

Original

Factores que afectan a la recurrencia postoperatoria de la enfermedad de Crohn. Nuevas controversias a través de la experiencia de un centro

Marta Seoane Vigo ^{a,*}, Jorge Pérez Grobas ^b, María Berdeal Díaz ^b, María Carral Freire ^b, Alberto Bouzón Alejandro ^b, Alba Gómez Dovigo ^b, Marlén Alvite Canosa ^a, Leticia Alonso Fernández ^a y Sonia Pértiga Díaz ^c

^a Cirugía General y Aparato Digestivo, Departamento de Cirugía General, Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo, Lugo, España ^b Cirugía General y Aparato Digestivo, Departamento de Cirugía General A del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^b Cirugía General y Aparato Digestivo, Departamento de Cirugía General A del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Unidad de Epidemiología clínica y Estadística del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de agosto de 2010

Aceptado el 30 de enero de 2011

On-line el 23 de marzo de 2011

Palabras clave:

Enfermedad de Crohn

Recurrencia postoperatoria

Factores de riesgo

Tratamiento quirúrgico

RESUMEN

Introducción: Muchos pacientes con enfermedad de Crohn presentan recurrencias frecuentes mientras otros mantienen períodos prolongados de remisión después de la cirugía. Determinar los factores de riesgo de recidiva puede ser útil para identificar pacientes de alto riesgo y poder adoptar estrategias adecuadas durante el acto quirúrgico y en la elección del tratamiento médico postoperatorio.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 78 pacientes con enfermedad de Crohn ileocólica sometidos a una primera cirugía resectiva durante el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2005; posteriormente se han estudiado los factores de riesgo de recurrencia endoscópica, radiológica y quirúrgica hasta mayo de 2009.

Resultados: 41 pacientes (52,6%) tuvieron recurrencia; siendo en 17 pacientes (21,8%) endoscópica, en 12 (15,4%) radiológica y en 12 (15,4%) quirúrgica. El tiempo medio de la primera recurrencia es de 70,24 meses. El no realizar anastomosis durante la cirugía resectiva parece tener más relación con la existencia de recidiva (77,7% vs 48,2%). Aunque solo la existencia de complicaciones postoperatorias ($p = 0,018$) tiene relación significativa con la existencia de recurrencia (68,4% vs 47,4%) así como la necesidad de transfusión en el periodo postoperatorio inmediato (67,8% vs 42,8%).

Conclusiones: La transfusión de hemoderivados es un factor de riesgo para la recurrencia postoperatoria de la enfermedad de Crohn. Pero solo las complicaciones postoperatorias se muestran como factor de riesgo independiente en el análisis multivariable. Una técnica quirúrgica adecuada y segura es un factor perioperatorio muy importante en el que podemos influir para disminuir esta recidiva.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta_seo@hotmail.com (M. Seoane Vigo).

0009-739X/\$ – see front matter © 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:[10.1016/j.ciresp.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.01.012)

Factors affecting the postoperative recurrence of Crohn's disease. New controversies with one centre's experience

ABSTRACT

Keywords:

Crohn's disease
Postoperative recurrence
Risk factors
Surgical treatment

Introduction: Many patients with Crohn's disease have frequent recurrences, while others have long periods of remission after surgery. Determination of the risk factors of recurrence would be useful in identifying these high risk patients and to adopt suitable strategies during the surgical act and in the choice of post-surgical medical treatment.

Material and methods: A retrospective study was conducted on 78 patients with ileocolic Crohn's disease subjected to a first surgical resection, during the period from January 2000 to December 2005. The risk factors for endoscopic, radiological and surgical were subsequently analysed up to May 2009.

Results: A total of 41 patients (52.6%) had recurrences, being endoscopic in 17 (21.8%) of patients, radiological in 12 (15.4%) and surgical in 12 (15.4%). The mean time to first recurrence was 70.24 months. Recurrence was associated more to not performing anastomosis (77.7% vs. 48.2%) during surgical resection. Although only the existence of postoperative complications ($P = .018$) was significantly associated with (68.4% vs. 47.4%), as well as with the need for transfusion in the immediate post-operative period (67.8% vs. 42.8%).

