup>84</sup>. En els casos de múltiples estenosis, l'estructuroplàstia és una opció preferible<sup>85</sup>.
- Abscés intraabdominal: és una col·lecció de pus originada a partir de microperforacions de la paret intestinal que donen lloc a col·leccions organitzades (abscessos) o formació de masses inflamatòries (flegmó). És una complicació pròpia del patró fistulitzant i quasi exclusiva de la regió ileocecal. Les guies actuals recomanen intentar com a primera opció un drenatge percutani guiat per imatge (ecografia d'abdomen o tomografia computeritzada), seguit de tractament mèdic i cirurgia en un segon temps per disminuir la possibilitat de la realització d'un estoma en una cirurgia urgent i les taxes de complicacions<sup>83</sup>.
- Les fístules, una altra complicació del patró fistulitzant, poden afectar a altres òrgans veïns (budell prim, còlon, bufeta urinària i vagina) i de vegades s'associen a la presència d'abscessos. Les més freqüents són les enteroentèriques i les enterocòliques. Es recomana un maneig conservador en pacients asimptomàtics amb fístules internes, requerint només cirurgia aquelles fístules simptomàtiques o que afecten diversos segments del tracte gastrointestinal que comporten un efecte bypass, com les fístules ileosigmoidees o gastrocòliques<sup>86</sup>. Un estudi molt recent,

en el que es van incloure 760 pacients, va demostrar el benefici del tractament biològic en el maneig de les fístules aconseguint el tancament en un 24%, tot i això, un terç dels pacients van requerir cirurgia<sup>87</sup>. Les fístules entre el budell i els òrgans veïns gairebé sempre tenen indicació quirúrgica<sup>88,89</sup>. Poden aparèixer fístules enterocutànies, secundàries a drenatges percutanis o postcirurgia, requerint sovint intervenció quirúrgica<sup>90</sup>. Aproximadament, un 40% de totes les fístules requeriran cirurgia a l'any del diagnòstic.

- Retard en el creixement en nens en edat puberal o prepuberal malgrat tractament mèdic i nutricional<sup>91</sup>.

### 1.8.2. Tècniques quirúrgiques a la malaltia de Crohn ileal

La localització ileal o ileocecal és la que més sovint requereix cirurgia, essent necessària fins en un 50% dels casos. Els procediments quirúrgics d'elecció són:

- La **resecció intestinal segmentària**: consisteix en la resecció del budell afecte, habitualment resecció de l'ili terminal amb resecció ileocecal o ileocòlica. Es recomana l'anastomosi laterolateral mecànica<sup>83</sup>, ja que són anastomosis més àmplies i tenen un menor risc de fuga anastomòtica i l'anastomosi terminoterminal presenta una major taxa de dehiscència i complicacions postquirúrgiques, sense aparents diferències respecte al risc de desenvolupar RPQ<sup>92</sup>. En el moment de la cirurgia, l'extensió de la malaltia s'estableix per criteris macroscòpics i els marges de resecció han de ser guiats per palpació, amb un marge de resecció de seguretat almenys de 2 cm<sup>93</sup>.

Fa uns 10 anys, es va introduir com a tècnica anastomòtica alternativa, l'anastomosi Kono-S que consisteix en una sutura termino-terminal manual de boca ampla que exclou el mesenteri<sup>94</sup>. Una metaanàlisi recent va avaluar l'eficàcia de la tècnica (resecció ileocòlica amb anastomosi Kono-S) i va demostrar menors taxes de RPQ endoscòpica i quirúrgica així com menors taxes de complicacions postquirúrgiques<sup>95</sup>. De fet, també s'ha plantejat la resecció del mesenteri en les reseccions ileocecal<sup>96</sup>.

- Les **estricturoplàsties** són una bona alternativa per tractar les estenosis curtes úniques o múltiples o per pacients amb múltiples reseccions prèvies amb risc de presentar una síndrome del budell curt. També pot ser útil per a tractar estenosis sobre anastomosis prèvies, reestenosi d'estricturoplàsties prèvies i estenosis duodenals. Existeixen 2 tipus d'estricturoplàsties: *tipus Heinecke-Mickulicz* (convencional) recomanada quan la longitud de l'estenosi és menor a 10 cm, i *tipus Finney* (no convencional), indicada en el cas d'una estenosi llarga que requereix estricturoplàsties llargues (12-25 cm)<sup>97,98</sup>. Les contraindicacions són la presència d'abscessos, de malaltia activa, de carcinoma o d'hemorràgia.

### 1.8.3. Tècniques quirúrgiques a la malaltia de Crohn de còlon

Un 20-30% dels casos tenen afectació exclusiva de còlon, dels quals un 50% no presenten lesions en el recte. Els procediments quirúrgics més utilitzats són:

- ***Colectomia total amb anastomosi ileorectal:*** en aquest tipus de cirurgia, el recte no es resseca. Està indicada principalment en dones d'edat fèrtil sense afectació anorectal, per a preservar la innervació pelviana i la fertilitat. En els pacients amb afectació anorectal aquesta intervenció està contraindicada<sup>99</sup>.

- ***Proctocolectomia amb ileostomia terminal definitiva:*** es tracta d'un estoma definitiu. És la millor opció en pacients amb un risc elevat d'incontinència fecal. Les complicacions més freqüents són lesions nervioses secundàries a nivell pelvià i, com a conseqüència, pot produir disfunció sexual, urinària o fins i tot infertilitat.

- ***Colectomia segmentària:*** és la indicada en pacients amb afectació d'un únic segment de còlon o amb una estenosi còlica curta<sup>83</sup>.

### 1.8.4. Complicacions i morbimortalitat postquirúrgica

Les complicacions més freqüents de la cirurgia en la MC acostumen a ser les habituals de la cirurgia intraabdominal, però a més a més, poden desenvolupar-se complicacions específiques en relació amb el tipus específic de cirurgia, deshidratació per pèrdua massiva de líquids i electròlits, hèrnia paraestomal o prolapse en el cas de la ileostomia.



És important, l'optimització nutricional preoperatòria del pacient, ja que redueix les complicacions postoperatòries<sup>100</sup>. Per altra banda, els corticoesteroides s'haurien d'evitar prèviament a una cirurgia donat que s'han associat a un increment significatiu de complicacions infeccioses postoperatòries<sup>101</sup>. En canvi, sembla que no hi ha més complicacions amb l'ús preoperatori dels biològics, pel que no caldria retirar-los<sup>83</sup>.

La taxa de mortalitat postquirúrgica en pacients amb MC, oscil·la entre l'1 i el 4,4%, taxes discretament superiors a les taxes de mortalitat en cirurgia abdominal programada.

En 2021, es va realitzar un estudi poblacional que va avaluar la taxa de mortalitat en pacients amb MC a Catalunya en l'era dels biològics, objectivant-se una taxa de mortalitat de 2,5%, associant-se com a factors de risc les comorbiditats i l'edat<sup>102</sup>.

### **1.9. Evolució natural de la malaltia de Crohn postquirúrgica**

Després de la resecció intestinal amb anastomosi un elevat percentatge de pacients desenvoluparà lesions inflamatòries mucoses al neoili terminal, fenomen que es coneix com a **recurrencia postquirúrgica** (RPQ). El desenvolupament de lesions recurrents implica un major risc de desenvolupar símptomes i complicacions pròpies de la MC i, per tant, un major risc de requerir noves intervencions quirúrgiques en el seguiment. Per aquest motiu, als pacients operats se'ls ha de monitorar per a evitar la reaparició de símptomes, la reducció en la qualitat de vida i la pèrdua irreversible de funció intestinal amb les complicacions subseqüents<sup>103</sup>. El 1984 Rutgeerts i cols.<sup>104</sup> van publicar l'estudi més rellevant sobre la història natural de la RPQ. En aquest estudi van seguir de manera prospectiva 114 pacients després d'una primera resecció ileal o ileocòlica amb anastomosi i sense cap tractament profilàctic posterior i van ser monitorats anualment mitjançant ileocolonoscòpia. Es va descriure per primer cop el concepte de RPQ, observant-se una taxa de RPQ endoscòpica del 72% a l'any de la resecció. A més, es va demostrar que les lesions es localitzaven fonamentalment a la zona de l'anastomosi o immediatament proximal a aquesta. Les taxes de RPQ clínica foren del 20-30% a l'any de la resecció sense tractament, amb un increment anual del 10%<sup>105</sup>.

La incidència de la RPQ varia segons les sèries publicades, però en general es considera que al voltant d'un 70% de pacients desenvolupen lesions mucoses a nivell del neoli terminal dins del primer any posterior a la cirurgia sense tractament preventiu, essent al voltant del 30-40% sota tractament preventiu amb tiopurines o anti-TNF.

#### **1.10. Concepte de recurrència postquirúrgica en la malaltia de Crohn**

Diferenciar entre malaltia residual (per haver deixat segments de budell afectats després de la cirurgia) o aparició *de novo* de la malaltia és fonamental per definir acuradament el concepte de RPQ<sup>106</sup>.

A la pràctica clínica, s'utilitzen els termes de RPQ endoscòpica, RPQ clínica i RPQ quirúrgica, en funció del paràmetre que volem definir. No obstant això, existeixen alguns altres conceptes que cal tenir en compte:

1) RPQ endoscòpica: es defineix per la presència de lesions inflamatòries a nivell de la mucosa del neoli terminal i objectivades mitjançant la ileocolonoscòpia, independentment de la presència o no de símptomes. La gravetat d'aquestes lesions té una bona correlació amb el risc de desenvolupar símptomes en el seguiment. En funció de la gravetat de la RPQ endoscòpica cal valorar l'inici o intensificació de tractament.

2) RPQ clínica: es defineix per l'aparició de símptomes propis de la MC en presència de lesions mucoses en el neoli terminal. S'ha de tenir en compte que els pacients sotmesos a una resecció intestinal presenten diversos mecanismes pels quals poden presentar diarrea (com malabsorció de sals biliars, sobrecreixement bacterià, síndrome d'intestí curt) i que no serien atribuïbles a l'activitat inflamatòria de la malaltia *per se*. Per tant, en aquest escenari s'hauria de corroborar la recurrència morfològica per tècniques d'imatge o ileocolonoscòpia sempre que existeixin símptomes digestius.

3) RPQ quirúrgica: es defineix per la necessitat d'una nova resecció intestinal a causa del desenvolupament complicacions o refractarietat de la mateixa MC, comportant un major risc de pèrdua de funció intestinal.

4) RPQ morfològica: es defineix per la constatació d'afectació inflamatòria del neoili terminal mitjançant una prova d'imatge (enterografia per RM o tomografia computada, càpsula endoscòpica o ileocolonoscòpia).

5) RPQ histològica: es defineix per l'aparició de canvis inflamatoris en l'estudi anatomopatològic sense necessitat de lesions macroscòpiques (és la primera que apareix), no s'empra en la pràctica clínica i és poc utilitzada en recerca.

### **1.11. Classificació de la recurrència postquirúrgica endoscòpica**

Les alteracions macroscòpiques visualitzades en la ileocolonoscòpia postquirúrgica es classifiquen segons el conegut índex de Rutgeerts<sup>104</sup>, publicat l'any 1990 i considerat l'estàndard d'or per a la gradació de les lesions recurrents (Taula 2).

**Taula 2. Índex endoscòpic de Rutgeerts per a la gradació endoscòpica de la recurrència postquirúrgica al neoili terminal**

i0	Mucosa ileal normal
i1	Presència de menys de 5 aftes al neoili terminal
i2	>5 aftes amb mucosa ileal normal entre elles o lesions discontinües o lesions confinades a <1 cm de l'anastomosi
i3	Ileïtis aftosa difusa
i4	Ileïtis difusa amb úlceres profundes o àmplies, en empedrat o estenosi ileal

L'aparició de lesions mucoses precedeix al desenvolupament de símptomes relacionats amb la malaltia, i aquests, al desenvolupament de complicacions relacionades amb la malaltia (estenosi, fístules, abscessos) i per tant, també amb una major probabilitat de RPQ quirúrgica. La gravetat de les lesions es correlaciona amb els símptomes clínics amb una elevada probabilitat en aquells pacients amb lesions mucoses i3-i4 i molt baixa en aquells amb lesions i0-i1, considerant als pacients amb lesions i2, amb un risc intermedi. Per aquest motiu van considerar que la RPQ endoscòpica havia de definir-se per un índex de Rutgeerts superior a i1<sup>104</sup>. Posteriorment, s'ha observat que és possible que no totes les lesions incloses en la categoria i2 tinguin el mateix significat pronòstic;

per aquest motiu, es va proposar la denominació i2a per a aquelles lesions confinades exclusivament a l'anastomosi (quedant la resta de les lesions incloses en i2 com i2b) atès que podrien tenir un millor pronòstic que les lesions més avançades<sup>107</sup>, tal com confirmen els resultats d'estudis recents<sup>108-110</sup>.

Des de la descripció de l'índex de Rutgeerts, la seva reproductibilitat ha estat poc estudiada i l'índex no ha estat mai validat. De fet, un aspecte important per a tenir en compte és la variabilitat interobservador en estratificar el grau de RPQ endoscòpica mitjançant aquest índex. En un estudi francès que va avaluar el grau de reproductibilitat i, per tant, la variabilitat interobservador de l'índex de Rutgeerts, es va observar una concordança "apropiada" quan es caracteritzaven lesions i3-i4; no obstant això, el grau de concordança va ser "moderat" principalment per a diferenciar lesions i2<sup>111</sup>.

Un altre aspecte rellevant a considerar és el tram a explorar durant la valoració endoscòpica. En l'estudi de Rutgeerts i col.<sup>104</sup> es va observar que els pacients amb lesions avançades (i3-i4) presentaven una longitud mitjana d'intestí afecte de 22 cm mentre que només va ser de 8 cm en aquells pacients amb lesions més lleus (i1-i2), per tant, podria ésser suficient explorar 15 cm del neoli terminal per a així poder establir la presència o absència de lesions mucoses i el grau de RPQ. Respecte a les lesions molt més proximals a l'anastomosi quirúrgica, avui en dia no existeix un consens sobre si han de ser considerades o no com RPQ, però aquestes lesions no semblen tenir un impacte en el desenvolupament de RPQ endoscòpica posterior<sup>112</sup>.

#### **1.12. Factors de risc per a desenvolupar recurrència postquirúrgica**

S'han analitzat nombrosos factors de risc per a relacionar-los amb l'aparició de RPQ. L'heterogeneïtat en l'objectiu i la pròpia definició del mateix (RPQ endoscòpica, clínica o quirúrgica), el temps de seguiment avaluat i el disseny majoritàriament retrospectiu de la majoria d'estudis dificulten l'obtenció de conclusions definitives<sup>113,114</sup>. Els factors que s'han avaluat amb major freqüència poden estar relacionats amb les característiques del pacient, de la malaltia o amb factors relatius a la cirurgia realitzada (Taula 3).

<b>Taula 3. Factors de risc per a desenvolupar RPQ</b>
Relacionats amb el pacient
Hàbit tabàquic Menor edat al diagnòstic de la malaltia Història familiar de malaltia inflamatòria intestinal Manifestacions extraintestinals Factors genètics: mutacions del NOD2/CARD15 Microbiota intestinal
Relacionats amb la malaltia
Localització ileal o ileocòlica Menor temps des del diagnòstic de la malaltia fins a la resecció intestinal Resecció intestinal prèvia Patró penetrant Malaltia perianal Afectació extensa (o resecció extensa) Títols elevats d'anticossos contra <i>Sacharomyces cerevisiae</i> Presència de granulomes a la peça de resecció Presència de plexitis mientèrica en la peça de resecció
Relacionats amb la cirurgia (cap definitivament relacionat)
Anastomosi Kono-S

### 1.12.1. Factors relacionats amb el pacient

L'***hàbit tabàquic*** és l'únic factor de risc modificable, universalment acceptat i el més relacionat amb el risc de RPQ. Fa anys, el 1994, un estudi va objectivar que entorn d'un 70% dels pacients operats fumadors presentaven RPQ endoscòpica a l'any de la cirurgia, a diferència d'un 35% i un 27% de RPQ endoscòpica en els no-fumadors i ex-fumadors, respectivament<sup>115</sup>. Estudis posteriors, han demostrat que el fet de deixar de fumar s'associa amb un menor risc de resecció intestinal<sup>116</sup> i a un curs més benigne de

la malaltia<sup>117</sup>. Recentment, una metaanàlisi va observar que els pacients amb MC que fumen després de la cirurgia presenten un risc dues vegades major de desenvolupar RPQ quirúrgica als 5 anys i 2,5 vegades major als 10 anys de seguiment, i el doble de risc de desenvolupar RPQ clínica en comparació amb els pacients no fumadors<sup>118</sup>. En canvi, el risc de RPQ quirúrgica en els pacients exfumadors era similar al dels pacients no fumadors (baix risc), això indica que deixar de fumar redueix l'efecte del tabac sobre el risc de RPQ clínica i quirúrgica. Per això, cal insistir en la importància d'abandonar el tabac en els pacients fumadors en el moment de la cirurgia intestinal, ja que és l'únic factor de risc potencialment modificable i repetidament relacionat amb la RPQ.

L'**inici precoç de la malaltia** (debut en edat jove) està considerat com un factor relacionat amb un fenotip més agressiu de la MC<sup>119</sup>; no obstant, la relació entre el debut en edat primerenca i la RPQ és difícil d'interpretar a causa del major temps d'evolució de la malaltia en aquests pacients. Alguns estudis han associat el debut precoç de la malaltia amb un augment en la incidència de RPQ, concretament amb majors taxes de RPQ quirúrgica<sup>120</sup>, mentre d'altres no han mostrat aquesta associació<sup>121</sup>.

En relació amb la **història familiar de MII** hi ha resultats divergents. Unkar i col.<sup>122</sup> associaren l'antecedent familiar de MII amb un augment del risc de noves reseccions intestinals, associació no corroborada en altres estudis<sup>123,124</sup>.

