

EDITORIAL

Prevención de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn. ¿Estamos preparados para una estrategia “treat-to-target”?

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica con capacidad para producir una pérdida progresiva de la función intestinal e incapacidad, debido, entre otros motivos, a la necesidad de tratamiento quirúrgico en un elevado porcentaje de pacientes (1).

En la EC la cirugía no es curativa y la recurrencia post-quirúrgica (RPQ) es un acontecimiento frecuente. En ausencia de tratamiento, el 65-90% de los pacientes presentan recurrencia endoscópica durante el primer año tras la intervención, y a los 3 años se aprecia en el 80-100%; la recurrencia clínica se sitúa en un 20-25% por año y la necesidad de reintervención quirúrgica en un 20% a los 5 años (2,3).

La utilidad de la valoración clínica y analítica para el diagnóstico de la recurrencia es limitado y por este motivo la ileocolonoscopia es considerada el patrón oro, ya que permite establecer la aparición de la recurrencia morfológica y su gravedad mediante el índice de Rutgeerts (2), que está relacionada con la evolución clínica a largo plazo (3). Así, la recurrencia clínica a los 5 años en pacientes sin lesiones endoscópicas o con lesiones leves (índice de Rutgeerts i0-i1) es menor del 10%; en pacientes con índice de Rutgeerts i2 del 20-25% y aquellos con lesiones graves (índice i3-i4) es del 50-100% con gran frecuencia de reintervención quirúrgica (2).

Por todo esto se han desarrollado estrategias que intentan prevenir o retrasar la RPQ. Estas estrategias comprenden una estratificación del riesgo, la instauración de un tratamiento médico para prevenir la recurrencia en función del riesgo y la monitorización a fin de valorar la eficacia del tratamiento y modificarlo si no es eficaz (4-6). Son estrategias que se encuadran en el concepto de tratamiento por objetivos terapéuticos (“treat-to-target”) (7).

Entre los factores clínicos asociados a un mayor riesgo de RPQ se encuentran el tabaquismo, antecedentes de cirugía intestinal previa, el comportamiento penetrante, la presencia de enfermedad perianal y la necesidad de practicar una resección extensa del intestino delgado (3).

Los fármacos que han mostrado eficacia en prevenir la RPQ son los 5-aminosalicilatos (3), los antibióticos imidazólicos (8), las tiopurinas (9) y los fármacos anti-TNF infliximab y adalimumab (10). Cada uno de estos tiene sus limitaciones. El efecto de los aminosalicilatos es bajo; los imidazoles se asocian a efectos adversos que impiden su uso a largo plazo; las tiopurinas se asocian a una importante tasa de retirada debido a efectos adversos, con una eficacia moderada; y los fármacos anti-TNF son caros y existe preocupación por su seguridad a largo plazo.

Respecto a la monitorización, como se ha comentado, el patrón oro es la endoscopia, pero es una técnica invasiva y por este motivo se ha estudiado la utilidad de alternativas como la ecografía abdominal, la enterografía por resonancia magnética y la cápsula endoscópica, con resultados satisfactorios (3), pero su capacidad pronóstica no ha sido validada.

Por otro lado, la utilización del índice de Rutgeerts presenta ciertas controversias. En primer lugar fue descrito en pacientes que no recibían tratamiento para la prevención de la recurrencia, por lo que su valor pronóstico en pacientes que ya reciben tratamiento no está estudiado. En segundo lugar se ha descrito que las lesiones i2 confinadas a la anastomosis podrían ser secundarias a cambios isquémicos y tener un pronóstico mejor que las lesiones aftoides o lesiones parcheadas (11). Por último, en el estudio original de Rutgeerts (2), la presencia de lesiones endoscópicas no implicaba el cambio del tratamiento y el impacto de la modificación de este en base a lesiones endoscópicas sobre la evolución de la enfermedad no es bien conocido.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, una de las limitaciones de las estrategias “treat-to-target” que buscan conseguir un control más allá de los síntomas, es que no se ha comprobado su teórico beneficio de modificar el curso natural de la enfermedad (7). Sin embargo, en el caso de la prevención de la RPQ en la EC dos ensayos clínicos (12,13) y un estudio retrospectivo (14) apoyan estas estrategias.

El estudio POCER (12) fue diseñado para valorar la recurrencia endoscópica (índice de Rutgeerts i2-i4) a los 18 meses tras la intervención quirúrgica. Se incluyeron 174 pacientes que se estratificaron en bajo o alto riesgo de recurrencia, estableciendo un tratamiento basal según el riesgo, y se aleatorizaron en un brazo de tratamiento activo (colonoscopia a los 6 meses, según la cual se intensificaba el tratamiento basal) y un brazo de tratamiento estándar (no se realizaba colonoscopia hasta el final del estudio). Los pacientes con recurrencia clínica se retiraban del estudio. Los pacientes en tratamiento activo presentaron una menor tasa de recurrencia endoscópica que en el tratamiento estándar (49% vs. 67%, $p = 0,03$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes retirados por recurrencia sintomática fue similar en ambos grupos (tratamiento activo 11% vs. 17% en tratamiento estándar, $p = 0,23$).

y el porcentaje con recurrencia clínica definido por CDAI > 200 no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (27% en tratamiento activo vs. 40% en tratamiento estándar, $p = 0,08$).