Conclusions: Transfusion of blood products is a risk factor for postoperative recurrence of Crohn's disease. But only postoperative complications are shown as an independent risk factor in the multivariate analysis. An adequate and safe surgical technique is a very important perioperative factor over which we have the influence to decrease these recurrences.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal que en nuestra área sanitaria presentó una incidencia de 13 casos por 100.000 habitantes en el año 2009. A pesar de realizarse una terapia médica y quirúrgica combinada esta enfermedad se caracteriza por un curso clínico impredecible y un alto índice de recurrencia. Cerca del 80% de los pacientes requiere cirugía durante su vida¹ presentando una recurrencia clínica postoperatoria de entre un 17 y un 55% a los 5 años y entre el 72 y el 73% a los 20 años. La recurrencia que requiere a su vez intervención está entre el 11 y el 32% a los 5 años, y del 20 al 44% a los 10 años^{2,3} alcanzando aproximadamente el 50% a los 20 años de la cirugía. Recientes datos de seguimiento endoscópico evidencian una recurrencia del 70 al 90% de los casos a un año de la operación⁴ y a su vez relacionan esta con el desarrollo de complicaciones y la necesidad de reoperaciones. Por lo que en los últimos estudios se está recomendando una evaluación endoscópica a los 6-12 meses (m) de la cirugía⁵.

Muchos factores pronósticos han sido investigados y de todos ellos solo fumar^{6,7}, la enfermedad ileocólica⁸⁻¹⁰ y la extensión de la enfermedad^{7,10} son convenientemente asociados a un riesgo incrementado de recurrencia. En función del tipo de intervención, la tasa de recurrencia es mayor después de una resección con anastomosis ileocólica que después de una resección con ileostomía^{11,12}.

El objetivo de este trabajo es clarificar los factores de riesgo de recurrencia postoperatoria en nuestros pacientes, que han sido tratados independientemente de cualquier ensayo clínico farmacológico.

Material y métodos

Pacientes y diseño del estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo de todos aquellos pacientes con enfermedad de Crohn ileocólica que han sido sometidos a una primera cirugía resectiva por enfermedad de Crohn durante el periodo de enero de 2000 a diciembre del 2005 en el Servicio de Cirugía General A y B del Complejo Hospitalario A Coruña (CHUAC). Posteriormente se ha realizado un seguimiento de la recurrencia endoscópica, radiológica y quirúrgica desde enero de 2000 hasta mayo de 2009.

Los criterios de exclusión de este estudio son: enfermedad con localización fuera del ileon terminal o colon, que la cirugía durante el periodo 2000-2005 no haya sido la primera cirugía abdominal causada por la enfermedad, pacientes que presentan mortalidad postoperatoria (durante el periodo de ingreso) y perdidos en el seguimiento. Un total de 84 pacientes con enfermedad ileocólica fueron intervenidos por primera vez durante este periodo, de los cuales 4 fueron perdidos en el seguimiento y otros dos fallecieron, uno por dehiscencia de suturas y el otro por edema agudo de pulmón.

Se han definido tres tipos de recidivas: la radiológica diagnosticada por enema de bario o TC, la endoscópica con hallazgos de úlceras aftosas en zonas no afectadas previamente y las que precisan tratamiento quirúrgico posterior. No se considera recidiva quirúrgica la necesidad de cirugía postoperatoria (en el mismo ingreso) ni la reconstrucción de una ileostomía, pues la cirugía no está causada por la enfermedad sino que es secundaria a complicaciones postoperatorias o al acto quirúrgico previo.

Los síntomas solos no fueron suficientes para establecer el diagnóstico de recurrencia debido a que las alteraciones en el hábito intestinal propias de la cirugía no eran fácilmente distinguibles de los síntomas de un nuevo brote en las historias clínicas de los pacientes. Debe tenerse en cuenta que al tratarse de un estudio observacional las pruebas diagnósticas postcirugía no han sido las mismas para todos los enfermos; si bien esto podría ser causa de diferencias en la tasa de recidiva con relación a otros estudios, las cifras que aquí mostramos son las de nuestros pacientes en el periodo de tiempo indicado.

Análisis estadístico

Un total de 78 pacientes con 6,7 años de seguimiento medio fueron considerados en el análisis estadístico. Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables mediante el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows.

Las proporciones acumuladas de recurrencia y periodo libre de enfermedad fueron calculadas mediante curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en toda la población a estudio y para cada una de las 21 variables estudiadas. Los pacientes fueron considerados en periodo libre de enfermedad desde la cirugía hasta el diagnóstico de recidiva y en caso de que no existiese recurrencia hasta la fecha de la recogida de datos (mayo 2009).