El rol dels **factors genètics** a la RPQ encara està per establir, tot i el paper de determinats polimorfismes genètics com el del gen NOD2/CARD15 en la susceptibilitat i patogènia de la MC<sup>125,126</sup>. Una metaanàlisi va avaluar l'associació entre els polimorfismes del NOD2 i la RPQ quirúrgica en un període de seguiment a 12 anys. Dels pacients que van precisar reintervenció quirúrgica, el 39% presentaven alguna mutació NOD2 contra el 30% sense mutació; tot i no assolir-se significació estadística, podria ser conseqüència d'un error beta i/o per l'heterogeneïtat de les poblacions estudiades<sup>127</sup>. Posteriorment, s'han fet estudis que han trobat associacions entre alguns gens amb major risc de desenvolupar RPQ<sup>128</sup> o amb el desenvolupament de RPQ quirúrgica<sup>129,130</sup>.

La disbiosi de la **microbiota intestinal** també s'ha relacionat amb la RPQ. En aquest sentit, un estudi va avaluar la microbiota de biòpsies de 34 pacients amb MC operats, obtingudes als 6 i 18 mesos postcirurgia, i les compararen amb biòpsies de 28 controls sans. Els pacients que presentaven RPQ tenien un augment significatiu en el gènere *Proteus* i una reducció també significativa de *Faecalibacterium*, observant també en els pacients fumadors un augment del gènere *Proteus*. Un cop corregit el model per hàbit tabàquic, es va concloure que el fet de tenir un augment de *Proteus* i reducció de *Faecalibacterium*, suposa un augment del risc (>10 vegades) de desenvolupar RPQ<sup>131</sup>. En un estudi similar recent es va observar que la recolonització de la microbiota després d'una resecció quirúrgica és diferent entre pacients en remissió endoscòpica i els que desenvolupen RPQ, observant-se en aquests últims un augment significatiu del gènere *Fusobacteria* i *Negativicutes*<sup>132</sup>. Amb aquestes troballes, es pot dir que la disbiosi intestinal també té un rol important en la RPQ i no només està implicat en l'aparició de la MC, a més d'establir un nexa entre el tabaquisme i el risc de RPQ.

### **1.12.2. Factors relacionats amb la malaltia**

Existeixen diversos factors propis de la malaltia que semblen estar associats a la RPQ, entre els quals destaquen:

La **història de resecció intestinal prèvia**, és un dels factors més clarament associat a RPQ<sup>133-135</sup>.

El **patró penetrant**, és un altre dels factors que s'ha associat a una malaltia més agressiva amb major probabilitat de RPQ quirúrgica, amb el risc d'insuficiència intestinal. Una metaanàlisi va observar una major taxa de RPQ clínica i quirúrgica en aquells pacients amb malaltia fistulitzant<sup>136</sup>.

**L'afectació ileocòlica i la d'intestí prim proximal** (afectació gastrointestinal alta) s'associen a un major risc de RPQ<sup>137-139</sup>.

En general, es considera que la història prèvia de resecció intestinal, el patró penetrant amb malaltia fistulitzant, la malaltia perianal, les reseccions extenses, l'afectació ileocòlica o d'intestí prim<sup>114</sup>, estan associades a una malaltia més agressiva amb

necessitat de tractament intensiu precoç i major probabilitat de resecció intestinal amb un major risc d'insuficiència intestinal.

La **durada des del diagnòstic de la malaltia fins a la resecció** intestinal també podria estar relacionada. Tot i que no tots els estudis comparteixen aquesta associació, en algun estudi s'ha vist que quan abans es precisa la cirurgia, major risc de RPQ<sup>140,141</sup>.

La presència de **granulomes** a la peça quirúrgica s'ha relacionat en alguns estudis amb un major risc de recurrència clínica i quirúrgica, però en d'altres no s'ha demostrat aquesta associació. No obstant això, una revisió sistemàtica del 2021, va relacionar la presència de granulomes i de plexitis amb un major risc de RPQ<sup>142</sup>. L'existència de **plexitis mientèrica** (presència de limfòcits, mastòcits o eosinòfils en el plexe mientèric submucós en els marges de resecció de la peça quirúrgica) ha estat el factor de risc anatomopatològic més clarament relacionat amb l'aparició de RPQ<sup>143-145</sup>.

### **10.2.3 Factors relacionats amb la cirurgia**

Per últim, s'han descrit alguns factors relacionats amb el mateix acte quirúrgic. Sembla que no hi ha diferències en les taxes de RPQ entre cirurgia oberta i laparoscòpica<sup>146</sup>, ni entre el tipus d'anastomosi realitzada<sup>92</sup>. Si que, com ja hem comentat, les noves tècniques anastomòtiques i de resecció que exclouen o ressequen el mesenteri podrien associar-se a menors taxes de RPQ endoscòpica i quirúrgica<sup>96</sup>, per la qual cosa hauria de considerar-se la tècnica d'elecció en les reseccions intestinal amb anastomosi.

### **1.13. Prevenió de la recurrència postquirúrgica**

L'objectiu terapèutic després de la resecció intestinal és la prevenió d'aparició de noves lesions a la mucosa intestinal del neoli terminal i, en cas d'aparèixer, tractar-les per evitar la progressió de la malaltia i prevenir el desenvolupament RPQ quirúrgica preservant al màxim la integritat intestinal.

#### **1.13.1 Prevenió primària: hàbit tabàquic**

La supressió de l'hàbit tabàquic es considera pràcticament l'única mesura que ha d'indicar-se a tot pacient amb MC sotmès a una resecció intestinal atès que constitueix



l'únic factor repetidament associat a RPQ<sup>103</sup>. No es compta amb cap altra mesura higiènica, dietètica o ambiental que pugui disminuir el risc de desenvolupament de RPQ.

### 1.13.2 Prevenció farmacològica

S'han avaluat diferents fàrmacs amb l'objectiu de prevenir l'aparició de RPQ a la MC:

Respecte als **aminosalicilats**, els primers estudis van avaluar l'eficàcia de la **sulfasalazina** per a prevenir la RPQ<sup>147-149</sup>, sense observar-se diferències estadísticament significatives en comparació amb placebo per a la prevenció de RPQ quirúrgica o endoscòpica. L'aminosalicilat més estudiat, la **mesalazina**, només ha demostrat tenir un efecte preventiu discret en algunes de les metaanàlisis realitzades. L'ACA més ampli, no va mostrar diferències significatives a les taxes de RPQ clínica<sup>150</sup>. Dels estudis controlats amb placebo, només tres van mostrar diferències significatives en la prevenció de la RPQ endoscòpica<sup>151-153</sup>. Les revisions sistemàtiques han demostrat un efecte beneficiós molt discret en evitar la RPQ endoscòpica i clínica<sup>154</sup>.

El **metronidazol** és un antibiòtic nitroimidazòlic, que ha demostrat eficàcia a la MC, principalment a la malaltia perianal<sup>155</sup>. Té una elevada activitat antimicrobiana contra els anaerobis, bacteris que predominen a la regió ileocòlica després d'una cirurgia i els antigens bacterians els quals tenen un rol en el desenvolupament de la recurrència, la qual cosa explica el seu efecte en la prevenció de la RPQ. Hi ha un únic ACA<sup>156</sup> en el que es van incloure 60 pacients aleatoritzats a rebre metronidazol o placebo durant els primers 3 mesos després de la cirurgia, avaluant-se les taxes de RPQ endoscòpica a cap de 3 mesos i a al cap de 3 anys de la cirurgia. El metronidazol va demostrar taxes significativament menors de RPQ endoscòpica precoç (als 3 mesos de la cirurgia) però aquesta diferència es perdia als 3 anys. Malauradament, els antibiòtics nitroimidazòlics presenten una elevada taxa d'efectes adversos a mig termini, alguns d'ells irreversibles com la neurotoxicitat, que els exclouen per a la seva administració de llarga durada.

Respecte a les **tiopurines**, disposem de quatre ACA<sup>157-160</sup> que posteriorment van ser avaluats a una metanàlisi<sup>161</sup>, en aquesta un grup va ser tractat amb tiopurines i el grup control (rebia 5-ASA, placebo o metronidazol), demostrant que les tiopurines són

eficaces per a prevenir la RPQ clínica a l'any i 2 anys de tractament. Tres d'aquests ACA, van avaluar la RPQ endoscòpica demostrant més eficàcia en prevenir RPQ endoscòpica (Rutgeerts > i1) a l'any de tractament, però sense demostrar més eficàcia per prevenir RPQ endoscòpica avançada (Rutgeerts > i2). Mañosa i col.<sup>162</sup> van dur a terme un ACA en què es comparava l'eficàcia d'azatioprina en monoteràpia o associada a metronidazol en pacients operats, demostrant una disminució en les taxes de RPQ endoscòpica als 6 i 12 mesos en el grup que va rebre metronidazol, però sense assolir diferències estadísticament significatives. S'ha de tenir en compte però, la seguretat i la tolerància del fàrmac. Un ACA va mostrar que un 30% dels pacients operats havien presentat intolerància prèvia o efectes adversos després l'inici de tiopurines<sup>163</sup>.

Els **agents antiTNF** també s'han avaluat en la prevenció de la RPQ. Disposem d'estudis que han avaluat la prevenció de la RPQ amb anti-TNF però són heterogenis, obtenint resultats molt variables. L'estudi PREVENT<sup>164</sup>, va avaluar l'eficàcia d'infliximab comparat amb placebo per prevenir la RPQ i va mostrar que la RPQ endoscòpica fou menor en el grup tractat amb infliximab, de manera que als 18 mesos de tractament el 51% del grup placebo tenia RPQ en front al 22% del grup infliximab ( $p= 0,001$ ). Tot i ser més eficaç l'infliximab per prevenir RPQ endoscòpica, no va ser significativament superior a reduir les taxes de RPQ clínica, la qual cosa era l'objectiu primari de l'estudi. Posteriorment, es va avaluar l'eficàcia de l'adalimumab en la prevenció de la RPQ. Una subanàlisi de l'estudi POCER<sup>165</sup> va comparar l'eficàcia de les tiopurines i adalimumab en pacients d'alt risc de recurrència precoç, conclouent que el grup d'adalimumab tenia menys RPQ endoscòpica; però al considerar només la RPQ endoscòpica avançada (i3 i i4), les diferències van desaparèixer. L'estudi APPRECIA<sup>166</sup> va incloure 84 pacients comparant l'eficàcia d'adalimumab respecte a les tiopurines, ambdós grups amb metronidazol durant 3 mesos, per a valorar l'eficàcia en la prevenció de la RPQ. Les taxes de RPQ endoscòpica a l'any de la cirurgia van ser del 42% i el 59% respectivament, sense diferències significatives. No obstant, una metaanàlisi recent<sup>167</sup> que va incloure 645 pacients, conclou que els anti-TNF són superiors a les tiopurines

per a la prevenció de la RPQ endoscòpica i clínica, particularment en pacients de baix risc de RPQ. Posteriorment, un estudi observacional<sup>168</sup>, va concloure que tant l'adalimumab com l'infliximab van ser eficaces en prevenir la RPQ, sense diferències entre ells.

### 1.13.3 Estratègies de prevenció de la recurrència postquirúrgica

Actualment, donat que no existeix un consens universal, hi ha tres estratègies possibles de prevenció:

1) Prevenció sistemàtica: aquesta estratègia l'avalen l'eficàcia de tiopurines i anti-TNF demostrada en ACA, suggerint que un tractament preventiu eficaç és superior a no fer res. L'American Gastroenterology Association (AGA)<sup>169</sup> suggereix com a millor estratègia de **prevenció primària** de RPQ iniciar profilaxi farmacològica postoperatòria primerenca (dins de les 8 setmanes posteriors a la cirurgia) en contraposició a l'inici de tractament guiat per endoscòpia (després de la primera ileocolonoscòpia realitzada de 6 a 12 mesos després de la resecció quirúrgica). La guia GETECCU<sup>103</sup> també recomana iniciar immediatament després de la cirurgia un cicle de 12 setmanes de metronidazol a dosis de 15-20 mg/Kg/dia i començar tractament amb tiopurines o agents anti-TNF després de la cirurgia de forma sistemàtica excepte en primeres cirurgies de pacients no fumadors i que s'hagin intervingut per una estenosi curta i purament fibròtica. Atès que les tiopurines tenen un cost reduït i no s'han demostrat grans diferències entre tiopurines i anti-TNF, consideren que les tiopurines haurien de ser el fàrmac d'elecció. No obstant això, hauria de considerar-se el tractament amb anti-TNF en aquells pacients amb una malaltia més agressiva com tenir antecedent de múltiples reseccions intestinals o reseccions àmplies. Així mateix, l'edat avançada o l'antecedent de limfoma podrien considerar-se indicacions d'anti-TNF en monoteràpia per a evitar l'ús de tiopurines.

2) Prevenció individualitzada segons criteris de risc: L'AGA recomana prendre una decisió **individualitzada** tenint en consideració la presència de factors de risc com una resecció intestinal prèvia, el patró fistulitzant o l'hàbit tabàquic, que clarament s'han

associat amb un alt risc de recurrència. Basant-se en aquests factors de risc, proposen una recomanació generalitzada d'inici de tractament, suposant que una gran proporció de pacients en pràctica clínica es troben en aquest escenari. No obstant això, per a facilitar l'estratificació de risc, categoritzen als pacients en 2 grups:

- Pacients de “baix risc”, aquells majors de 50 anys, no-fumadors, amb una durada de la malaltia de més de 10 anys, i que es tracti d'una primera cirurgia d'un segment curt fibroestenòtic menor de 10 a 20 cm.

- Pacients “d'alt risc”, aquells pacients joves menors de 30 anys, fumadors, amb 2 o més cirurgies per patró penetrant, amb malaltia perianal o sense.

L'únic ACA que ha estratificat el maneig dels pacients amb MC operats en funció de la presència o absència de factors de risc ha estat l'estudi POCER<sup>165</sup>, diferenciant així pacients “d'alt o baix risc”, de manera que els primers rebien tiopurines (o adalimumab en cas d'intolerància) després de la cirurgia i els segons únicament metronidazol durant tres mesos. Aquest estudi, però, tenia per objectiu avaluar l'estratègia de seguiment i no la de tractament; tot i això, la taxa de RPQ endoscòpica i endoscòpica avançada van ser similars en els pacients d'alt i baix risc. De forma similar, un estudi observacional prospectiu francès va preestablir el protocol de prevenció segons els factors de risc, de forma que els pacients sense factors de risc no seguien cap prevenció, els que en tenien un iniciaren tiopurines i els que en tenien dos o més iniciaren anti-TNF. En el primer control endoscòpic, les taxes de RPQ endoscòpica i endoscòpica avançada van ser similars en els tres grups<sup>109</sup>.

3) Tractament guiat per troballes endoscòpiques: Segons l'AGA, únicament en pacients de baix risc de RPQ, donat el potencial risc d'efectes adversos de la medicació sobre els potencials beneficis d'aquesta, consideren raonable optar pel tractament **guiat endoscòpicament**. Tot i això, en els primers 12 mesos postcirurgia, només un 20-30% desenvoluparan RPQ endoscòpica avançada, mentre que un 30-40% només desenvoluparan lesions intermedies que tenen un risc indeterminat de RPQ clínica en el seguiment. Amb aquestes premisses, alguns autors defensen que la prevenció

sistemàtica exposa als efectes adversos de tiopurines o anti-TNF a un 60-80% dels pacients sense necessitat i que, per tant, és preferible no iniciar cap prevenció i només començar tractament si hi ha lesions en l'ileocolonoscòpia de seguiment. L'únic ACA disponible comparant prevenció sistemàtica o tractament segons troballes no va trobar diferències en la taxa de RPQ endoscòpica als 24 mesos, però el reduït nombre de pacients inclosos fa que l'estudi no tingui poder estadístic suficient<sup>170</sup>.

## **1.14. Monitorització de la recurrència postquirúrgica**

### **1.14.1. Monitorització endoscòpica de la recurrència postquirúrgica**

Està establert el monitoratge endoscòpic precoç entre els 6-12 mesos posteriors a la cirurgia, independentment de l'estratègia preventiva escollida: en funció de l'existència de lesions mucoses en aquesta exploració, s'hauria d'intensificar o iniciar tractament farmacològic, amb la finalitat d'evitar una nova resecció quirúrgica. La ileocolonoscòpia hauria de ser realitzada per endoscopistes experts, donada la variabilitat interobservador de l'índex de Rutgeerts i avaluar com a mínim 15-20 cm del neoili terminal. No està establerta la monitorització a llarg termini, tot i que es fa un seguiment de forma generalitzada<sup>171</sup>. Les guies de GETECCU aconsellen realitzar una monitorització periòdica no invasiva en pacients sense lesions en el primer control endoscòpic, limitant fer una nova ileocolonoscòpia si apareixen símptomes amb sospita de RPQ clínica o quan hi ha evidència d'activitat biològica (elevació de proteïna C reactiva (PCR) o calprotectina fecal (CF))<sup>103</sup>.

Cal tenir en compte que la ileoscòpia pot resultar tècnicament impossible en fins al 10% dels casos, la qual cosa obligarà a emprar com a prova d'inici una tècnica d'imatge<sup>172</sup>.

### **1.14.2. Monitorització per mètodes no invasius**

En l'actualitat, els mètodes no invasius solen limitar-se al seguiment de la RPQ després d'una primera avaluació endoscòpica i, per tant, formen part de l'estratègia de seguiment a llarg termini. Tot i això, no està establerta quin s'hauria de realitzar ni amb quina periodicitat. Aquest seguiment per mètodes no invasius pot ser: clínic, biològic

(mitjançant marcadors d'activitat inflammatòria com la PCR i la CF) o morfològic (per tècniques d'imatge no invasives com l'ecografia intestinal, la RM i més ocasionalment, la càpsula endoscòpica).