Ferrante y cols. (13) compararon, en pacientes con factores de riesgo de recurrencia, la eficacia del tratamiento sistemático con azatioprina (administrado a todos los pacientes) frente al tratamiento dirigido por los hallazgos endoscópicos a las 26 y 52 semanas, y valoraron la remisión endoscópica (índice de Rutgeerts i0-i1) en la semana 102. El estudio se suspendió prematuramente debido a la baja tasa de reclutamiento (63 pacientes aleatorizados frente a un tamaño muestral calculado de 100 por brazo). En el brazo de tratamiento dirigido por endoscopia, 14 pacientes de 31 (45,1%) iniciaron azatioprina. La tasa de remisión endoscópica fue similar en los dos brazos (50% en el tratamiento sistemático vs. 42% en el tratamiento dirigido por endoscopia, $p = 0,52$). Tampoco se apreciaron diferencias en la tasa de remisión clínica definida por un CDAI < 150 (62% con tratamiento sistemático vs. 55% en tratamiento dirigido, $p = 0,54$). Entre los 46 pacientes que recibieron azatioprina (32 en el brazo de tratamiento sistemático y 14 en el tratamiento dirigido), seis (13%) presentaron efectos adversos.

Baudry y cols. (14) estudiaron retrospectivamente 132 pacientes, estratificados según el riesgo de recurrencia y valoraron la recurrencia clínica en dos grupos de pacientes: los que se les realizaba colonoscopia de control a los 6-12 meses con ajuste de tratamiento según un protocolo preestablecido, frente a los que no se les realizaba colonoscopia de control. Un 25% de los pacientes con manejo guiado por endoscopia presentaron recurrencia clínica, frente al 54% de los pacientes a los que no se realizó colonoscopia de control. Los pacientes controlados endoscópicamente presentaron un mayor tiempo hasta la recurrencia clínica (31 vs. 25 meses) y una menor probabilidad de recurrencia a los 3 y 5 años (21% vs. 31% y 26% vs. 52%, respectivamente, $p = 0,001$).

En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, González-Lama y cols. aportan nuevos datos que refuerzan la importancia del manejo guiado por endoscopia en la prevención de la RPQ en la EC (15). El grupo del Hospital Puerta de Hierro valora retrospectivamente la evolución de 122 pacientes en tratamiento para la prevención de la RPQ a los que se les realiza endoscopia de control y analizan el impacto del manejo guiado por los hallazgos endoscópicos. El 57% de los pacientes presentaban recurrencia endoscópica (índice Rutgeerts i2-i4) y en el 75% se realizó una intensificación del tratamiento. Los pacientes con recurrencia endoscópica a los que se les intensificó el tratamiento presentaron una menor probabilidad de recurrencia clínica a los 5 años que los pacientes en los que no se modificó el tratamiento basal (42% vs. 74%, respectivamente, $p = 0,001$).

Así, con estos datos se confirma la validez del índice de Rutgeerts en pacientes con o sin tratamiento preventivo de la RPQ en la EC. Por otro lado se reafirma la utilidad del manejo ajustado por los hallazgos endoscópicos en este escenario, bien porque disminuye la recurrencia endoscópica (12) y la recurrencia clínica (14,15) o porque permite evitar el tratamiento inmunosupresor en un porcentaje importante de pacientes sin influir negativamente en la evolución (13).

Sin embargo, todavía quedan algunos aspectos de gran interés por resolver. En primer lugar, el manejo guiado por los hallazgos endoscópicos implica una escalada de tratamiento en pacientes asintomáticos, con la consiguiente exposición a riesgo de desarrollo de efectos secundarios y el impacto farmacoeconómico. En segundo lugar, es necesario esperar a los resultados del seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio POCER y del estudio de Ferrante, para confirmar la mejor evolución clínica descrita en los estudios retrospectivos. Finalmente, sería interesante poder conocer si la diferenciación del grado i2 en dos subgrupos con diferente riesgo de recurrencia puede aplicarse al manejo guiado por endoscopia.

Quizás estamos a las puertas de la confirmación de la utilidad de una estrategia “treat-to-target” en la prevención de la RPQ, que podría ser incorporada a las próximas guías clínicas de manejo de la EC.

VH ha recibido una beca de intensificación a través del Proyecto “BIOCAPS” financiado por la Comisión Europea (FP-7-REGPOT 2012-2013-1, Grant agreement no. FP7-316265).

Vicent Hernández Ramírez

Servicio de Aparato Digestivo. Instituto de Investigación Biomédica. Xerencia de Xestión Integrada. Vigo

BIBLIOGRAFÍA

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22. DOI: 10.1002/ibd.21506
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63. DOI: S0016508590003596 [pii]
3. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:63-101. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009
4. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:758-77. DOI: 10.1002/ibd.21825
5. Schwartz M, Regueiro M. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: An update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:95-100. DOI: 10.1007/s11894-010-0152-x

6. Sorrentino D. State-of-the-art medical prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:413-22. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.69
7. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis. European Crohn's and Colitis Organisation* 2014;8:927-35. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.02.021
8. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90121-3
9. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, 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. DOI: 10.1038/ajg.2009.301
10. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, et al. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: A meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015;47:191-6. DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.005
11. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, 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;14:508-13. DOI: 10.1002/ibd.20359
12. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5
13. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, et al. Systematic versus endoscopy-driven treatment with azathioprine to prevent postoperative ileal Crohn's disease recurrence. *J Crohn's Colitis* 2015;9:617-24. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv076.
14. Baudry C, Pariente B, Lourenço N, et al. Tailored treatment according to early post-surgery colonoscopy reduces clinical recurrence in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis* 2014;887-92. DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.005
15. González-Lama Y, Blázquez I, Suárez CJ, Oliva B, Matallana V, Calvo M, et al. Impact of endoscopic monitoring in postoperative Crohn's disease patients already receiving pharmacological prevention of recurrence. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:586-90. DOI: 10.17235/reed.2015.3836/2015