En el análisis univariable la hipótesis nula o igualdad de distribuciones de supervivencia libre de enfermedad o recurrencia acumulada (1-supervivencia libre de enfermedad) fue testada de acuerdo con el test de Long Rank para cada una de las variables. Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Para identificar los factores pronósticos independientes se realiza un análisis multivariable incluyendo las variables que en análisis estadístico univariable son significativas ($p < 0,05$) y aquellas que se acercan a la significación ($p < 0,2$). Se calcula el riesgo según el modelo de regresión de Cox. Posteriormente se realiza otro análisis donde se incluyen las variables que han sido convenientemente asociadas en la literatura con la recidiva postquirúrgica: fumar, curso y tiempo de evolución de la enfermedad previo a la cirugía.

Resultados

Un total de 78 pacientes fueron incluidos en la revisión, durante un seguimiento máximo de 8 años y tres meses, y mínimo de 3 años y tres meses después de la cirugía inicial. En 40 pacientes (52,6%) evidenciamos recurrencia; en 17 pacientes (21,8%) endoscópica, en 12 (15,4%) radiológica y en 12 (15,4%) quirúrgica. Al tratarse de un estudio retrospectivo tanto las cifras de recidiva endoscópica como radiológica probablemente estén disminuidas al no realizarse las pruebas radiológicas y endoscópicas dentro de un protocolo sistemático. El seguimiento medio después de la cirugía fue de 6,7 años (rango 5,0-8,5 años).

En la figura 1 se muestra la proporción acumulada de recurrencia a los 12, 24, 36 meses, 5 y 8 años después de la cirugía. La causa más frecuente de recidiva quirúrgica fue por obstrucción intestinal (41,7%) que en todos los casos fue

Tabla 1 – Causas de recidiva quirúrgica postoperatoria de la enfermedad de Crohn

| Causa | N | % | T postcirugía |
|------------------------|----|------|-----------------------|
| Obstrucción intestinal | 5 | 41,7 | 15, 33, 38, 68 y 70 m |
| Absceso intraabdominal | 2 | 16,7 | 54 y 57 m |
| Perforación ileal | 2 | 16,7 | 25 y 37 m |
| HDB | 1 | 8,3 | 46 m |
| Fístula estercorácea | 1 | 8,3 | 45 m |
| Brote severo | 1 | 8,3 | 48 m |
| Total | 14 | 100 | |

m: meses

después de un año de la cirugía y coincidió con el lugar de la anastomosis previa. En cuatro pacientes se evidenció recidiva de la enfermedad y en el otro una probable reacción gigantocelular a cuerpo extraño relacionado con el material de sutura, por lo que se consideran estas como secundarias a recidiva y no a complicaciones técnicas de la anastomosis. En la tabla 1 podemos observar el resto de las causas de recidiva quirúrgica.

La edad media al diagnóstico de la E. de Crohn es de 33,28 años (rango 12-75 años). La edad media en la que se practicó la cirugía es de 38,3 años (rango 13-75). El tiempo medio de evolución de la enfermedad previo a la cirugía es de 5,15 +/- 6,5 años con un rango de 0 a 27 años. El resto de las características epidemiológicas de todas las variables estudiadas están expuestas en la tabla 2.

El tiempo medio de la primera recidiva fue de 70,2 meses (IC 95%: 61,3-79,1). De los 12 pacientes que presentaron una recidiva quirúrgica en cuatro de ellos (5,5% del total) se presentó una segunda recidiva; siendo en tres de ellos endoscópica y en el otro una segunda recidiva quirúrgica consistente en un absceso intraabdominal secundario a una nueva recidiva de la enfermedad. En la tabla 3 se muestra un