- La **clínica** no es correlaciona bé amb la presència de lesions mucoses en el neoili terminal i viceversa; per tant, no és un bon paràmetre per a la monitorització de RPQ endoscòpica. Com s'ha comentat prèviament, aquests pacients, poden presentar augment del ritme deposicional per malabsorció de sals biliars o sobrecreixement bacterià. Els índexs clínics utilitzats per a mesurar activitat inflammatòria en pacients amb MC (CDAI, índex d'Harvey-Bradshaw) que inclouen el nombre de deposicions poden no correlacionar-se bé amb l'activitat inflammatòria de la malaltia.

- Els principals **marcadors d'activitat biològica** són la PCR i la CF.

La proteïna C reactiva (PCR) és una proteïna plasmàtica sintetitzada pel fetge que augmenta després d'estímuls d'inflamació mediat per IL-6, factor de necrosi tumoral  $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Augmenta els seus nivells en resposta a inflamació, per això s'ha evidenciat una associació entre l'activitat inflammatòria en pacients amb MC i els nivells de PCR, sent un paràmetre útil per a avaluar la resposta a tractaments d'inducció<sup>173</sup>. No obstant això, la PCR no mostra una adequada correlació amb l'aparició de lesions mucoses en el neoili terminal de les anastomosis; per tant, per identificar RPQ endoscòpica, la PCR s'ha de considerar com una eina addicional<sup>174-176</sup> i per aquestes situacions guiar-nos més per eines com la CF (marcador específic d'inflamació intestinal).

La calprotectina fecal (CF) és una proteïna que es troba en el citoplasma de les cèl·lules implicades en el procés inflamatori, particularment els neutròfils (on representa el 60% de les proteïnes del seu citosol), i en menor proporció en els monòcits i els macròfags activats<sup>177,178</sup>. La seva presència a la femta és directament proporcional a l'activitat dels neutròfils en la llum intestinal i, per tant, és un biomarcador d'activitat inflammatòria<sup>179</sup>. Els nivells de CF presenten una bona correlació amb l'excreció de leucòcits marcats amb indi-111<sup>179</sup> i amb la permeabilitat de la mucosa intestinal<sup>173</sup>. Quan existeix un procés inflamatori es produeix una migració leucocitària a la llum intestinal a través de la

mucosa inflamada, alliberant calprotectina que augmentarà la seva concentració en femta (concentració sis vegades major que la plasmàtica) en proporció directa al grau d'inflamació intestinal, podent quantificar-se per mètodes enzimoimmunoanàlisi (ELISA). Entre els avantatges d'aquesta proteïna consta la seva resistència a l'activitat proteolítica dels enzims digestius<sup>180</sup> (a diferència d'altres marcadors fecals) i que no es modifica amb la inflamació/infecció sistèmica (major sensibilitat i especificitat que altres marcadors serològics habituals com PCR i VSG). Gràcies a aquesta resistència a la degradació i l'alt contingut en calci, té una estabilitat a temperatura ambient fins a 72 h després de l'obtenció de la mostra<sup>181</sup>; a més, té un cost baix. Tot plegat la converteixen en un ferm candidat a tenir un paper rellevant en el monitoratge de la RPQ.

La CF es quantifica mitjançant ELISA o bé per tècniques d'immunocromatografia (també anomenats «tests ràpids»). Requereix una única mostra de menys de 5 g de femta per a la seva determinació. Les tècniques ELISA han estat les més emprades fins al moment. S'han utilitzat anticossos monoclonals i policlonals, essent les primeres les que tenen una major sensibilitat i especificitat<sup>182</sup>. Les tècniques immunocromatogràfiques tenen com a avantatges respecte a les tècniques ELISA la seva major rapidesa en la determinació, la possibilitat de realitzar l'anàlisi individual i una major facilitat de maneig i interpretació dels seus resultats per al clínic. En l'estudi de Lobatón i col.<sup>183</sup> totes dues tècniques van demostrar una excel·lent precisió diagnòstica per a discriminar l'activitat inflamatòria mucosa avaluada per endoscòpia en colitis ulcerosa, així com una molt bona correlació entre totes dues. Diversos estudis han comparat les 2 tècniques demostrant una precisió similar<sup>184,185</sup>. Actualment, també disposem de test per tècniques immunocromatogràfiques que es poden fer al mateix domicili del pacient (test ràpids telemàtics). Consisteixen en kits que determinen de manera quantitativa la CF mitjançant immunocromatografia que realitza el propi pacient amb el mòbil, per la qual cosa es disposa d'una aplicació per a telèfon mòbil que permet que el pacient pugui realitzar la lectura de la CF a casa i el seu enviament mitjançant l'aplicació de manera telemàtica al metge<sup>186</sup>.

S'ha demostrat que la CF té un elevat valor predictiu negatiu (VPN) per les lesions ileals recurrents en la MC. Hi ha tres estudis amb un número elevat de pacients inclosos que han avaluat específicament l'associació de nivells de CF amb l'existència de RPQ endoscòpica (definida com a índex de Rutgeerts > 1). Els resultats coincideixen en indicar que nivells de CF per sota de 100 µg/g tenen un elevat VPN; és a dir, valors inferiors a 100 µg/g són altament suggestius d'absència de lesions mucoses i, per tant, absència de RPQ endoscòpica<sup>176,187,188</sup>. En aquests estudis, malgrat coincidir en trobar una bona correlació entre el valor de CF i la gravetat de les lesions mucoses segons l'índex de Rutgeerts, no es va poder identificar un punt de tall idoni per a identificar lesions >1 o >2. Una metaanàlisi recent<sup>189</sup> que va incloure 9 estudis per a avaluar la correlació entre els nivells de CF amb RPQ endoscòpica va concloure que el punt de tall idoni per a RPQ endoscòpica seria el de 150 µg/g, malgrat tenir una sensibilitat i especificitat entorn del 70%. No obstant, donat que presenta una certa variabilitat intraindividual, s'ha recomanat que la presa de decisions rellevants (com pogués ser l'inici d'un tractament immunosupressor o biològic) es faci sobre la base de més d'una determinació<sup>190,191</sup>.

Adicionalment, alguns estudis de mida mostral reduïda suggereixen que els valors de CF poden persistir elevats en els primers tres mesos després de la cirurgia i, per tant, hauria d'evitar-se la seva determinació en aquest període<sup>190</sup>. L'ús conjunt de PCR i CF podria ser una bona estratègia de monitorització. En efecte, la concurrència d'uns valors respectius de <5 mg/l i <100 µg/g, posseeix un valor predictiu negatiu del 81% pel diagnòstic de RPQe<sup>171,176</sup>.

Malgrat el prometedor potencial de la CF en el monitoratge de la RPQ, són necessaris més estudis per a poder establir la periodicitat adequada de la seva realització en pacients amb MC operats i precisar el nombre de determinacions elevades que justificarien la realització d'una ileocolonosopia<sup>103</sup>.

- L'avaluació **morfològica** mitjançant **tècniques d'imatge** en l'estudi de la RPQ està indicada en aquells pacients en els quals no ha estat tècnicament factible valoració



endoscòpica del neòili terminal, després d'una primera ileocolonoscòpia normal o bé per rebuig del pacient. En aquest escenari, les principals tècniques d'imatge emprades són l'ecografia d'abdomen i l'enterografia per RM. El trànsit intestinal pràcticament no s'utilitza davant les noves tècniques d'imatge de les que disposem i per la irradiació produïda. L'enterografia per tomografia computada no seria tampoc una tècnica recomanada donada la irradiació associada. No obstant això, la decisió de quina tècnica triar dependrà de la disponibilitat, experiència, seguretat i cost<sup>103</sup>.

L'ecografia abdominal és una tècnica de baix cost, no irradia, ràpida, que no precisa preparació i en general amb àmplia disponibilitat. Com a inconvenients és una tècnica explorador-dependent i es recomana que sigui realitzada per mans expertes en valorar lesions al neòili terminal. Una metaanàlisi va estimar una sensibilitat del 89% i especificitat del 86% de l'ecografia en mans expertes en el context de la RPQ<sup>192</sup>.

La ressonància magnètica intestinal té com a avantatges l'absència d'irradiació, la valoració global de l'intestí i les seves possibles complicacions extraluminals, així com la possibilitat de valoració diferida i per diferents persones de les imatges. Com a desavantatges destaquen el seu elevat cost, la potencial intolerància al contrast endovenós, la dificultat de la seva realització en pacients amb claustrofòbia i la manca de disponibilitat o difícil accés en alguns centres. Quan hi ha activitat inflamatòria s'observa engruïment de la paret intestinal, captació de contrast i hipervascularització del mesenteri (signe de la pinta), així com presència d'úlceres o fistules<sup>193</sup>. Una metaanàlisi va estimar una sensibilitat del 97% i especificitat del 84%, per al diagnòstic de RPQ, sent en l'actualitat la prova d'imatge d'elecció com a alternativa a la ileocolonoscòpia<sup>194</sup>.

La càpsula endoscòpica és una tècnica que pot detectar lesions mucoses en segments intestinals proximals. Com a principals desavantatges a tenir en compte són el seu elevat cost i la possibilitat d'impactació en cas d'estenosi, i actualment no és una exploració habitual en l'avaluació de l'escenari de la RPQ.

La guia de GETECCU<sup>103</sup> recomana, juntament amb la ileocolonoscòpia als 6 mesos de la cirurgia, una prova no invasiva (CF o ecografia abdominal). Si no és possible realitzar una ileocolonoscòpia, llavors es recomana realitzar una RM intestinal. Com a monitoratge a llarg termini, es recomana la determinació de CF cada 4 o 6 mesos, considerant-se suggeriu d'absència de RPQ endoscòpica una CF inferior a 100 µg/g, si bé no es disposa d'evidència directa per a aquesta recomanació. L'ecografia d'abdomen es podria considerar quan la determinació de CF no estigui disponible, recomanant-se en aquests casos una periodicitat anual. Finalment, recomanen la realització d'una ileocolonoscòpia control si es desenvolupen símptomes digestius juntament amb activitat biològica inflamatòria (elevació de PCR o CF), si hi ha elevació de CF en més de 2 determinacions consecutives o si se sospita de RPQ per proves d'imatge.

#### **1.15 Història natural a la malaltia de Crohn amb resecció ileocecal a llarg termini**

Lamentablement, no es disposa d'estudis adequats que avaluïn l'evolució dels pacients amb MC que no presenten lesions endoscòpiques de forma precoç (en els primers 18 mesos). Només es disposa de dades de RPQ quirúrgica a llarg termini, però en cap d'aquest tipus d'estudis es disposa de les dades del primer control endoscòpic. Sí que sabem que entre el 65% i el 75% dels pacients que presenten RPQ endoscòpica en els primers 18 mesos ja la presenten als 6 mesos<sup>162,170</sup>. Per tant, sembla que la RPQ és un fenomen precoç tot i que no es coneix si el risc, persisteix de forma baixa però constant al llarg del temps. Tampoc sabem quins factors s'associen al desenvolupament de RPQ retardada i si depèn de seguir o no amb tractament preventiu a llarg termini. Aquest buit de coneixement en aquest escenari és el principal responsable de la manca de recomanacions en relació amb la monitorització a llarg termini en pacients que no han desenvolupat RPQ de forma precoç. De fet, com s'ha mencionat, només les guies GETECCU<sup>103</sup> aconsellen una monitorització periòdica no invasiva en aquest context, assumint que, probablement, el risc de RPQ és reduït en aquesta població.



## **2. JUSTIFICACIÓ**



## JUSTIFICACIÓ

La malaltia de Crohn és una malaltia crònica immunomediada que produeix estenosis intestinals o complicacions intraabdominals penetrants en més del 50% de pacients en els primers 10 anys des del diagnòstic de la malaltia. Aquestes complicacions sovint requeriran cirurgia, tot i els avenços terapèutics de les últimes dos dècades com la introducció precoç dels immunomoduladors i la disponibilitat dels agents biològics. Tot i que la intenció de la cirurgia sigui curativa, quasi el 80% dels pacients desenvoluparan lesions en el neoli terminal a l'any d'una resecció ileocòlica sense tractament preventiu, fenomen conegut com RPQ. La gravetat d'aquestes lesions avaluades per endoscòpia permet predir el risc tant de reaparició de símptomes (*RPQ clínica*) com de la necessitat d'una nova resecció intestinal (*RPQ quirúrgica*). Per aquest motiu s'han realitzat múltiples estudis i revisions sistemàtiques que han valorat aquells factors associats a un major risc de RPQ: Malgrat aquests esforços, el tabaquisme actiu després de la cirurgia ha demostrat ser l'únic factor de risc inequívoc per al desenvolupament RPQ. Per tant, avui dia no disposem d'eines útils que permetin estratificar als pacients segons el risc de RPQ.

Així mateix, s'han avaluat diferents fàrmacs per prevenir l'aparició de RPQ. Fins el dia d'avui, només les tiopurines (soles o en combinació amb metronidazol) i els antiTNF han demostrat ser efectius en la prevenció de la RPQ. Per aquesta raó, la majoria de pacients segueixen profilaxi primària amb tiopurines. En aquesta població de pacients sabem per estudis controlats, que a prop del 50% dels pacients no presentaran lesions en el primer any de seguiment, però no disposem de dades a llarg termini.

En l'actualitat està àmpliament acceptat que, independentment de l'estratègia preventiva adoptada, es realitzi una ileocolonoscòpia als 6-12 mesos després de la cirurgia en tots els pacients amb MC operats, per valorar iniciar o intensificar el tractament en cas de constatar-se lesions endoscòpiques significatives. No obstant això, degut

fonamentalment a la manca absoluta de coneixement de la història natural de la malaltia a llarg termini quan no apareixen lesions recurrents de forma precoç, no està establert com, cada quant i fins quan és necessari monitorar el desenvolupament de RPQ després del primer control endoscòpic sense lesions o amb mínimes lesions (índex de Rutgeerts 0 o 1). La ileocolonoscòpia és l'estàndard d'or per al diagnòstic de RPQ (i és l'única forma de diagnosticar RPQ endoscòpica subclínica), però no deixa de ser una exploració invasiva, incòmoda per al pacient, no exempta de morbiditat potencial i econòmicament costosa. En conseqüència no es poden fer recomanacions basades en l'evidència respecte a la monitorització de la RPQ més enllà del primer any després de la cirurgia. Per tant, una estratègia de monitorització òptima hauria d'utilitzar eines no invasives per així minimitzar el nombre de colonoscòpies sense perdre la capacitat de detectar RPQ subclíniques.

Els marcadors bioquímics en sang com la PCR no han demostrat bona correlació amb la presència d'afectació endoscòpica en la RPQ. La calprotectina fecal, és el biomarcador d'inflamació intestinal més àmpliament estudiat, que ha demostrat una bona correlació amb l'existència de lesions de RPQ, per la qual cosa podria ser una eina adequada en el seguiment d'aquests pacients. En els tres estudis que han avaluat l'associació de nivells de CF amb l'existència de RPQ endoscòpica i que han inclòs un major nombre de pacients, els resultats coincideixen a indicar que nivells de CF per sota de 100 µg/g tenen un valor predictiu molt elevat; és a dir, la CF és altament útil a predir l'absència de lesions. No obstant això, cap dels tres ha suggerit un punt de tall a partir del qual sigui altament probable la troballa de lesions tot i que existís una correlació entre els nivells de CF i la gravetat de la RPQ avaluada segons l'índex de Rutgeerts. D'altra banda, és important recordar que la majoria de guies i documents de consens només aconsellen l'escalada terapèutica en cas de lesions avançades (grau i 3 o i4 de Rutgeerts). Finalment, cal esmentar que només un estudi ha avaluat la determinació

repetida de CF en pacients postoperats, però amb un disseny que no permet extrapolar cap algoritme de decisió segons els resultats de CF.





### **3. HIPÒTESI**



## **HIPÒTESI**

La recurrència postquirúrgica (RPQ) a la malaltia de Crohn (MC), encara que es desenvolupa fonamentalment durant el primer any després de la cirurgia, pot aparèixer en el seguiment a llarg termini i probablement amb una probabilitat baixa. Això justificaria mantenir la monitorització periòdica de la RPQ però, per mètodes no invasius que siguin fiables i còmodes pel pacient.

La calprotectina fecal (CF) és una eina útil, còmoda i econòmica en el seguiment a llarg termini amb un elevat VPN la qual cosa pot evitar ileocolonoscopies innecessàries i que alhora permet la detecció de RPQ subclínica. Una estratègia basada en la determinació repetida de CF és adequada per a decidir en quins pacients cal confirmar la RPQ mitjançant una nova endoscòpia.



## **4. OBJECTIUS**



## **OBJECTIUS**

L'objectiu principal i secundaris que conformen aquesta tesi són:

### **Objectiu principal**

- Avaluar la utilitat d'una estratègia basada en la determinació periòdica de CF, en pacients amb antecedent de resecció intestinal per MC i sense recurrència endoscòpica el primer control endoscòpic com a cribratge per a decidir la realització d'un nou control endoscòpic i descriure la probabilitat acumulada de desenvolupar recurrència endoscòpica tardana.

### **Objectius secundaris**

- Correlacionar els nivells de CF amb les troballes endoscòpiques en pacients amb MC i resecció ileocòlica amb anastomosi.
- Identificar factors de risc associats a recurrència postquirúrgica tardana.
- Avaluar probabilitat acumulada de desenvolupar RPQ endoscòpica, RPQ clínica i RPQ quirúrgica tardanes i d'escalar tractament o iniciar nou tractament en pacients amb antecedent de resecció intestinal per MC i sense recurrència endoscòpica el primer control endoscòpic.





## **5. MATERIAL I MÈTODES**



## **5.1 ESTUDI 1**

### **5.1.1 DISSENY DE L'ESTUDI**

Es tracta d'un estudi pilot, prospectiu i obert de monitoratge a llarg termini de pacients amb MC operats, realitzat en tres centres de referència (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona i Hospital Universitari de Bellvitge de L'Hospitalet del Llobregat).

### **5.1.2 SELECCIÓ DE PACIENTS**

Es van incloure pacients amb MC i resecció intestinal (ileo-cecal o ileocòlica) amb anastomosi ileocòlica, dels quals es disposava d'una ileocolonoscòpia realitzada a partir de 6 mesos després de la cirurgia a la qual no es constataren lesions o amb mínimes lesions endoscòpiques (índex de Rutgeerts i0 o i1) i sense sospita clínica de RPQ (sense dolor abdominal o increment del número de les deposicions).

#### **Criteris d'inclusió**

- Edat igual o superior a 18 anys
- Malaltia de Crohn diagnosticada pels criteris clàssics de Lennard-Jones
- Pacients sotmesos a resecció intestinal: resecció ileocecal o ileocòlica i anastomosi ileocòlica
- Darrera ileocolonoscòpia realitzada a partir dels 6 mesos de la intervenció quirúrgica sense constatació de recurrència endoscòpica
- Consentiment informat del pacient

## **Criteris d'exclusió**

- Recurrència post-quirúrgica endoscòpica (Rutgeerts  $\geq$  i2a)
- Anastomosi ileorectal
- Necessitat de tractament específic per a la recurrència de la malaltia de Crohn durant el seguiment
- Embaràs

### **5.1.3 DEFINICIONS**

**Recurrència postquirúrgica endoscòpica (RPQe):** lesions mucoses a l'ileoscòpia consistents en els graus i2, i3 o i4 de Rutgeerts.

**Recurrència postquirúrgica endoscòpica avançada (RPQe avançada):** lesions mucoses a l'ileocolonoscòpia consistents en els graus i3 o i4 de Rutgeerts.

**Recurrència clínica:** aparició de simptomatologia pròpia de la MC i/o elevació dels paràmetres d'activitat biològics, que obliguin a la introducció de qualsevol tractament per a la MC, inclosa la intervenció quirúrgica.

### **5.1.4 MÈTODES**

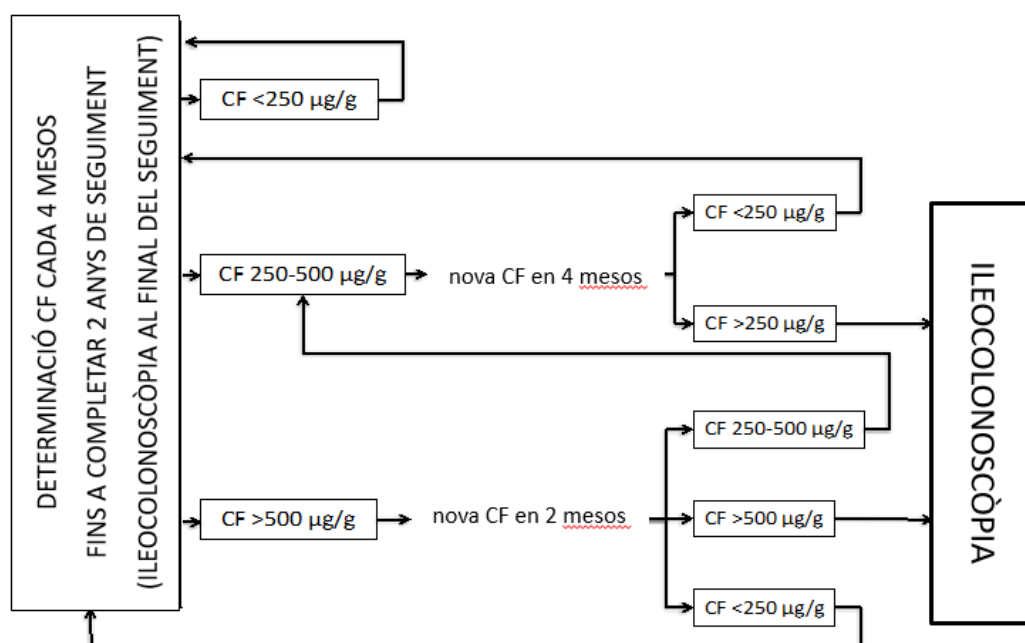
Tots els pacients inclosos es van seguir durant 2 anys amb determinacions periòdiques de CF cada 4 mesos i una ileocolonoscòpia al final del seguiment. Aquesta estratègia de seguiment variava en funció dels resultats de CF, de la següent manera (Figura 1):

- En cas de CF  $>500$   $\mu\text{g/g}$ , es realitzava una nova determinació als 2 mesos i si la CF persistia per sobre de  $500$   $\mu\text{g/g}$ , es realitzava una ileocolonoscòpia i el pacient finalitzava l'estudi.

- En cas de CF 250-500 µg/g, es realitzava una nova determinació als 4 mesos i si persistia per sobre de 250 µg/g, es realitzava una ileocolonoscòpia i el pacient finalitzava l'estudi.

- En cas de CF <250 µg/g, prosseguien controls cada 4 mesos amb CF i es realitzava una ileocolonoscòpia als 2 anys del seguiment.

**Figura1.** Estratègia de seguiment



La determinació de CF es va realitzar de forma centralitzada en el centre coordinador de l'estudi (Hospital Germans Trias i Pujol) mitjançant la tècnica ELISA amb el kit Elia Calprotectin 2 well de Thermofisher i l'equip InmunoCAP250. Al pacient se li donava un full informatiu de com i en quines condicions recollir la mostra i un pot de recollida per la mateixa. Els dies previs a la recollida de la mostra de femta els pacients no podien consumir AINEs ni inhibidors de la bomba de protons (IBP), dada que es va interrogar i

registrar a cada visita. Un cop el pacient portava la mostra a l'hospital, es codificava i es complimentava un formulari el qual s'enviava per email al centre de referència i es sol·licitava la recollida de mostra mitjançant missatgeria i finalment arribava al laboratori de l'hospital de referència. S'enviava alhora un email a l'investigador principal (IP), per notificar la inclusió d'una nova mostra. El resultat s'obtenia en el termini de 2 setmanes després de la recollida de la mostra i l'IP informava via email quin era el següent control segons l'estratègia descrita.

La ileocolonoscòpia es va realitzar al final del període de seguiment (als 2 anys de la inclusió) o abans si es reunien les condicions exposades en l'algoritme prèviament descrit. Sempre que fos possible s'exploraven els últims 20 cm del neòili terminal. La realització de l'ileocolonoscòpia determinava en tots els casos el final del seguiment del pacient.

#### **5.1.5 VARIABLES I SEGUIMENT**

Es van registrar les dades clíniques i epidemiològiques convencionals en relació a la MC i a la cirurgia. La informació clínica es va obtenir de les històries clíniques electròniques del centre i de la informació que es demanava de manera prospectiva a cada pacient durant el seguiment. Les dades clíniques que es van incloure van ser: edat, sexe, hàbit tabàquic després de la cirurgia, comorbiditats més rellevants, data del diagnòstic de la MC, localització i comportament de la mateixa segons la classificació de Montreal, nombre de reseccions intestinals, malaltia perianal, manifestacions extraintestinals i antecedents familiars de MII. Respecte a la cirurgia, es va registrar la data, tipus i longitud de la resecció, ileocolonoscòpies prèvies a la inclusió en l'estudi i el tractament preventiu de la RPQ.

En tots els pacients es van realitzar durant el seguiment controls clínics (valorant l'activitat de la malaltia mitjançant l'índex d'activitat de Harvey-Bradshaw) i controls

analítics habituals amb hemograma amb fórmula leucocitària, biologia hepàtica i proteïna C reactiva, cada 4 mesos, en base al seu tractament de manteniment segons pràctica clínica habitual. A cada visita també es recollí específicament el tabaquisme actiu, consum d'AINes i IBP, tractament de la MC, malaltia perianal activa. Totes les dades analítiques van ser recollides en el quadern de recollida de dades.

Finalment, es realitzà un control endoscòpic (colonoscòpia amb ileoscòpia) als 2 anys de seguiment després de la resecció intestinal o prèviament si es reunien les condicions exposades en l'algoritme prèviament descrit.

Per a valorar la recurrència postquirúrgica, es va realitzar control amb calprotectina fecal cada 4 mesos o abans segons nivells de calprotectina (algoritme prèviament descrit) durant 2 anys i control endoscòpic (ileocolonoscòpia) als 2 anys de seguiment o prèviament segons algoritme descrit.

Independentment dels controls analítics esmentats, l'investigador va poder procedir a fer controls i determinacions analítiques, així com exploracions complementàries que considerés oportunes pel maneig de la pròpia MC.

Respecte als **criteris de retirada**:

Per decisió del pacient. En qualsevol moment els pacients van ser lliures de retirar-se de l'estudi, sense que això representés cap mena de perjudici per al pacient en el control de la seva malaltia o en tractaments posteriors que poguessin requerir.

Per protocol. Els pacients van ser retirats de l'estudi en cas de gestació durant el període de l'estudi.

Segons el parer de l'investigador. Sota criteri de l'investigador, es va considerar la retirada en cas d'aparició de complicacions pròpies de la MC diferents a la RPQ (p.e.



aparició de malaltia perianal) i que requerís tractament específic que pogués interferir en l'evolució i desenvolupament de la RPQ.

### 5.1.6 ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables quantitatives s'expressaren com freqüències i les qualitatives com a mediana i rang interquartílic (RIQ). Les variables categòriques es van comparar mitjançant test de  $X^2$  i les variables contínues mitjançant t-Student. La correlació de la CF amb la presència de RPQ endoscòpica avançada es va calcular mitjançant el coeficient de Spearman. Es va determinar el millor punt de tall mitjançant la corba ROC per identificar RPQ endoscòpica. Es va determinar la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i precisió diagnòstica global ("overall accuracy") de la CF pel diagnòstic de RPQ endoscòpica avançada. D'altra banda, s'investigaren possibles factors predictors de RPQ endoscòpica (índex de Rutgeerts >2). Amb aquest objectiu, es realitzà primer una anàlisi univariada comparant les variables basals dels malalts amb i sense recurrència utilitzant les proves  $X^2$  i t de Student (o el seu equivalent no paramètric U de Mann-Whitney). Aquelles variables amb una  $p < 0,10$  en l'anàlisi univariada, s'inclogueren en una anàlisi multivariada de regressió logística amb selecció de covariants pas a pas, per tal d'identificar els predictius independents de recurrència, obtenint per a cadascun d'ells el risc relatiu (RR) amb el seu interval de confiança del 95% (IC 95%).

Totes les anàlisis estadístiques es realitzaren amb l'*Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versió 25.0 per a Windows, (Chicago, IL, USA).

### **5.1.7 ASPECTES ÈTICS**

L'estudi es va realitzar seguint les recomanacions ètiques internacionals per a la recerca recollides en la declaració d'Hèlsinki. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica del centre Hospital Germans Trias i Pujol.

## **5.2 ESTUDI 2**

### **5.2.1 DISSENY DE L'ESTUDI**

Es tracta d'un estudi retrospectiu, observacional, multicèntric, internacional realitzat en 4 centres de referència de MII: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), University Hospital Leuven (Lovaina) i CHU Bourdeaux (Bordeus), amb l'objectiu de valorar la probabilitat de desenvolupar RPQ endoscòpica tardana després d'un primer control endoscòpic sense RPQ endoscòpica.

### **5.2.2 SELECCIÓ DE PACIENTS**

Es van incloure pacients amb MC i resecció intestinal amb anastomosi ileocòlica realitzada entre l'any 2000 i 2018, dels quals es disposava d'una primera ileocolonoscòpia realitzada en els primers 18 mesos després de la cirurgia en la qual hi havia absència de lesions o lesions no significatives (índex de Rutgeerts i0 o i1), amb un seguiment posterior a la colonoscòpia com a mínim de 24 mesos.

#### **Criteris d'inclusió:**

- Malaltia de Crohn diagnosticada pels criteris d'ECCO.
- Pacients sotmesos a resecció intestinal: resecció ileocecal o ileocòlica i anastomosi ileocòlica entre 2000 i 2018.
- Absència RPQ endoscòpica (índex endoscòpic de Rutgeerts i0 o i1) al primer control endoscòpic realitzat durant els primers 18 mesos postcirurgia.
- Seguiment posterior durant mínim 24 mesos des de la ileocolonoscòpia.

#### **Criteris d'exclusió:**

- Pacients amb ostomia definitiva

### 5.2.3 DEFINICIONS

Es definí com a:

**RPQ endoscòpica:** Índex de Rutgeerts  $\geq 2$

**RPQ endoscòpica avançada:** Índex de Rutgeerts  $> 2$ .

**RPQ clínica:** desenvolupament de símptomes digestius, corroborat per lesions ileals visualitzades mitjançant ileocolonoscòpia o enterografia per RMN i canvi de tractament per a la MC.

**RPQ quirúrgica:** requeriment d'una nova resecció intestinal.

**RPQ demorada significativa:** Qualsevol de les següents condicions: inici d'immunosupressors o agents biològics, intensificació del tractament biològic, RPQ clínica o RPQ quirúrgica.

**Seguiment endoscòpic:** temps entre l'avaluació de l'índex endoscòpic i l'índex endoscòpic on es demostra RPQ endoscòpica o l'última colonoscòpia del seguiment.

**Seguiment clínic:** temps entre la colonoscòpia índex i el desenvolupament de RPQ clínica (si apareix) o l'última visita.

### 5.2.4 MÈTODES

Es van recollir les dades dels pacients que havien estat operats entre l'any 2000 i 2018 i que tenien realitzada una ileocolonoscòpia durant els primers 18 mesos post-cirurgia. Es va registrar el número d'ileocolonoscòpies de seguiment i si hi havia hagut RPQ endoscòpica (índex de Rutgeerts), clínica o quirúrgica durant el seguiment.

### 5.2.5 VARIABLES I SEGUIMENT

Es van registrar les dades demogràfiques (edat, sexe), epidemiològiques (fumador, història familiar de MII) i clíniques convencionals en relació a la MC i a la cirurgia (data diagnòstic de la MC, classificació fenotípica segons la classificació de Montreal, malaltia perianal, reseccions prèvies, tractament previ a la cirurgia, temps entre diagnòstic i cirurgia, indicació de cirurgia. Es registrà si havien rebut tractament preventiu per a la RPQ, índex endoscòpic de Rutgeerts a les colonoscòpies de control. Durant el seguiment es va registrar el desenvolupament de RPQ clínica, canvis en la medicació o intensificació de tractament o RPQ quirúrgica.

### 5.2.6 ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables categòriques s'expressen com números i percentatges. Les variables contínues s'expressen com a mediana i desviació estàndard (DE) o mediana i interval interquartílic. Per a identificar factors predictius de desenvolupar RPQ endoscòpica, RPQ clínica, necessitat de tractament de rescat RPQ quirúrgica o RPQ demorada significativa, es realitzà primer una anàlisi univariada comparant les variables basals utilitzant les proves  $X^2$  i t de Student (o el seu equivalent no paramètric U de Mann-Whitney). Aquelles variables amb una  $p < 0,10$  en l'anàlisi univariada, s'inclogueren en una anàlisi multivariada de regressió de Cox amb selecció de covariants pas a pas, per tal d'identificar els predictors independents de RPQ (de cada tipus), obtenint per a cadascun d'ells el risc relatiu (RR) amb el seu interval de confiança del 95% (IC 95%). Es van dur a terme corbes de Kaplan-Meier per representar l'aparició de RPQ endoscòpica, clínica, necessitat d'escalar tractament i RPQ quirúrgica i variable combinada durant el seguiment. Per a totes les anàlisis es va utilitzar l'*Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versió 25.0 per a Windows, (Chigago, IL, USA).

### **5.2.7 ASPECTES ÈTICS**

L'estudi es desenvolupà seguint les recomanacions ètiques internacionals per la investigació i assajos clínics en humans recollides a la declaració de Helsinki de 1964 i les seves successives actualitzacions i va ser aprovat pel Comitè d'ètica del centre promotor i coordinador de l'estudi (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol).

## **6. RESULTATS**





## 6.1 ESTUDI 1

### 6.1.1 Característiques basals del pacients:

S'inclogueren 65 pacients dels quals 10 es van excloure, per pèrdua seguiment o per manca d'avaluació endoscòpica final, per la qual cosa van completar l'estudi 55 pacients. Les característiques basals dels pacients es mostren a la taula 4.