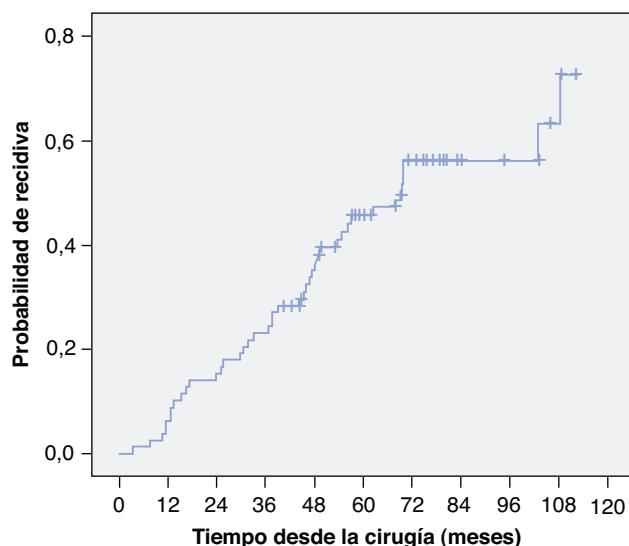


Figura 1 – Muestra la proporción acumulada de recurrencia a los 12, 24, 36 meses, 5 y 8 años después de la cirugía. Como podemos observar el porcentaje acumulado de recurrencia al año, dos años, 3 años, 5 años y 8 años es del 6,4, 15,4, 23,1, 45,5 y 56% respectivamente.

Tabla 2 – Probabilidad de recidiva postoperatoria en función de todas las variables estudiadas

| Variable | N | Recidiva | No recidiva | Media ^e | Mediana ^f | P |
|--------------------------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------|----------------------|-------|
| <i>Años de evolución^a</i> | | | | | | 0,257 |
| <3 | 37(47,4%) | 23 (62,2%) | 14 (37,8%) | 64,38 | 56,95 | |
| < o igual 3 | 41(52,6%) | 18 (43,9%) | 23 (56,1%) | 75,39 | 102,95 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Edad^b</i> | | | | | | 0,601 |
| <21 | 21(26,9%) | 17 (66%) | 7 (33,3%) | 66,28 | 67,93 | |
| 21-44 | 39(57,7%) | 18 (46,2%) | 21 (53,8%) | 75,045 | 102,95 | |
| >44 | 18(25,6%) | 9 (50,0%) | 9 (50,0%) | 65,95 | 56,95 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Edad cirugía^c</i> | | | | | | 0,401 |
| <26 | 19(24,4%) | 14 (73,7%) | 5 (26,3%) | 63,12 | 53,64 | |
| 26-50 | 40(51,2%) | 18 (45,0%) | 22 (55,0%) | 74,9 | 102,95 | |
| >50 | 19(24,4%) | 9 (47,4%) | 10 (52,6%) | 69,98 | | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Sexo</i> | | | | | | 0,373 |
| Hombre | 44(56,4%) | 25 (56,81%) | 19(43,18%) | 66,85 | 56,19 | |
| Mujer | 34(43,6%) | 16 (47,05%) | 18(52,94%) | 74,17 | 69,54 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Hábito^d</i> | | | | | | 0,386 |
| Fumador | 18(23,1%) | 9 (50%) | 9(50%) | 67,92 | 67,93 | |
| No fumador | 40(60,6%) | 23(57,5%) | 17(42,5%) | 63,36 | 56,95 | |
| Exfumador | 13(16,3%) | 5(38,4%) | 8(65,1%) | 83,91 | 102,95 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Curso</i> | | | | | | 0,993 |
| Perforante | 45(57,7%) | 25(55%) | 20(44%) | 69,91 | 69,54 | |
| No perforante | 33(42,3%) | 16(48,5%) | 7(51,5%) | 69,92 | 102,95 | |
| <i>Leucocitosis</i> | | | | | | 0,191 |
| < 9.000 | 29(37,2%) | 13(44,8%) | 16(55,2%) | 76,13 | 102,95 | |
| >= 9.000 | 49(62,8%) | 28(57,5%) | 21(42,9%) | 65,88 | 56,2 | |
| <i>Tiempo</i> | | | | | | 0,512 |
| Urgente | 35(44,9%) | 19(54,28%) | 16(45,7%) | 66,6 | 69,54 | |
| No urgente | 43(55,1%) | 22(51,16%) | 21(48,8%) | 71,6 | 69,8 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Anastomosis</i> | | | | | | 0,24 |
| Sí | 69(88,5%) | 34(42,27%) | 35(50,7%) | 66,6 | 69,8 | |
| No | 9(11,5%) | 7(77,7%) | 2(22,2%) | 61,6 | 53,64 | |
| <i>Tipo</i> | | | | | | 0,159 |
| Term-term | 7(9%) | 3(42,86%) | 4(57,1%) | 83,97 | 108,36 | |
| Term-lat | 39(50%) | 17(43,59%) | 22(56,4%) | 77,54 | 102,95 | |
| Lat-lat | 22(28%) | 14(63,64%) | 8(36,4%) | 55,23 | 46,69 | |
| <i>Sutura</i> | | | | | | 0,815 |
| Manual | 25(32,1%) | 13(52%) | 12(8%) | 68,75 | 69,8 | |
| Mecánica | 43(55,1%) | 21(48,84%) | 22(51,2%) | 73,81 | 102,95 | |
| <i>Complicaciones</i> | | | | | | 0,018 |
| Sí | 19(15,4%) | 13(68,42%) | 6(31,6%) | 58,59 | 46,69 | |
| No | 59(84,6%) | 28(27,46%) | 31(52,5%) | 75,85 | 102,95 | |
| Global | 78 | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) | 70,22 | 69,54 | |
| <i>Granuloma</i> | | | | | | 0,06 |
| Sí | 21(26,9%) | 15(71,4%) | 6(28,6%) | 56,62 | 47,31 | |
| No | 55(70,5%) | 30(54,5%) | 36(54,5%) | 75,38 | 69,9 | |
| <i>Reconstrucción</i> | | | | | | 0,997 |
| Sí | 17(21,8%) | 9(52,94%) | 8(47,1%) | 58,91 | 69,54 | |
| No | 59(77,2%) | 32(54,3%) | 27(45,8%) | 69,07 | 62,62 | |
| <i>Transfusión</i> | | | | | | 0,018 |
| Sí | 28(35,9%) | 19(67,86%) | 9(32,1%) | 57,1 | 46,69 | |
| No | 49(64,1%) | 21(42,86%) | 28(57,1%) | 78,64 | 102,95 | |