<b>Taula 4. Característiques basals de la cohort total de pacients (n = 55)</b>	
Edat	47 (40-60)
Sexe masculí	32 (58,2)
Localització ileal	40 (72,2)
Localització ileocòlica	15 (27,8)
Patró inflamatori	7 (12,7)
Patró estenosant	19 (34,5)
Patró penetrant	29 (52,7)
Malaltia perianal	7 (12,7)
Manifestacions extraintestinals	7 (12,7)
Fumadors en el moment de la cirurgia	19 (34,5)
Fumador en el seguiment	13 (23,6)
Reseccions prèvies a la cirurgia índex	15 (27,2)
Temps entre la cirurgia índex i la inclusió a l'estudi	55 (12-72)
Tractament preventiu RPQ amb tiopurines	40 (72,7)
Tractament preventiu amb biològic	9 (16,3)

*\*Les variables qualitatives s'expressen en números absoluts i freqüències i les variables quantitatives s'expressen en mediana i rang interquartílic (RIQ). RPQ: recurrència postquirúrgica.*

La mediana d'edat fou 47 anys. Va existir un lleu predomini del sexe masculí, de la localització ileal i del patró penetrant. Dels pacients inclosos, el 34% eren fumadors

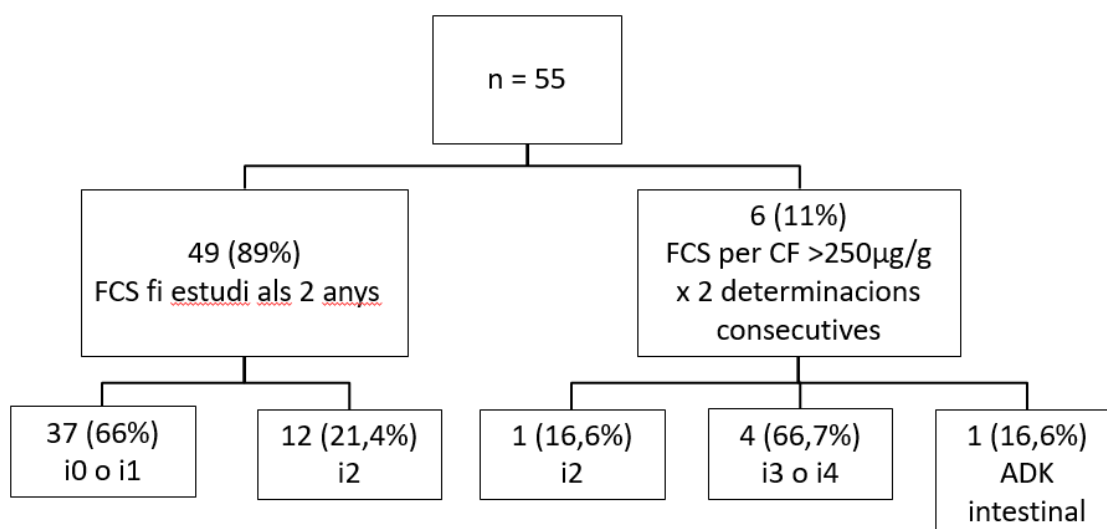
actius en el moment de la cirurgia i el 23% varen continuar fumant durant el seguiment de l'estudi. El 9% del pacients presentaven 3 factors de risc per presentar RPQ i un 25% 2 factors de risc. Per altra banda, el 27 % ja tenien cirurgies prèvies. Respecte al tractament preventiu per a la RPQ un 73% seguien prevenció amb tiopurines i un 16% amb agents anti-TNF.

### 6.1.2 Seguiment

Durant el seguiment, 6 pacients presentaren nivells de CF >250µg/g en dues determinacions consecutives, complint els criteris per avançar l'avaluació endoscòpica i finalització del seguiment. D'aquests pacients: en 4 s'objectivà RPQe avançada, en un RPQe intermèdia (i2) i en un altre un adenocarcinoma intestinal (Figura 2).

La resta de pacients completaren el seguiment de 2 anys sense cap valor de CF <250 excepte 7 pacients que presentaren valors de > a 250 en una determinació aïllada que després es normalitzà. En aquests pacients es constatà RPQe en la ileocolonoscòpia final d'estudi en 12 pacients (21%), tots ells amb un índex de Rutgeerts i2 (Figura 2).

**Figura 2.** Diagrama de flux dels pacients inclosos

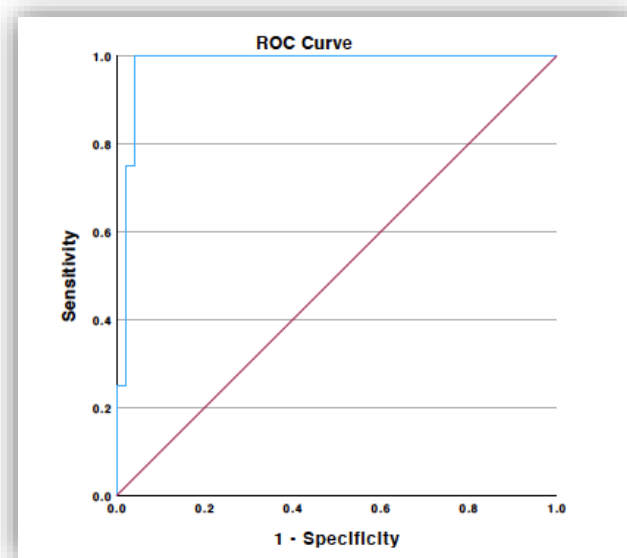


La taxa de **RPQe avançada** fou del 66,7% en aquells que finalitzaren l'estudi abans dels 2 anys seguint l'estratègia basada en calprotectina fecal periòdica i del 0% en els que no se'ls avançà l'endoscòpia.

### 6.1.3 Utilitat de la calprotectina fecal en la recurrència postquirúrgica endoscòpica

L'AUC de la CF per detectar **RPQe avançada** seguint l'estratègia proposada fou de 0,98 (p=0,002) (Figura 3).

**Figura 3.**



Tenint en compte les últimes CF dels pacients per a poder-les correlacionar amb lesions mucoses a la ileocolonoscòpia, el punt de tall de CF que obtingué la major sensibilitat i especificitat per a la detecció de RPQ endoscòpica avançada van ser els nivells de CF>250 µg/g, obtenint una sensibilitat del 100% i una especificitat del 92% (Taula 5).

**Taula 5.** Sensibilitat (S), Especificitat (E), Valor Predictiu Positiu (VPP) i Valor Predictiu Negatiu (VPN) de la CF per predir RPQ endoscòpica avançada en pacients amb MC.

<i>Punt de tall CF</i>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
50 µg/g	100%	55%	14%	100%
150 µg/g	100%	84%	33%	100%
250 µg/g	100%	92%	44%	100%

S'ha avaluat la correlació entre els nivells de CF i el resultat de la ileocolonosòpia amb RPQe definida com un índex de Rutgeerts  $\geq 2$  assolint una correlació de -0,49.

#### 6.1.4 Factors de risc de la recurrència endoscòpica

Com a objectiu secundari, s'ha avaluat si alguna variable s'associava al desenvolupament de RPQ endoscòpica, sense obtenir-ne cap estadísticament significativa (Taula 6).

<b>Taula 6. Anàlisi univariada per a factors predictors de recurrència endoscòpica</b>	
<b>Variables</b>	<b>p</b>
Sexe	0,76
Localització MC	0,28
Patró MC	0,14
Antecedents familiars	0,29
Malaltia perianal	0,22
Manifestacions extraintestinals	0,27
Comorbiditats	0,70
Tipus d'anastomosi	0,54
Reseccions prèvies a la cirurgia índex	0,46
Fumador en la cirurgia	0,95
Fumador després de la cirurgia	0,68
Fumador en el control	0,92
Tractament preventiu RPQ	0,26

## **6.2 ESTUDI 2**

### **6.2.1 Característiques basals dels pacients**

En el segon estudi es van incloure 186 pacients dels 4 centres participants. Entre les característiques basals de la cohort (Taula 7) cal destacar el predomini del sexe femení, la mediana d'edat al diagnòstic de la malaltia per sota dels 30 anys i de l'edat en el moment de la cirurgia de 38 anys. L'interval entre el diagnòstic de la MC i la cirurgia fou de inferior a l'any en la majoria de pacients. La localització predominant fou la ileal, amb una distribució pràcticament idèntica entre patró penetrant i estenosant. Respecte als factors de risc de mal pronòstic coneguts de la RPQ (tabac, malaltia perianal i cirurgia prèvia) un 38,4% de la cohort no presentava factors de risc associats a la RPQ, un 34,6% presentaven un factor de risc i el 27% presentaven 2 o més factors de risc. Gairebé la meitat de pacients no prenia cap tractament previ a la cirurgia i la indicació de cirurgia fou quasi en la mateixa proporció per estenosi i per complicacions penetrants. La proporció de pacients amb algun tractament preventiu de la RPQ fou del 57%, per un 43% que no va seguir cap tractament preventiu. Després de la cirurgia, dels 61 pacients que eren fumadors actius, 6 abandonaren el tabaquisme.

La primera ileocolonoscòpia de control es va realitzar en els primers 12 mesos en la majoria de pacients. En relació al resultat d'aquesta primera avaluació endoscòpica després de la cirurgia, el 71,5% no presentava cap lesió mucosa (és a dir, tenien un índex de Rutgeerts de 0) i un 28,5% tenien lesions mínimes endoscòpiques (índex de Rutgeerts i1).

<b>Taula 7. Característiques basals dels pacients</b>	
Sexe masculí	72 (38,7)
Sexe femení	114 (61,3)
Edat al diagnòstic	27 (22-35,5)
Edat al moment de la cirurgia	38 (27-49)
Mesos des del diagnòstic fins a la cirurgia	7 (1,75-15)
Localització ileal	125 (67,2)
Localització ileocòlica	55 (29,6)
Afectació gastrointestinal alta	12 (6,5)
Patró inflamatori	14 (7,5)
Patró estenosant	78 (49,1)
Patró penetrant	92 (49,5)
Malaltia perianal	41 (22)
Reseccions prèvies a la cirurgia índex	30 (16,1)
Fumador en el moment de la cirurgia	61 (32,8)
Sense tractament previ a la cirurgia	89 (47,8)
Tractament previ a la cirurgia amb tiopurines	50 (26,9)
Tractament prèvia a la cirurgia amb anti-TNF	46 (24,7)
Indicació cirurgia per estenosi	81 (43,5)
Indicació cirurgia per complicacions penetrants	65 (39,9)
Sense tractament preventiu per RPQ	80 (43)
Tractament preventiu RPQ amb tiopurines	88 (47,3)
Tractament preventiu RPQ amb antiTNF	17 (9,1)
Fumador durant el seguiment	55 (29,6)
Mesos des de la cirurgia fins a la 1ª FCS	6 (3-10)
Índex de Rutgeerts i0 a la FCS inicial	133 (71,5)
Índex de Rutgeerts i1 a la FCS inicial	53 (28,5)

*\*Les variables qualitatives es calculen en números absoluts i freqüències i les variables quantitatives s'expressen en mediana i rang interquartílic (RIQ).*

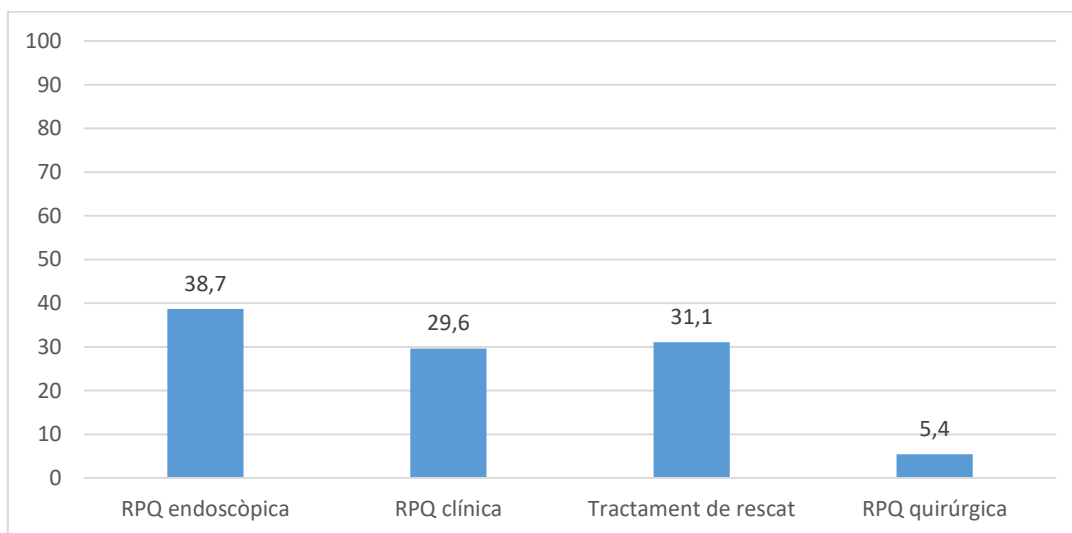
### **6.2.2 Recurrència postquirúrgica durant el seguiment**

La mediana de seguiment endoscòpic fou de 58 mesos (RIQ 24-133). Es disposava d'una colonoscòpia de seguiment posterior a la colonoscòpia d'inclusió en el 97%

pacients amb una mediana de 3 endoscòpies durant el seguiment. Van desenvolupar RPQ endoscòpica el 38,7% dels pacients i el 16,3% del total de pacients inclosos va presentar RPQ endoscòpica avançada (índex de Rutgeerts i3 o i4) (Figura 4).

La mediana de seguiment clínic fou de 104 (55,5 - 196,5) mesos. Durant el seguiment, gairebé un 30% dels pacients varen presentar RPQ clínica i un 31% va precisar tractament de rescat (inici de tiopurines en 14 pacients (24%), inici de tractament biològic en 43 pacients (74%) i intensificació del tractament biològic en 1 cas). Finalment, únicament un 5,4% dels pacients presentaren RPQ quirúrgica en el total de seguiment (mediana de 116 mesos; RIQ (60-201)) (Figura 4). Segons la definició preestablerta en el protocol d'estudi, el 33,9% dels pacients van reunir criteris de RPQ demorada significativa al final del seguiment.

**Figura 4.** Taxes dels diferents tipus de RPQ en el seguiment



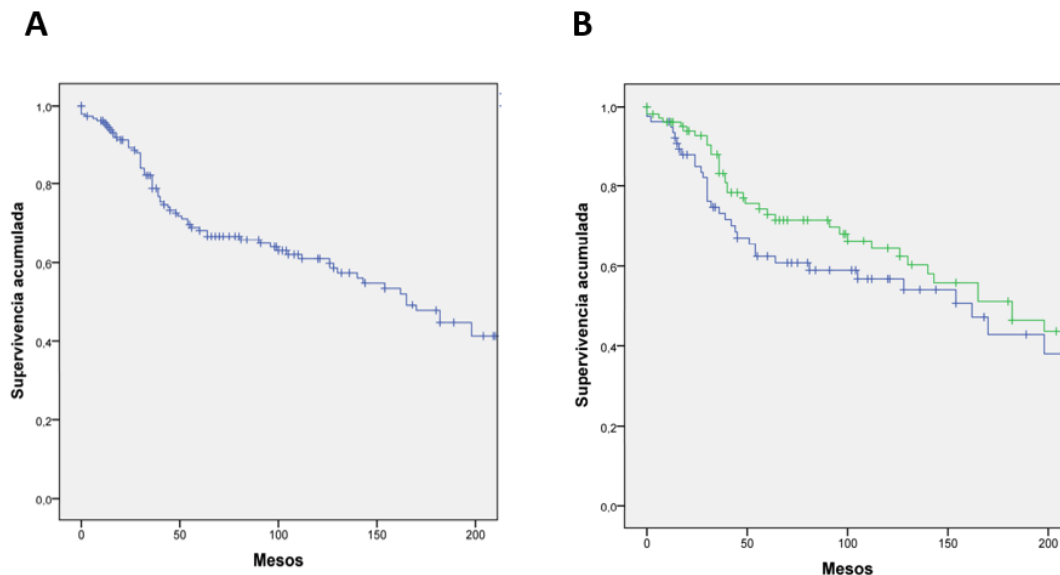


### 6.2.3 Probabilitat acumulada de desenvolupar RPQ durant el seguiment

#### RPQ endoscòpica

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure RPQ endoscòpica de la cohort total fou de 97,2% a l'any, 68,2% als 5 anys i 60,5% als 10 anys (Figura 5).

**Figura 5.** Probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ endoscòpica a llarg termini en el global de la cohort (A) i segons tractament preventiu (línia verda) o sense tractament preventiu (línia blava) (B).

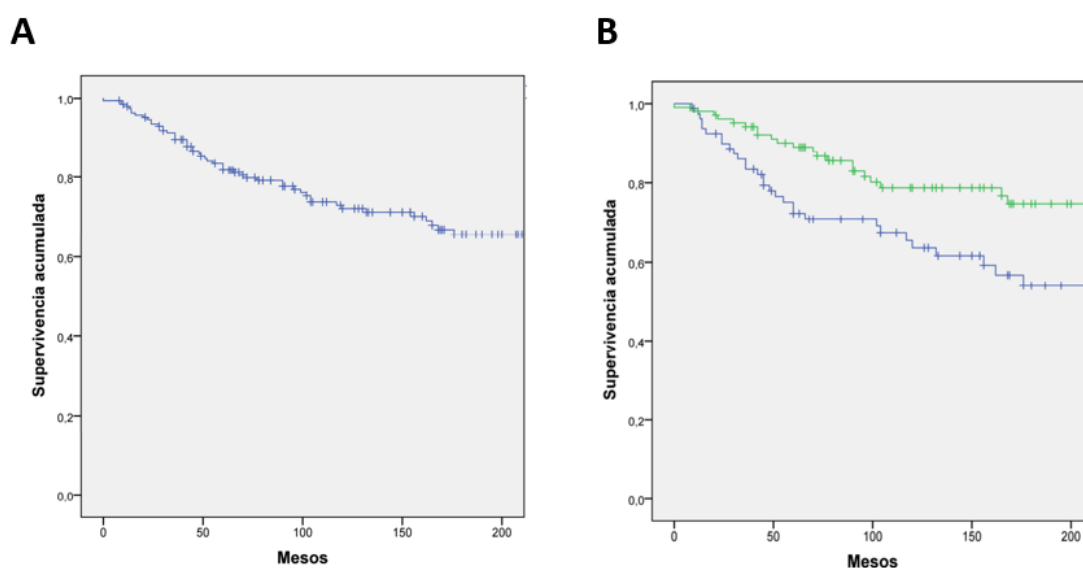


La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ endoscòpica amb prevenció fou del 95,5% a l'any i 72,9% als cinc anys i sense prevenció fou de 94,8% a l'any i del 61% als cinc anys ( $p=0,44$ ).

## RPQ clínica

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure RPQ clínica de la cohort total fou de 97,5% a l'any, 81,8% als 5 anys i 72,1% als 10 anys (Figura 6)

**Figura 6.** Probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ clínica a llarg termini en el global de la cohort (A) i segons tractament preventiu (línia verda) o sense tractament preventiu (línia blava) (B).