Tabla 2 (Continuación)

| Variable | N | Recidiva | No recidiva | Media ^e | Mediana ^f | P |
|------------------|-----------|------------|-------------|--------------------|----------------------|-------|
| Tratamiento | | | | | | 0,145 |
| Sí | 66(84,6%) | 38(57,57%) | 28(42,4%) | 66,8 | 59,95 | |
| No | 10(12,8%) | 3(30%) | 7(70%) | 83,5 | | |
| 5-ASA | | | | | | |
| Sí | 63(80,8%) | 37(58,73%) | 26(41,31%) | 66,91 | 56,95 | |
| No | 12(19,2%) | 3(25%) | 9(75%) | 84,44 | | |
| Corticosteroides | | | | | | |
| Sí | 28(35,9%) | 17(60,71%) | 11(39,9%) | 63,36 | 54,78 | |
| No | 48(64,1%) | 24(50%) | 24(50%) | 71,83 | 69,8 | |
| Inmunosupresor | | | | | | |
| Sí | 6(7,7%) | 4(66,66%) | 2(33%) | 39,62 | 31,67 | |
| No | 70(92,3%) | 37(52,85%) | 33(47,1%) | 70,44 | 69,5 | |
| Infliximab | | | | | | |
| Sí | 0 | 0 | 0 | | | |
| No | 70 | 41(58,57%) | 29(41,4%) | 66,4 | 56,95 | |

^a Para el punto de corte de años de evolución se toma como referencia la mediana que corresponde a 3 años.

^b Para el punto de corte de edad al diagnóstico se toma como referencia los percentiles 25 y 75, que corresponden a 21 y 44 años.

^c Para el punto de corte de edad de la cirugía se toman como referencia los percentiles 25 y 75, que corresponden a 26 y 50 años.

^d Se consideran exfumadores a los pacientes que han dejado de fumar al menos un año antes de la cirugía, no fumadores a los que no han fumado nunca y fumadores activos los que han fumado en los últimos 12 meses antes de la cirugía.

^{e,f} La media y la mediana reflejadas son la media y la mediana del tiempo de supervivencia libre de recidiva en función de las diferentes variables estudiadas.

resumen de las probabilidades acumuladas de recurrencia a diferentes fechas en función de las diferentes variables.

En la tabla 2 se muestran también las probabilidades de recidiva en función de las diferentes variables estudiadas. Vemos que existe una cierta tendencia a mayor recidiva postoperatoria en el grupo de pacientes cuya edad al diagnóstico es menor de 21, pero que no se confirma calculando la p según el Long Rank (p = 0,601).

En los pacientes con tiempo de evolución menor a 3 años el intervalo libre de enfermedad medio se sitúa en 64,38 meses (IC 95%: 51,6-77,1) y cuando es mayor o igual a 3 años es de 75,4 meses (IC 95%: 63,6-79,1). Los pacientes menores de 26 años en el momento de la cirugía constituyen el grupo con más tendencia a tener una recidiva postoperatoria.