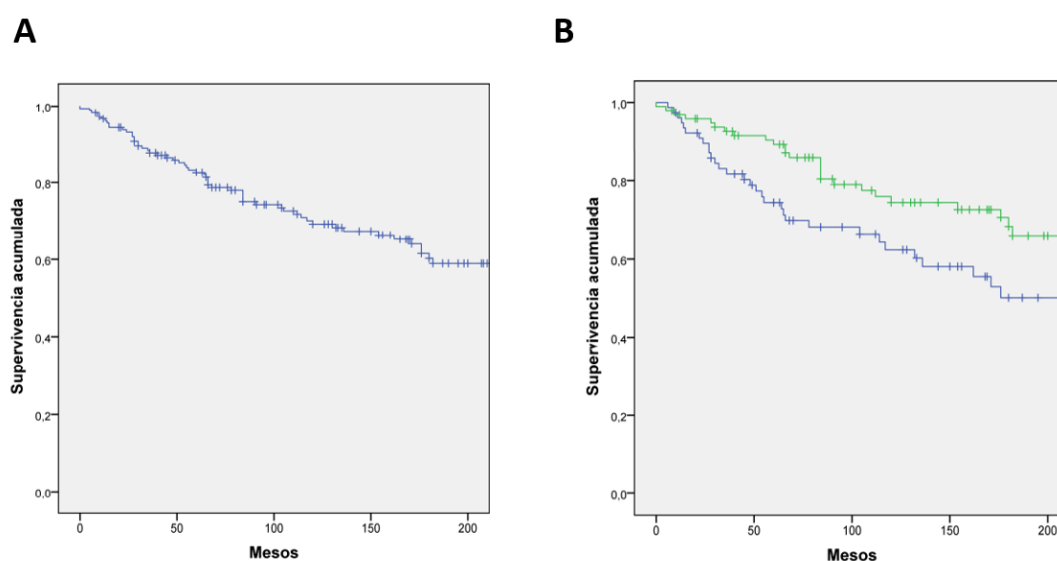
La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ clínica sota tractament preventiu fou del 97,6%, 89% i sense tractament preventiu del 97,5%, 72,3%, a l'any i als cinc anys respectivament, resultant aquesta diferència estadísticament significativa ( $p=0,023$ ).

## Necessitat de teràpia de rescat

La probabilitat acumulada de mantenir-se sense tractament de rescat de la cohort total fou de 96,3% a l'any, 82,7% als 5 anys i 69,2% als 10 anys (Figura 7).

La probabilitat de mantenir-se sense tractament de rescat si seguia tractament preventiu fou del 96,5%, 89,3% i 74,5% i sense tractament preventiu del 95%, 73,5% i 61% a l'any, als 5 i als 10 anys, respectivament, sent aquesta diferència estadísticament significativa ( $p = 0.038$ ).

**Figura 7.** Probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de tractament de rescat a llarg termini en el global de la cohort (A) i segons tractament preventiu (línia verda) o sense tractament preventiu (línia blava) (B).

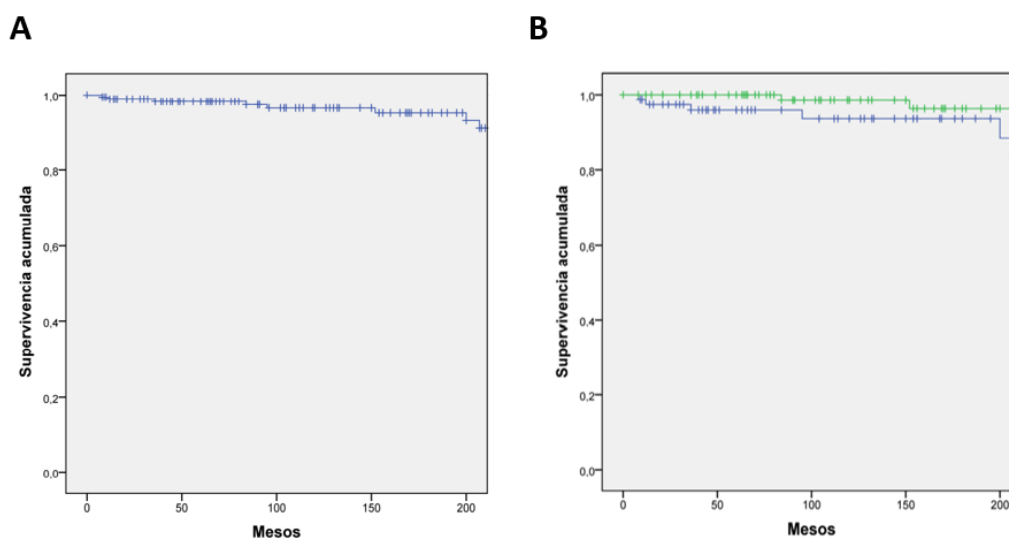


### RPQ quirúrgica

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure RPQ quirúrgica de la cohort total fou de 98,9% a l'any, 97,8% als 5 anys i 96% als 10 anys (Figura 8).

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ quirúrgica va ser del 100% i del 99,5% sota tractament preventiu i del 97,5% i 94,5% sense tractament preventiu, a l'any i als cinc anys, respectivament, sense diferències significatives ( $p=0,13$ ).

**Figura 8.** Probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ quirúrgica a llarg termini en el global de la cohort (A) i segons tractament preventiu (línia verda) o sense tractament preventiu (línia blava) (B).

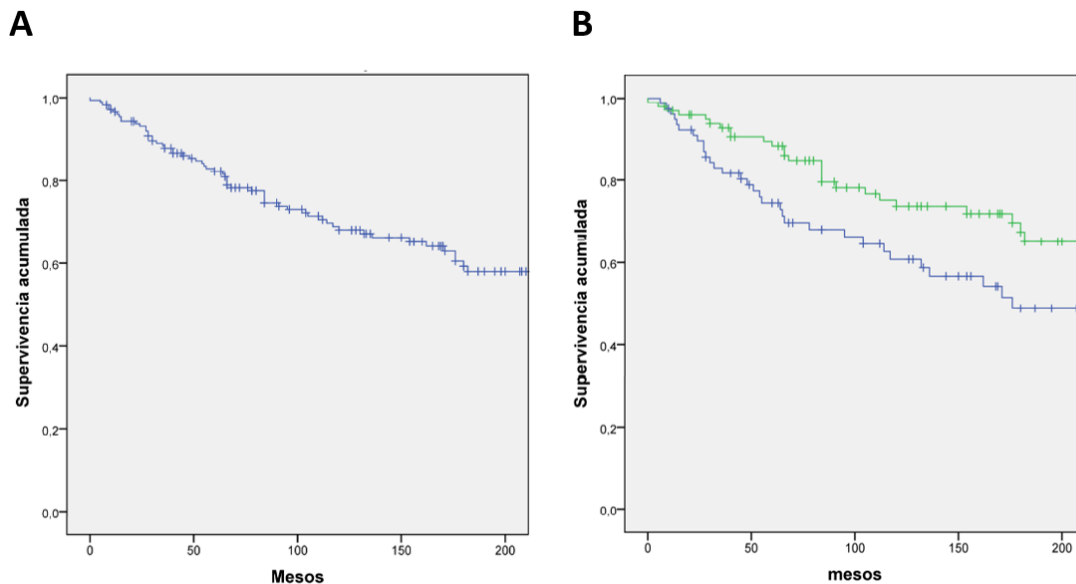


### RPQ demorada significativa

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure RPQ demorada significativa de la cohort total fou de 96,3% a l'any, 82,2% als 5 anys i 68% als 10 anys (Figura 9).

La probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ demorada significativa va ser amb tractament preventiu del 96,5% i 88,3% i sense tractament preventiu del 95% i 73%, a l'any i als 5 anys, respectivament, sent aquesta diferència estadísticament significativa ( $p = 0,036$ ).

**Figura 9.** Probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ demorada significativa en el global de la cohort (A) i segons tractament preventiu (línia verda) o sense tractament preventiu (línia blava) (B).



#### **6.2.4** Factors de risc associats a recurrència postquirúrgica

A continuació es mostren els resultats de les anàlisis univariades i multivariades per a identificar factors associats a cadascun de les principals variables d'interès de l'estudi.

##### Recurrència postquirúrgica endoscòpica

Respecte a la **RPQ endoscòpica**, l'exposició a tiopurines ( $p=0,03$ ) i a tractament biològic ( $p=0,04$ ) prèviament a la cirurgia varen associar-se a una menor taxa de RPQ endoscòpica a l'anàlisi univariada. No obstant això, a l'anàlisi multivariada cap dels factors s'associà de manera independent amb la RPQ endoscòpica (Taula 8).

<b>Taula 8. Factors de risc de RPQ endoscòpica</b>			
Variables	Anàlisi univariada	Anàlisi multivariada	
	p	OR (IC 95%)	p
Sexe	0,52		
Localització ileal	0,91		
Patró penetrant	0,11		
Malaltia perianal	0,47		
Fumador en la cirurgia	0,26		
Fumador durant el seguiment	0,70		
Cirurgia prèvia	0,32		
Tractament tiopurines previ cirurgia	<b>0,03</b>		0,78
Tractament biològic previ cirurgia	<b>0,04</b>		0,74
Tractament 6 mesos previ cirurgia	0,13		
Tractament preventiu RPQ	0,59		
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	0,42		
Sumatori factors de risc	0,94		

Recurrència postquirúrgica endoscòpica avançada

Respecte a **RPQ endoscòpica avançada**, el patró penetrant i l'exposició a tiopurines o anti-TNF els 6 mesos previs a la cirurgia van associar-s'hi en l'anàlisi univariada (Taula 9) però no a l'anàlisi multivariada.

<b>Taula 9.</b> Factors de risc per a RPQ endoscòpica avançada (i3 i i4)			
Variables	Anàlisi univariada	Anàlisi multivariada	
	p	OD (IC 95%)	p
Sexe	0,87		
Localització ileal	0,72		
Patró penetrant	<b>0,01</b>		0,10
Malaltia perianal	0,50		
Fumador en la cirurgia	0,36		
Fumador durant el seguiment	0,60		
Cirurgia prèvia	0,64		
Tractament tiopurines previ cirurgia	0,34		
Tractament biològic previ cirurgia	0,20		
Tractament 6 mesos previ cirurgia	<b>0,03</b>		0,27
Tractament preventiu RPQ	0,09		
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	0,84		
Sumatori factors de risc	0,33		

Recurrència postquirúrgica clínica

Respecte a la **RPQ clínica**, només el tractament preventiu per a la RPQ s'identificà com possible a factor protector independent per a desenvolupar RPQ clínica (Taula 10).

<b>Taula 10. Factors de risc per a RPQ clínica</b>			
Variables	Anàlisi univariada	Anàlisi multivariada	
	p	OR (IC 95%)	p
Sexe	0,08		
Localització ileal	0,74		
Patró penetrant	0,79		
Malaltia perianal	0,96		
Fumador en la cirurgia	0,17		
Fumador durant el seguiment	0,16		
Cirurgia prèvia	0,21		
Tractament tiopurines previ cirurgia	0,08		
Tractament biològic previ cirurgia	0,43		
Tractament 6 mesos previ cirurgia	0,28		
Tractament preventiu RPQ	<b>0,04</b>	0,542 (0,32-0,96)	<b>0,026</b>
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	0,40		
Sumatori factors de risc	0,68		

Necessitat tractament de rescat per a la RPQ:

D'entre les característiques clíniques, el sexe, la cirurgia prèvia i el tractament amb tiopurines previ a la cirurgia, es varen associar a la **necessitat de tractament de rescat** en l'anàlisi univariada. No obstant, únicament haver rebut prevenció amb tiopurines es va identificar com a factor protector independent de necessitar tractament de rescat (Taula 11).



<b>Taula 11. Factors de risc per a precisar tractament de rescat</b>			
Variables	Anàlisi univariada p	Anàlisi multivariada	
		OR (IC 95%)	p
Sexe	<b>0,04</b>		0,08
Localització ileal	0,35		
Patró penetrant	0,20		
Malaltia perianal	0,68		
Fumador en la cirurgia	0,55		
Fumador durant el seguiment	0,51		
Cirurgia prèvia	<b>0,05</b>		0,13
Tractament tiopurines previ cirurgia	<b>0,05</b>		0,49
Tractament biològic previ cirurgia	0,93		
Tractament 6 mesos previ cirurgia	0,85		
Tractament preventiu RPQ	0,06	0,43 (0,23-0,79)	<b>0,007</b>
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	0,06		
Sumatori factors de risc	0,73		

Recurrència postquirúrgica quirúrgica

Respecte a la **RPQ quirúrgica**, només el patró penetrant s'associà a la RPQ quirúrgica a l'anàlisi univariada, sense confirmar-ho a l'anàlisi multivariada (Taula 12).

<b>Taula 12. Factors de risc per a RPQ quirúrgica</b>			
Variables	Anàlisi univariada	Anàlisi multivariada	
	p	OD (IC 95%)	p
Sexe	0,93		
Localització ileal	0,37		
Patró penetrant	<b>0,04</b>		0,09
Malaltia perianal	0,53		
Fumador en la cirurgia	0,61		
Fumador durant el seguiment	0,55		
Cirurgia prèvia	0,22		
Tractament tiopurines previ cirurgia	0,11		
Tractament biològic previ cirurgia	0,25		
Tractament 6 mesos previ cirurgia	0,25		
Tractament preventiu RPQ	0,26		
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	0,40		
Sumatori factors de risc	0,45		

#### Recurrència postquirúrgica demorada significativa

L'exposició a tiopurines prèvia a la cirurgia i l'índex de Rutgeerts a la primera endoscòpia s'associaren a la RPQ demorada significativa (necessitat de tractament de rescat o RPQ quirúrgica) en l'anàlisi univariada. Com a factor protector independent únicament l'índex de Rutgeerts de i0 a la primera endoscòpia es va mantenir en significació estadística a l'anàlisi multivariada (p= 0,009).

<b>Taula 13.</b> Factors de risc per variable combinada (RPQ endoscòpica avançada (i3-i4))			
Variables	Anàlisi univariada	Anàlisi multivariada	
	p	OD (IC 95%)	p
Sexe	0,16		
Localització ileal	0,65		
Patró penetrant	0,07		
Malaltia perianal	0,67		
Fumador en la cirurgia	0,65		
Fumador durant el seguiment			
Cirurgia prèvia	0,08		
Tractament tiopurines previ cirurgia	<b>0,01</b>		0,65
Tractament biològic previ cirurgia	0,76		
Tractament 6 mesos previ cirurgia	0,74		
Tractament preventiu RPQ	0,26		
Rutgeerts a la 1a endoscòpia	<b>0,038</b>	2 (1,18-3,39)	<b>0,009</b>
Sumatori factors de risc	0,67		

Finalment es va fer una anàlisi dels factors de risc que s'han associat clàssicament a la RPQ (malaltia perianal, cirurgies prèvies, fumador i patró penetrant) de forma sumatòria per a valorar si tenien un efecte sinèrgic. El 27,4% dels pacients reunien 2 factors de risc i un 7% 3 factors de risc. En l'anàlisi univariada, el sumatori de factors no es va associar a cap de les variables d'interès.



## 7. DISCUSSIÓ



## DISCUSSIÓ

La resecció intestinal continua essent necessària en més del 50% dels pacients amb MC<sup>70</sup> tot i l'ús dels nous fàrmacs dels quals disposem actualment com els immunomoduladors i els agents biològics. Per altra banda, un cop operats, gairebé el 80% dels pacients desenvolupen lesions al neoli terminal a l'any de la resecció ileocòlica sense tractament preventiu. L'estratègia de seguiment més àmpliament acceptada en l'actualitat en pacients amb MC amb resecció ileocòlica, independentment del tractament preventiu, és la realització d'una ileocolonoscòpia als 6-12 mesos de la cirurgia per avaluar l'aparició de RPQ endoscòpica i, basant-se en les troballes, decidir si cal iniciar o intensificar el tractament. No obstant això, no està establert si cal seguir el monitoratge en pacients que no presenten RPQe de forma precoç. Aquesta estratègia es basa en els resultats de l'estudi POCER, un estudi controlat i aleatori que va comparar l'estratègia de realitzar monitorització endoscòpica 6 mesos després de la resecció intestinal i intensificar el tractament segons les troballes amb el que es va considerar pràctica clínica habitual de realitzar un control endoscòpic als 18 mesos. L'estudi va demostrar que el grup monitorat als 6 mesos presentava una taxa de RPQe significativament més baixa als 18 mesos de la intervenció quirúrgica<sup>165</sup>. L'estudi, però, no va prolongar-ser més enllà dels 18 mesos de seguiment, de forma que no sabem si aquestes diferències es mantindrien més enllà si als 18 mesos també es fes una optimització del tractament segons les troballes endoscòpiques en aquell moment. Gràcies a les dades aportades per tres estudis prospectius sabem que durant els primers 18 mesos posteriors a la cirurgia, la majoria dels pacients que desenvolupen RPQe (al voltant del 65-75%) ja la presenten als 6 mesos, però el 25-35% restant ho fan entre els 6 i 18 mesos<sup>159,162,170</sup>. Lamentablement, no disposem d'estudis prospectius que avaluïn el risc de RPQ a més llarg termini. Donada aquesta manca d'informació, tampoc es poden fer recomanacions robustes respecte a quina hauria de ser l'estratègia de

monitorització a llarg termini en aquells pacients que presenten una primera ileocolonoscòpia negativa.