El hecho de que el curso de la enfermedad sea perforante o no perforante no parece tener una relación estadísticamente significativa (p = 0,993). Por otro lado sí que está próxima a la significación (p = 0,191) que la leucocitosis tenga relación con la aparición de recidiva. Al contrario de lo evidenciado en la literatura en nuestra serie el no realizar anastomosis durante la cirugía resectiva parece tener más relación con la existencia de recidiva (77,7% vs 42,3%), aunque no es estadísticamente significativo debido al pequeño número de casos en el grupo de no anastomosis. En cuanto al tipo de anastomosis existe una mayor tendencia a la recidiva en la anastomosis látero-lateral, que tampoco es confirmado por el análisis univariable (p = 0,159).

Existe una relación significativa entre la existencia de complicaciones postoperatorias y la probabilidad de recidiva de la enfermedad (68,4% vs 47,5%; con una p = 0,018) como se puede apreciar en la figura 2. Estas complicaciones son: el absceso sin evidenciarse fistula, el sangrado, la fistula anastomótica, la dehiscencia de suturas, la obstrucción y el ileo prolongado. Como podemos observar en la tabla 4 el tipo

de complicación que más se relaciona con la existencia de recidiva postoperatoria es el absceso, el ileo prolongado y la obstrucción intestinal.

La posibilidad de que pacientes que presenten en la pieza quirúrgica un granuloma tengan una recidiva quirúrgica es mayor que en los que no se observe granuloma (71,3% vs 54,5%), aunque no de forma significativa. La reconstrucción postoperatoria tanto de las ostomías que se realizaron durante la cirugía inicial como de las que se realizaron durante las siguientes cirugías no parecen influir en la aparición postoperatoria de enfermedad.

En el análisis univariable solo la existencia de complicaciones postoperatorias (p = 0,018) tiene relación significativa con la existencia de recidiva (68,4% vs 47,5%), así como la necesidad de transfusión en el periodo perioperatorio (67,9% vs 42,9%).

El análisis multivariable se realiza con aquellas variables con un valor significativo de p: transfusión y complicaciones postoperatorias, y añadiendo posteriormente aquellas variables que han quedado cerca de la significación con una p < 0,2: tipo de anastomosis (p = 0,159), existencia de granuloma (p = 0,06) y el tratamiento médico (p = 0,145). En el análisis multivariable se observa que pierde significación la transfusión (p = 0,633) y continúan siendo estadísticamente significativas las complicaciones postoperatorias (p = 0,039). No llega a ser significativa aunque queda muy próxima a la significación la existencia de granuloma en la pieza (p = 0,076).

En un análisis posterior incluimos las variables consumo de tabaco preoperatorio, tiempo de evolución de la enfermedad y curso para descartar que estas variables estén relacionadas con la existencia de complicaciones y actúen como factor de confusión. Observamos que ni el curso ni el tiempo de evolución hacen que pierdan significación las complicaciones postoperatorias como factor de riesgo independiente; al

Tabla 3 – Probabilidad de recurrencia a diferentes intervalos de tiempo en función de las diferentes variables