La taxa de pacients amb MC sense RPQe en el primer control endoscòpic no és menyspreable, situant-se en el 30% si no segueixen profilaxi primària<sup>105</sup> però arribant al 60-70% si realitzen prevenció amb tiopurines o agents anti-TNF<sup>167</sup>. L'estàndard d'or pel diagnòstic de la RPQ continua sent l'ileocolonoscòpia; per tant, caldria plantejar-se la realització d'aquesta exploració de forma periòdica en aquests pacients però aquesta estratègia de monitorització sembla poc adequada per diversos motius. Es tracta d'una exploració que requereix una preparació desagradable pel pacient, el que sovint condueix a una neteja del còlon insuficient que limita els resultats esperats. Per altra banda, no sempre és tècnicament factible realitzar la canulació ileal, ja sigui per la inexpertesa de l'endoscopista o per les alteracions anatòmiques induïdes per la cirurgia o per la pròpia inflamació inherent a la MC. Cal tenir en compte, a més, que no està exempta de complicacions, especialment en pacients polioperats, d'edat avançada, amb comorbiditats o amb diverticulosi. En últim lloc, es tracta d'una exploració econòmicament costosa i que obliga al pacient a perdre un dia laboral. Per tant, tot i desconèixer-se el risc de RPQ a llarg termini, sembla necessària la cerca d'estratègies de monitorització (o de cribratge de colonoscòpia) que siguin no invasives (còmodes pel pacient), fiables (amb una elevada sensibilitat) i barates, de forma que es pugui assegurar una elevada taxa d'adherència a un baix cost econòmic.

Disposem de dades de 3 estudis prospectius que han avaluat l'ús de la CF per la detecció de RPQ endoscòpica i que coincideixen en concloure que nivells de CF per sota de 100 µg/g tenen un valor predictiu negatiu molt elevat; és a dir, la CF és altament útil en predir l'absència de lesions<sup>176,187,188</sup>. No obstant això, aquests mateixos estudis, tot i trobar una bona correlació entre els nivells de CF i la gravetat de la RPQ avaluada segons l'índex de Rutgeerts, no poden establir un punt de tall de CF a partir del qual sigui altament probable la troballa de lesions significatives. El nostre estudi és el primer



que avalua aquest aspecte de manera prospectiva. Els nostres resultats suggereixen que el punt de tall de CF de 250 µg/dl és útil per detectar RPQ endoscòpica avançada (i3 o i4). Per aquest objectiu, l'estratègia avaluada (dos valors consecutius de CF >250 µg/dl) és de gran utilitat, ja que presenta una sensibilitat òptima (100%) i una especificitat notable. De fet, el 66,7% dels pacients de l'estudi que complien aquesta condició presentaven lesions avançades. Per contra, en la resta de pacients (amb CF per sota de 250 µg/dl o només amb una determinació aïllada per sobre de 250 µg/dl durant el seguiment, van presentar RPQ endoscòpica avançada. La rellevància de poder identificar els pacients amb i3-i4 és manifesta, donat que hi ha unanimitat en considerar que davant d'aquest tipus de lesions és necessari l'escalament terapèutic.

Existeix, però, una "zona gris" que serien les lesions i2 (intermèdies). En aquest cas, l'estratègia avaluada de monitorització no va ser prou acurada, ja que en 4 dels 5 casos que es va constatar i2 no van tenir mai dos valors consecutius de CF >250 µg/dl. Cal dir, però, que tampoc existeix consens sobre què cal fer davant d'aquest tipus de lesions, existint posicions antagòniques de tractar o només fer seguiment i que han motivat la realització d'un estudi controlat i aleatori que ha de donar-hi resposta (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Crohn+Disease&term=pomerol&cntry=&state=&city=&dist=>).

L'estudi de Garcia-Planella i col va suggerir que la proteïna C reactiva (PCR) podria augmentar la precisió diagnòstica de la CF per a la detecció d'absència de lesions recurrents<sup>176</sup>. No obstant això, altres estudis no han demostrat una bona correlació amb la presència d'afectació endoscòpica o la gravetat de les lesions<sup>175,188</sup>. En aquesta tesi els pacients amb xifres de CF elevades que a més van presentar recurrència avançada a l'endoscòpia, tenien valors de PCR dins el rang de la normalitat. La PCR s'eleva en situacions on la càrrega inflamatòria de la MC és més alta<sup>195</sup>. En el context de la recurrència, necessitem eines molt més sensibles que detectin lesions abans que el

pacient presenti RPQ clínica i, per aquest motiu, la PCR no sembla el millor candidat com a biomarcador. Alguns estudis prospectius recents destaquen el paper de la CF com a biomarcador en la predicció de la RPQe. L'estudi de Veyre i col va analitzar els nivells de CF i PCR en 55 pacients al cap de 3 mesos d'una resecció ileocòlica i es va avaluar la RPQ amb una colonoscòpia entre els 6- 12 mesos. L'estudi va constatar que el fet de presentar CF baixa (per sota de 65 µg/g) als 3 mesos s'associava a una elevada probabilitat de mantenir-se en remissió endoscòpia a l'any de la cirurgia<sup>196</sup>. Primas i col van determinar la CF als 6 mesos de la cirurgia en 79 pacients als quals se'ls practicà una colonoscòpia al voltant dels 12 mesos de la cirurgia nivells de CF > 267 µg/g als 6 mesos de la cirurgia predeien RPQ precoç amb una especificitat del 73% però amb una baixa sensibilitat (62%), per la qual cosa suggerien necessitat de realitzar una ileocolonoscopia<sup>197</sup>. Un altre estudi recent de Boube i col, va analitzar de forma prospectiva els nivells de CF als 3 mesos postcirurgia de 48 pacients, obtenint valors significativament més elevats en els pacients que presentaven RPQ endoscòpica ( $\geq 2b$ ) al control endoscòpic als 6 mesos després de la cirurgia<sup>198</sup>, no obstant considerem que la CF no pot substituir aquesta primera colonoscòpia perquè és important identificar els pacients que desenvolupen lesions i intensificar o afegir tractament en el cas que no s'hagi iniciat prevenció.

Un valor afegit del nostre treball és la utilització de determinacions repetides de CF, ja que aquesta estratègia no s'ha avaluat prospectivament en cap altre estudi. L'estudi de Wright i col. també va avaluar la determinació repetida de CF en pacients postoperats, però amb un disseny que no va permetre extrapolar cap algoritme de decisió segons els resultats de CF<sup>188</sup>. De fet, es va decidir la utilització de valors repetidament elevats per tal de reduir la probabilitat d'obtenir falsos positius; és a dir, es volia reduir la possibilitat d'indicar i realitzar ileocolonoscòpies en pacients que no presentessin RPQe.

L'estudi compta a limitacions que no permeten ser taxatius amb l'aplicació dels resultats a la pràctica clínica. En primer lloc, el tamany de la mostra és curt tot i tractar-se d'un estudi multicèntric. En aquest sentit, la pandèmia per coronavirus hi ha jugat un paper important perquè durant pràcticament dos anys no es van poder incloure pacients i es va perdre el seguiment (o part de les mostres) d'alguns dels inclosos. En segon lloc, una proporció rellevant dels pacients havien estat operats anys abans de la inclusió en l'estudi, és a dir, podria tractar-se d'una població seleccionada amb baix risc de RPQ tardana. Això podria explicar la relativa baixa incidència de RPQ en el seguiment. Per tant, els resultats no tenen per què ser extrapolables a tots els pacients amb el primer control endoscòpic normal. En últim lloc, tot i que la determinació de calprotectina va ser centralitzada, no ho va ser la lectura de les exploracions endoscòpiques, introduint un biaix potencial de variabilitat interindividual. En aquest sentit, Marteau i col<sup>111</sup> ja van descriure la important variabilitat interobservador per a identificar lesions i2, sent aquesta molt menor per la diferenciació de lesions avançades (i3 i i4); per tant, tot i que no sembla poder afectar massa els resultats principals del nostre estudi, sí que podria fer-ho en relació amb lesions intermèdies.

L'estratègia basada en la CF podria no ser l'única eina no invasiva per a la monitorització de la RPQ. Així, Hamilton i cols<sup>199</sup> van avaluar la RPQ endoscòpica en 131 pacients mitjançant un índex de curació mucosa basat en un multimarcador que combina 13 biomarcadors de remodelació de la matriu, angiogènesi, adhesió cel·lular, reclutament immunitari i factors de creixement com el TGF- $\alpha$ , que mesuren el dany i reparació de la mucosa intestinal obtenint resultats prometedors. Una alternativa no invasiva pel seguiment de la RPQ amb molt més futur sembla ser l'ecografia intestinal transabdominal. Un estudi italià prospectiu<sup>200</sup>, va avaluar la RPQ en pacients operats d'una resecció intestinal amb anastomosi ileocòlica, practicant una ileocolonoscòpia i

una ecografia abdominal a l'any de la cirurgia. Els autors conclouen que un control no invasiu combinat basat en la realització d'una ecografia abdominal i determinació de CF pot ser una eina en la qual es podria confiar per detectar la RPQ endoscòpica sense necessitat de practicar ileocolonoscòpia. No obstant això, aquesta tècnica, és observador dependent, s'ha de realitzar en mans expertes i no tots els centres disposen d'aquesta condició.

Per a fer valdre els resultats de la monitorització a llarg termini basada en la CF, cal veure si realment una monitorització no invasiva té sentit. És a dir, si el risc de desenvolupar RPQ després d'un primer control endoscòpic negatiu és elevat, probablement la realització periòdica d'ileocolonoscòpies seria l'estratègia més adient. Malauradament, no disposem de massa dades sobre l'evolució natural d'aquests pacients després de la cirurgia i quin és el risc de desenvolupar RPQ endoscòpica, clínica i quirúrgica després d'aquesta primera colonoscòpia normal. Per aquest motiu, el segon estudi d'aquesta tesi ha avaluat la probabilitat de desenvolupar RPQ a llarg termini en una cohort de pacients que tenien una primera colonoscòpia sense RPQ. En el nostre estudi, un 38,7% dels pacients varen presentar RPQ endoscòpica després d'un seguiment mitjà de 89 mesos.

Com ja s'ha comentat, alguns estudis prospectius han inclòs dues avaluacions endoscòpiques consecutives en diferents moments després de la cirurgia (quan no hi havia RPQ a la primera) i van mostrar que l'augment de la RPQ endoscòpica de tres a sis mesos i a dotze mesos era possible però poc probable a curt termini (del 10-16%)<sup>159,162,170</sup>. Posteriorment, només dos estudis retrospectius publicats recentment han aportat alguna dada addicional al respecte. Rivière i col<sup>201</sup> van avaluar retrospectivament 365 pacients amb MC amb resecció ileocòlica entre el 2000 i el 2016 de dos centres de referència a França i Bèlgica, dels quals es disposava del resultat d'un primer control

endoscòpic efectuat en els primers 12 mesos postintervenció. D'aquests, el 305 (91 pacients) no tenien RPQe (i0-i1); tot i que l'estudi no es centra en aquest subgrup, la taxa de RPQ clínica en aquests pacients fou del 53% i la RPQ quirúrgica del 15%. Malauradament, no es facilita el temps de seguiment d'aquests pacients, ni la proporció que seguia profilaxi primària ni es van avaluar els factors associats a RPQ demorada en aquest subgrup. El mateix any 2021, Puillon i col<sup>202</sup> van publicar els resultats d'un altre estudi retrospectiu que va incloure pacients amb MC i resecció ileocecal dels que es disposava dels resultats del primer control endoscòpic realitzat entre 3 i 18 mesos després de la cirurgia, provinents de 3 centres de referència de França, Bèlgica i Holanda. L'estudi va incloure un total de 86 pacients, dels quals el 40% seguia profilaxi primària de la RPQ. Després d'una mediana de seguiment de 3,5 anys (RIQ 1,5-5,3), el 40,7% dels pacients van presentar el que van definir com RPQ "demorada" i que era un paràmetre combinat que incloïa RPQ clínica, hospitalització relacionada amb la MC, necessitat de dilatació endoscòpica de l'anastomosi o RPQ quirúrgica. En l'anàlisi de regressió no van trobar cap factor clarament associat a la RPQ "demorada", si bé van observar una tendència en aquells pacients amb una ileocolonoscòpia basal amb i1 de Rutgeerts.

Tot i que no era un objectiu de l'estudi, que incloïa un nombre limitat de pacients i que molts d'ells s'havien intervingut anys abans de la inclusió en l'estudi (i, per tant, podien ser una població massa seleccionada), en l'estudi 1 d'aquesta tesi vàrem observar una RPQ endoscòpica avançada baixa (de tan sols el 7%) després de 24 mesos de seguiment i amb monitorització sistemàtica amb CF. El segon estudi de la present tesi és de disseny molt similar al de Pouillon i col amb la diferència que el nombre de pacients inclosos és molt major (187 pacients) i la mediana de seguiment molt més llarga (104 mesos), suggerint que els nostres resultats són més robustos. A més, en el present estudi aportem dades de RPQe, que va assolir gairebé un 39%, RPQ clínica de quasi el

30% i RPQ quirúrgica que fou del 5,4%. Cal destacar, però, que quasi el 60% de les RPQe van correspondre a lesions intermèdies (i2); com s'ha dit anteriorment, la troballa d'aquestes lesions no sempre implica canvis terapèutics. Per aquest motiu vam definir com RPQ demorada significativa aquella que comportava tractament de rescat o una nova cirurgia. En aquest sentit, la probabilitat acumulada de mantenir-se lliure de RPQ demorada significativa fou de 87,8 %, 82,2% i 68% als 3, 5 i 10 anys, respectivament, suggerint que la probabilitat de desenvolupar RPQ amb rellevància clínica sembla ser relativament baixa a llarg termini si no es desenvolupa en el primer control endoscòpic.

La segona observació transcendent en aquest segon estudi és el fet que la profilaxi sistemàtica no només tindria transcendència en el curt termini sinó també a llarg termini, reduint-ne la probabilitat de desenvolupar RPQ. L'estudi de Ferrante i col<sup>170</sup> en què els pacients van ser aleatoritzats per a una prevenció sistemàtica amb azatioprina o tractament basat en endoscòpia (amb avaluacions endoscòpiques als sis i dotze mesos i inici de tiopurines en cas de lesions  $\geq$ i2), no va observar diferències respecte a la RPQ endoscòpica avaluada als 18 mesos després de la cirurgia, però l'estudi no tenia potència estadística per aconseguir conclusions sòlides. Recentment, els resultats d'un estudi multicèntric europeu i retrospectiu que comparava la prevenció sistemàtica i l'estratègia impulsada per l'endoscòpia, incloent-hi 336 pacients, van mostrar una taxa de RPQ endoscòpica significativament més alta entre els pacients que seguien l'estratègia impulsada per l'endoscòpia en l'anàlisi de regressió logística ajustada<sup>203</sup>. En aquests dos estudis, però, la RPQ s'avaluava a curt termini i no a llarg termini. En el segon estudi de la present tesi, la probabilitat acumulada de RPQ clínica i necessitat de tractament de rescat va ser significativament menor en els pacients sota tractament preventiu. Això, no tan sols pot tenir transcendència en el pronòstic, sinó que podria ser un factor a tenir en compte en l'estratègia de monitorització a seguir.

Tot i que vam avaluar els factors de risc establerts per a la RPQ, com tabaquisme, patró penetrant i cirurgies prèvies (16%), i inclús es van agrupar aquests en variables noves (2 o 3 factors de risc) com a sumatori de tots ells, no vam observar una relació estadísticament significativa amb el fet de desenvolupar RPQ endoscòpica, clínica i quirúrgica. Un estudi prospectiu, multicèntric i observacional<sup>134</sup> realitzat a França va observar que el 43% dels pacients que no van desenvolupar RPQ endoscòpica tenien almenys un factor de risc. Tot això suggereix que els factors de risc actualment coneguts són de limitada utilitat per a la presa de decisions sobre la millor estratègia preventiva després de la cirurgia. Per tant, és possible que puguin haver-hi altres factors que estiguin implicats en la RPQ tardana com la genètica, la microbiota o d'altres que encara no coneixem.

Finalment, les troballes de la primera ileocolonoscòpia de control (l'índex de Rutgeerts) també tenen transcendència en el risc de desenvolupar RPQ demorada, de forma que lesions mínimes (i1) semblen inferir un major risc de RPQ demorada. Aquesta associació també es va suggerir en l'estudi Pouillon<sup>202</sup> abans esmentat i, en una sèrie prospectiva i multicèntrica francesa<sup>109</sup>, les lesions ileals mínimes (Rutgeerts i1) van ser equiparables amb les intermèdies i avançades respecte al risc de desenvolupar RPQ clínica a mitjà termini.

Per tant, podríem resumir que els resultats dels dos estudis que componen aquesta tesi permeten dir que el risc de RPQ demorada en pacients amb un primer control endoscòpic negatiu existeix, però es pot considerar baix, particularment en pacients sense cap lesió en l'endoscòpia basal i si segueixen profilaxi primària. En aquests pacients sembla suficient seguir una monitorització no invasiva amb determinació de CF cada 4 mesos, estant indicada la realització d'una nova ileocolonoscòpia en cas de dues determinacions consecutives superiors a 250 µg/g.





## **8. CONCLUSIONS**



## CONCLUSIONS

Segons la hipòtesi inicial, objectius i tenint en compte els resultats dels estudis realitzats, podem concloure:

- 1) La determinació seriada de CF sembla una eina de monitorització a llarg termini adequada en pacients sense RPQe precoç.
- 2) El nivells de CF repetidament superiors a 250 µg/g justifiquen la realització d'una nova ileocolonoscòpia per l'elevada probabilitat de RPQe avançada.
- 3) En pacients sense RPQe precoç (18 primers mesos després de la cirurgia), el risc de RPQ demorada és relativament baix, particularment en aquells pacients amb absència de lesions ileals a l'ileocolonoscòpia inicial i que estan sota tractament preventiu per a la RPQ.



## **9. LINIES DE FUTUR**



## LINIES DE FUTUR

Els resultats dels dos estudis que conformen la present tesi donen resposta a determinades qüestions en l'escenari postquirúrgica de la MC però també obre d'altres dubtes que podrien constituir futures línies d'investigació com podrien ser:

- Confirmació del risc i factors de risc de RPQ demorada en una cohort prospectiva.
- Avaluar noves eines de monitorització no-invasiva com l'ecografia intestinal i comparar-les amb l'estratègia basada en calprotectina.
- Avaluar l'aplicació prospectiva de predictors de RPQ no utilitzats actualment en pràctica clínica com la microbiota o factors genòmics.





## 10. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES



## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2014; 32:320-7.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380:1590-605.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390:2769-2778.
4. 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; 142:46-54.
5. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. On Behalf Of The EpidemiIBD Study Group Of Geteccu. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021; 10:2885.
6. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627-1640.
7. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12:205–17.
8. Luyi Xu, B.S., Paul L et al. Systematic review with metaanalysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov; 46(9): 780-789.
9. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462–71.

10. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:717-25.
11. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156:350–59.
12. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn’s disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:1728–38.
13. Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneaut J, Mehandru S, Atreja A, Colombel JF. Statins associated with decreased risk of new onset inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111:1416–23.
14. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut*. 2014; 63:776–84.
15. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:564–71.
16. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015; 47:979–86.

17. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF et al. CARD15/NOD mutational analysis and genotype/phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:815-57.
18. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2015; 149:1163–1176.e2.
19. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1489-99.
20. Costello EK, Lauber CL; Hamady M, Firer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time *Science.* 2009; 326: 1694-7.
21. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 104: 13780-.5.
22. Heresbach D, Heresbach-Le BN, Ramee MP, et al. [Frequency and prognostic value of epithelioid granuloma in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23:1376-1387.
23. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, 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):5-36.
24. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D’Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn’s disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000; 6:8-15.
25. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3806-13.

- 26 Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 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; 11:3-25.
27. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7:306-313.
28. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985; 88:1818-1825.
29. Greuter T, Piller A, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Biedermann L, et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2018; 12:1399-1409.
30. Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33:355-364.
31. Sainz E, Zabana Y, Miguel I, Fernández-Clotet A, Beltrán B, Núñez L, et al. ENEIDA registry of GETECCU. Clinical features, therapeutic requirements and evolution of patients with Crohn's disease and upper gastrointestinal involvement (CROHNEX study). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54:1041-1051.
32. 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; 8:244-250.
33. Freeman HJ. Comparison of longstanding pediatric-onset and adult-onset Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:183-186.

34. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777-782.
35. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008; 135:1106-1113.
36. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. LIR!C study group. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5:900-907.
37. Sachar DB, Bodian CA, Goldstein ES, Present DH, Bayless TM, Picco M, et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1547-1549.
38. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32:1005-1012.
39. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9:353-359.
40. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001; 121:255-260.
41. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006; 130:650-656.

42. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43:948-954.
43. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold?. *Drugs.* 2013; 73:1749-59.
44. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014; 8:1179-207
45. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1:CD000542.
46. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:413–20.
47. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020; 4:4-22.
48. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6:CD000296.
49. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10:CD000067.
50. Kimmel J, Axelrad J. The Complex Interplay Between Inflammatory Bowel Disease and Malignancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22:13.



51. L Beaugerie, N Brousse, AM Bouvier et al. for the CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
52. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995; 332:292-7.
53. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146:681-688.
54. Mesonero F, Castro-Poceiro J, Benítez JM, Camps B, Iborra M, López-García A, et al. ENEIDA Project of GETECCU. Effectiveness and safety of methotrexate monotherapy in patients with Crohn's disease refractory to anti-TNF- $\alpha$ : results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 53:1021-1029.
55. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1541-9.
56. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
57. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:912-20.

58. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362:1383-95.
59. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016; 10:1259-1266.
60. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
61. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:444-7.
62. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1268–76.
63. McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs*. 2014; 28:313-21.
64. Ray K. Adalimumab biosimilar comparable to originator in patients with advanced Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:676.
65. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:1946-1960.

66. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020; 14:23-32.
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
68. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52:1353-1365.
69. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjødahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1983;70:519-521
70. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010; 59:1200–1206.
71. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:371-383.
72. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Ibsen Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42:602-610.
73. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000; 231:38-45.

74. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954; 2:375-378.
75. 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; 145:996-1006.
76. Guasch M, Cañete F, Ordás I, Iglesias-Flores E, Clos A, Gisbert JP, et al. GETECCU-ENEIDA registry. Changes in the requirement for early surgery in inflammatory bowel disease in the era of biological agents. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35:2080-2087.
77. Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, et al. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2754-2759.
78. Zangenberg MS, Horesh N, Kopylov U, El-Hussuna A. Preoperative optimization of patients with inflammatory bowel disease undergoing gastrointestinal surgery: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32:1663-76.
79. Sebastian S, Chair C, Spinelli A. ECCO Topical Review: Roadmap to optimal perioperative care in IBD. *J Crohns Colitis* 2022. 2022 Sep 2;jjac129. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac129. Online ahead of print.
80. Udholm, L.S., Rasmussen, S.L., Madsbøll, T.K. et al. A systemic review and metaanalysis of postoperative outcomes in urgent and elective bowel resection in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 253–263.
81. Celentano, V., O'Leary, D.P., Caiazzo, A. et al. Longer small bowel segments are resected in emergency surgery for ileocaecal Crohn's disease with a higher ileostomy and complication rate. *Tech Coloproctol* 2019; 23:1085–1091.

82. Sakurai Kimura CM, Scanavini Neto A, et al. Abdominal Surgery in Crohn's Disease: Risk Factors for Complications. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6:18-24.
83. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. ECCO Guideline/Consensus Paper. *J Crohns Colitis*. 2020; 14:4-22.
84. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg*. 1991; 214:230-8; discussion 238-40.
85. Bellolio F, Cohen Z, MacRae HM, O'Connor BI, Victor JC, Huang H, et al. Strictureplasty in selected Crohn's disease patients results in acceptable long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55:864-9.
86. Menni A., Tizikos G., Rafailidis V, et al. Gastrocolic fistula in Crohn's disease: A case report and review of the literatura. *Radiol Cas Rep*. 2022;17:4756-4760.
87. Acosta MB, Fernandez-Clotet A, Mesonero F.,et al. Long-term outcomes of biological therapy in Crohn's disease complicated with internal fistulising disease: Bioscope study from GETECCU. *Am J Gastroenterol*. Dec 14, 2022 doi: 10.14309/ajg.0000000000002152. Epub ahead of print.
88. Otero-Piñero AM, Jia X, Perderson KE, et al. Surgical Intervention is Effective for the Treatment of Crohn's related Rectovaginal Fistulas: Experience From A Tertiary Inflammatory Bowel Disease Practice. *J.Crohn's Colitis*. 2022 oct. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac151. Online ahead of print
89. Taxonera C., Barreiro-de-Acosta M, Bastida G, et al. Outcomes of Medical and Surgical Therapy for Entero-urinary Fistulas in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016; Jun;10(6):657-62.

90. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, MacRae H, Cohen Z. Surgical management of entero and colocutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19:481-5; discussion 486.
91. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:839-849.
92. 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; 50:1674-1687.
93. Fazio VW, Marchetti F, Church JM, Glodblum 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; 224:563-73
94. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, et al. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54:586-92.
95. Ng CH, Chin YH, Lin SY, Koh JWH, Lieske B, Koh FH, et al. Kono-S anastomosis for Crohn's disease: a systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *Surg today.* 2021; 51:493-501.
96. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, Jarrar A, Burke JP, Kiely PA, et al. Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *J Crohns Colitis.* 2018; 12:1139-1150.
97. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res.* 2004; 117:71-78.

98. Shatari T, Clark MA, Yamamoto T, Menon A, Keh C, Alexander-Williams J, et al. Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2004; 6:438-441.
99. 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; 22:8892-904.
100. Brennan GT, Ha I, Hogan C, Nguyen E, Jamal MM, Bechtold ML, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30:997-10.
101. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57:663-74.
102. Guasch M, Vela E, Mañosa M, Clèries M, Cañete F, Parés D, et al. Postoperative mortality after surgery for inflammatory bowel disease in the era of biological agents: A population-based study in Southern Europe. *Dig Liver Dis.* 2021; 53:54-60.
103. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al; en representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017; 40:472–83.
104. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984; 25:665-672.

105. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99:956-963.
106. Atwell JD, Duthie HL, Goligher JC. The outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1965; 52:966-972.
107. 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; 14:508-513.
108. Ollech JE, Aharoni-Golan M, Weisshof R, et al. Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2019 Aug;90(2):269-275.
109. Hammoudi N, Auzolle C, Tran Minh ML, et al. Postoperative Endoscopic Recurrence on the Neoterminal Ileum But Not on the Anastomosis Is Mainly Driving Long-Term Outcomes in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jul;115(7):1084-1093.
110. Bachour SP, Shah RS, Lyu R, et al. Mild neoterminal ileal post-operative recurrence of Crohn's disease conveys higher risk for severe endoscopic disease progression than isolated anastomotic lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 May;55(9):1139-1150.
111. Marteau P, Laharie D, Colombel JF, Martin L, Coevoet H, Allez M, et al. GETAID. Interobserver variation study of the Rutgeerts score to assess endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10:1001-5.



112. Klein O, Colombel JF, Lescut D, Gambiez L, Desreumaux P, Quandalle P, et al. Remaining small bowel endoscopic lesions at surgery have no influence on early anastomotic recurrences in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1949-52.
113. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommerlaer G, Peyrin-Birulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:625-33.
114. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:758-77.
115. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994; 196:643-648.
116. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg*. 2004; 187:219-25.
117. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. 2001; 120:1093-9.
118. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tek-kis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23:1213-21.
119. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterology*. 2008; 43:948-954.
120. Ozgur I, Kulle CB, Buyuk M, et al. What are the predictors for recurrence of Crohn's disease after surgery? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14).

121. Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IM, Leveson SH. Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 567-571.
122. Unkar JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2008, 51:1211-1216.
123. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1986; 29:495-502.
124. Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IM, Leveson SH. Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis.* 2007; 9: 567-571.
125. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucinerich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411:599–603.
126. Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol.* 2016 Aug;40:97-102
127. Solon JG, Burke JP, Walsh SR, Coffey JC. The effect of NOD2 polymorphism on post-surgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of available literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:1099-105.
- 128.3 Laffin MR, Fedorak RN, Wine E, Dicken B, Madsen KL. A BACH2 Gene Variant Is Associated with Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *J Am Coll Surg.* 2018; 226:902-908.

129. Fowler S, Ananthkrishnan A, Gardet A, Stevens CR, Korzenik JR, Sands BE, et al. SMAD3 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8:845-851.
130. Germain A, Guéant RM, Chamailard M, Bresler L, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. CARD8 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47:938-42.
131. Wright EK, Kamm MA, Wagner J, Teo SM, Cruza P, Hamilton AL, et al. Microbial factors associated with postoperative Crohn's Disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:191-203.
132. Machiels K, Pozuelo Del Río M, Martínez-De la Torre A, Xie Z, Pascal Andreu V, Sabino J, et al. Early postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease is characterized by distinct microbiota recolonization. *J Crohns Colitis*. 2020; 14:1535-1546.
133. Buisson A., Chevaux J. B., Allen P. B., Bommelaer G., Peyrin-Biroulet, L. Review article: The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012 Mar; 35 (6): 625-33.
134. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(9):924-932.
135. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M; Investigators of the CAST Trial. 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 May;52(5):919-27.

136. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:196-205.
137. Post S, Herfarth C, Böhm E, Timmermanns G, Schumacher H, Schürmann G, et al. The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg*. 1996; 223:253-260.
138. Borley NR, Mortensen NJM, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, et al. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:377-383.
139. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55:1124-1130.
140. Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, Goldberg J, Styczynski R, Janowitz HD. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1983; 85:917-21.
141. De Dombal FT, Burton I, Goligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut*. 1997; 12:519-527.
142. Tandon P, Malhi G, Abdali D, et al. Active Margins, Plexitis and Granulomas increase postoperative Crohn's recurrence: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 mar; 19(3):451-462.
143. Ferrante M, de HG, Hlavaty T, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology*. 2006;130:1595-1606.
144. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, et al. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1218-1225.

145. Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijs I, Sagaert X, Van Assche G, Vermeire S, et al. Submucosal Plexitis as a Predictive Factor for Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients with Crohn's Disease Undergoing a Resection with Ileocolonic Anastomosis: Results from a Prospective Single-centre Study. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:212-220.
146. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006956.
147. Wenckert A, Kristensen M, Eklund AE, Barany F, Jarnum S, Worning H, et al. The longterm prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in primarily resected patients with Crohn's disease: A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol*. 1978; 13:161-7.
148. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bectel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979; 77:847-69.
149. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: A multicenter trial. *Digestion*. 1989; 42:224-32.
150. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*. 2000; 118:264-273.
151. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther*. 1994; 8:35-43.

152. Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, De Franchis R, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology*. 1995; 108:345-349.
153. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995; 109:404-413.
154. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997; 113:1465-1473.
155. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double - blind, placebo - controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:17-24.
156. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995; 108:1617-1621.
157. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004; 127 :723 – 9.
158. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 127:730-740.

159. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, Rutgeerts P. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008; 135:1123–9.
160. Herfarth H , Tjaden C, Lukas M, Obermeier F, Dilger K, Müller R, et al. Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55:1525–6.
161. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine for the Prevention of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:2089-96.
162. Mañosa M, Cabré E, Bernal I, Esteve M, Garcia-Planella E, Ricart E, et al. Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:1889-1895.
163. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015; 385:1406-1417.
164. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. PREVENT Study Group. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology*. 2016; 150:1568–1578.
165. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients—a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42:867–879.

166. antes 173 López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU randomised trial. *J Crohn's Colitis*. 2017; 11:1293-1301.
167. Beelen EMJ et al. Risk prediction and comparative efficacy of anti-TNF vs Thiopurines, for preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: A pooled analysis of 6 trial. *Hepato* 2022 Dec; 20 (12): 2741-2752
168. Cañete F, et al. Adalimumab or Infliximab for Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results from the ENEIDA Registry. *Inflam Bowel Dis*. 2019 Oct 18;25(11):1862-1870.
169. Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, Falck-Ytter Y, Singh S, Sultan S. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017; 152:271–5.
170. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, D'Haens G, Vermeire S, Archavlis E, et al. Systematic versus Endoscopy-driven Treatment with Azathioprine to Prevent Postoperative Ileal Crohn's Disease Recurrence. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 617-624.
171. Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9:55-66.
172. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc*. 2007;66:533-40.
173. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys?. *Gut*. 2006; 55:426-31.



174. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, Tremaine W, McKenzie M, Wolff BG, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1547-56.
175. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:118-26.
176. Garcia-Planella E, Mañosa M, Cabré E, Marín L, Gordillo J, Zabana Y, et al. Fecal Calprotectin Levels Are Closely Correlated with the Absence of Relevant Mucosal Lesions in Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:2879-2885
177. Gisbert J., McNicholl A.. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):56-66.
178. Konikoff M., Denson L.. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2006 Jun;12(6):524-34.
179. Roseth A., Schmidt P., Fagerhol M.. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34: 50-54.
180. Joishy M., Davies I., Ahmed M., Wassel J., Davies K., Sayers A., et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 48-54.
181. Sutherland A., Geary R., Frizelle F.. Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:1283-1291.

182. Malickova, I. Janatkova, M. Bortlik, V. Komarek, M. Lukas. Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2008; 57: 147-153.
183. Lobaton T, Rodriguez-Moranta F, Lopez-Garcia A, Sanchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1034-1042.
184. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr; 51(4):825-31.
185. Lobatón T, Lopez-Garcia A, Rodriguez-Moranta F, et al. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7: e641–e651
186. Bello C, Roseth A, Guardiola J, Reenaers C, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017 Sep;49(9):991-996
187. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:865-72.
188. Wright EK, Kamm MA, de Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148:938-47.
189. Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R, et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease:

systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018; 11:1756284818785571.

190. Lasson A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydström B, et al. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease. A comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis.* 2014;8:789-95.

191. Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: what is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1072-6.

192. Yung DE, Har-Noy O, Tham YS, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, et al. Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 24:93-100.

193. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol.* 2008; 18:2512-21.

194. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:125-45.

195. Lopez Morante AJ, et al. The usefulness of reactive C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 1993;83:5-9.

196. Veyre F, Boschetti G, Meunier C, Cuerq C, Gay C, Charlois AL, Duclaux-Loras R, et al. Low levels of Fecal Calprotectin 3 months after surgery predict subsequent

endoscopic postoperative remission in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2021 Dec;66(12):4429-4435.

197. Primas C, Hopf G, Reinisch S, Baumann L, Novacek G, Reinisch W, Vogelsang H. Role of fecal calprotectin in predicting endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Oct;56(10):1169-1174.

198. Boube M., Laharie D., Nancey S., et al. Variation of faecal calprotectin level within the first three months after bowel resection is predictive of endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2020 Jul;52(7):740-744.

199. Hamilton AL, De Cruz P, Wright EK, Dervieux T, Jain A, Kamm MA. Non-invasive Serological Monitoring for Crohn's Disease Postoperative Recurrence. *J Crohns Colitis.* 2022 Dec 5;16(12):1797-1807.

200. Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, Craviotto V, Aratari A, et al. Noninvasive Assessment Postoperative Disease Recurrence in Crohn's Disease: A Multicenter, prospective Cohort Study on Behalf of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 22 Dic 12;S1542-3565(22)01131-4.

201. Rivière P, Vermeire S, Irlès-Depe M, Van Assche G, Rutgeerts P, Denost Q, et al. Rates of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease and Effects of Immunosuppressive and Biologic Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:713-720.

202. Pouillon L, Remen T, Amicone C, Louis E, Maes S, Reenaers C, Germain A, Baumann C, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Risk of Late Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in Patients in Endoscopic Remission After Ileocecal Resection, Over 10 Years at Multiple Centers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;19(6):1218-1225.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.027.

203. Geldof J, Truyens M, Hanssens M, Holvoet T, Ainara E, Bouillon V, et al. Prophylactic versus endoscopy driven treatment of Crohn's postoperative recurrence: a retrospective multicentric European study. *Gastroenterology*. 2022;162(7):S602-S3.