| Variable | N | 6 m | 12 m | 24 m | 36 m | 60 m | 90 m |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>Edad al dx</i> | | | | | | | |
| < 21 años | 21 | 0 | 0 | 0 | 0,238 | 0,492 | 0,661 |
| 21-24 | 39 | 0 | 0,510 | 0,128 | 0,205 | 0,430 | 0,430 |
| <24 años | 18 | 0,060 | 0,167 | 0,278 | 0,333 | 0,550 | 0,550 |
| <i>Años evolución</i> | | | | | | | |
| < 3 años | 37 | 0 | 0,108 | 0,216 | 0,243 | 0,507 | 0,655 |
| > = 3 años | 41 | 0,040 | 0,073 | 0,098 | 0,220 | 0,405 | 0,405 |
| <i>Edad a la cirugía</i> | | | | | | | |
| <26 años | 19 | 0 | 0 | 0,105 | 0,158 | 0,526 | 0,704 |
| 26-50 años | 40 | 0 | 0,050 | 0,150 | 0,250 | 0,397 | 0,484 |
| >50 años | 19 | 0,053 | 0,158 | 0,211 | 0,263 | 0,498 | 0,498 |
| <i>Sexo</i> | | | | | | | |
| Hombre | 44 | 0 | 0,045 | 0,182 | 0,295 | 0,518 | 0,558 |
| Mujer | 34 | 0,02 | 0,088 | 0,118 | 0,147 | 0,375 | 0,561 |
| <i>Fumador</i> | | | | | | | |
| Sí | 18 | 0 | 0 | 0,056 | 0,167 | 0,342 | 0,671 |
| No | 40 | 0,025 | 0,125 | 0,250 | 0,300 | 0,527 | 0,60 |
| Exfumador | 13 | 0 | 0 | 0,077 | 0,154 | 0,316 | 0,316 |
| <i>Curso</i> | | | | | | | |
| Peforante | 45 | 0 | 0,067 | 0,133 | 0,178 | 0,432 | 0,602 |
| No perforante | 33 | 0,030 | 0,061 | 0,182 | 0,303 | 0,491 | 0,419 |
| <i>Leucocitos</i> | | | | | | | |
| < 9 000 | 29 | 0,034 | 0,103 | 0,103 | 0,172 | 0,317 | 0,471 |
| <= 9.000 | 49 | 0 | 0,041 | 0,184 | 0,265 | 0,543 | 0,612 |
| <i>Tiempo de la cirugía</i> | | | | | | | |
| Urgente | 35 | 0 | 0,086 | 0,143 | 0,229 | 0,484 | 0,632 |
| Programada | 43 | 0,023 | 0,047 | 0,163 | 0,233 | 0,428 | 0,522 |
| <i>Anastomosis</i> | | | | | | | |
| Sí | 69 | 0,014 | 0,072 | 0,174 | 0,261 | 0,434 | 0,504 |
| No | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,619 | 1 |
| <i>Tipo anastomosis</i> | | | | | | | |
| Term-term | 7 | 0 | 0 | 0,143 | 0,143 | 0,286 | 0,286 |
| Term-lat | 39 | 0,026 | 0,077 | 0,103 | 0,154 | 0,370 | 0,440 |
| Lat-lat | 22 | 0 | 0,091 | 0,273 | 0,409 | 0,550 | 0,775 |
| <i>Sutura</i> | | | | | | | |
| Manual | 25 | 0 | 0,080 | 0,240 | 0,320 | 0,454 | 0,575 |
| Mecánica | 43 | 0 | 0,047 | 0,116 | 0,209 | 0,406 | 0,474 |
| <i>Complicaciones</i> | | | | | | | |
| Sí | 19 | 0,053 | 0,158 | 0,263 | 0,316 | 0,684 | 0,789 |
| No | 59 | 0 | 0,034 | 0,119 | 0,203 | 0,386 | 0,491 |
| <i>Tipo complicaciones</i> | | | | | | | |
| Fístula | 4 | 0 | 0 | 0 | 0,500 | 1 | 1 |
| Absceso | 2 | 0 | 0 | 0 | 0,250 | 0,750 | 0,750 |
| Dehiscencia | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Obsrucción | 2 | 0 | 0 | 0 | 0,500 | 1 | 1 |
| Sangrado | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,500 | 1 |
| <i>Granuloma</i> | | | | | | | |
| Sí | 21 | 0,048 | 0,095 | 0,238 | 0,333 | 0,639 | 0,690 |
| No | 55 | 0 | 0,018 | 0,127 | 0,200 | 0,383 | 0,515 |
| <i>Reconstrucción</i> | | | | | | | |
| Sí | 17 | 0 | 0 | 0,059 | 0,118 | 0,382 | 0,743 |
| No | 59 | 0,017 | 0,085 | 0,169 | 0,271 | 0,492 | 0,542 |
| <i>Transfusión</i> | | | | | | | |
| Sí | 28 | 0,036 | 0,071 | 0,179 | 0,250 | 0,627 | 0,734 |
| No | 49 | 0 | 0,061 | 0,122 | 0,204 | 0,344 | 0,447 |

Tabla 3 (Continuación)

| Variable | N | 6 m | 12 m | 24 m | 36 m | 60 m | 90 m |
|-------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Tratamiento | | | | | | | |
| Sí | 66 | 0,015 | 0,061 | 0,167 | 0,258 | 0,503 | 0,599 |
| No | 10 | 0 | 0,100 | 0,100 | 0,100 | 0,229 | 0,403 |

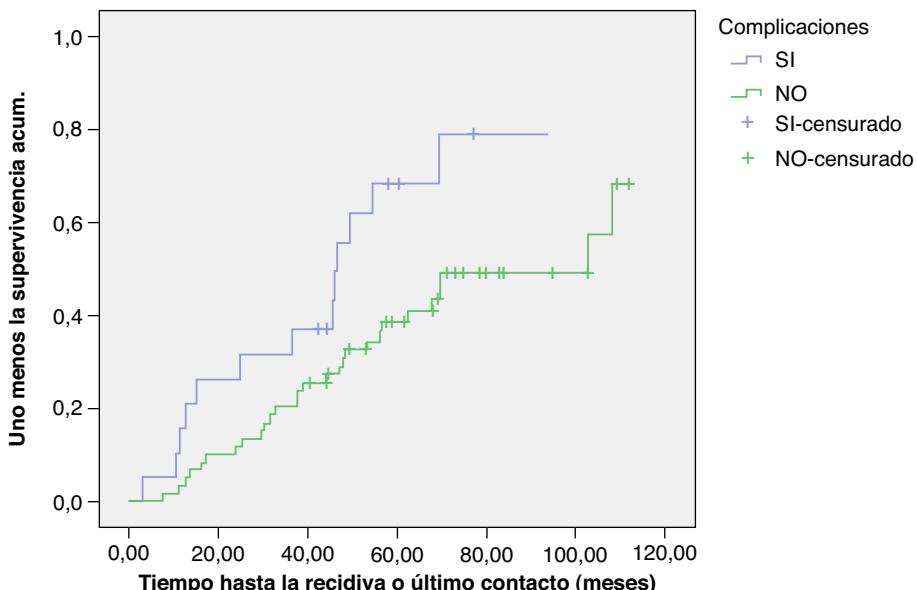


Figura 2 - Es la gráfica de aparición de recidiva de la enfermedad de Crohn, donde vemos un mayor porcentaje de recidiva en aquellos pacientes que tuvieron complicaciones postoperatorias respecto a aquellos que no las tuvieron.

incluir el ser fumador parece que pierde significación ($p = 0,058$) aunque al no variar el riesgo relativo consideramos que se debe al pequeño tamaño muestral y no a que estas variables estén relacionadas.

Hemos incluido el granuloma en este segundo análisis multivariable porque hemos visto que si no lo incluimos se mantendría como significativa la variable transfusión de hemoderivados en el análisis; por lo tanto evidenciamos que existe una asociación fuerte entre estas dos variables. Para comprobar esto hemos realizado un análisis paralelo mediante tablas de contingencia y calculando la Chi-cuadrado vemos que cuando existen granulomas existe más probabilidad de transfusión ($p = 0,044$); encontrando que si existe

granuloma se transfunden un 52,4% y si no lo hay se trasfunden un 27,8%.

Discusión

Los resultados de este estudio indican que de las variables que pueden influir en la recidiva postoperatoria, solo la existencia de complicaciones postoperatorias y la transfusión de hemoderivados están asociadas significativamente con un incremento del riesgo de recidiva de la enfermedad en los primeros 8 años. En el análisis multivariable se ha confirmado la influencia de las complicaciones postoperatorias en la recidiva

Tabla 4 - Tipo de complicaciones postoperatorias y probabilidades de recidiva en función de cada tipo de complicación

| | N (%) | Recidiva (%) ^a | |
|----------------------|------------|---------------------------|------------|
| Absceso | 6 (7,7%) | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) |
| Fístula | 2 (2,6%) | 1 (50%) | 1 (50%) |
| Dehiscencia | 2 (2,6%) | 0 | 2 (100%) |
| Obstrucción | 2 (2,6%) | 2 (100%) | 0 |
| Íleo prolongado | 3 (3,8%) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
| Sangrado | 4 (5,1%) | 4 (100%) | 0 |
| Total complicaciones | 19 (24,4%) | 13 (68,42%) | 6 (31,6%) |
| No complicaciones | 59 (75,6%) | 28 (27,46%) | 31 (52,5%) |
| Total | 78 (100%) | 41 (52,6%) | 37 (47,4%) |

^a Porcentaje del total de complicaciones.

de esta enfermedad pero ha dejado de tener significación la existencia de una transfusión debido a su asociación con la existencia de granuloma. Excluyendo del análisis esta variable asociada, la transfusión de hemoderivados persiste como factor de riesgo independiente también en el análisis multivariante.

En muchas series se ha estudiado el impacto de la edad en la recurrencia después de la cirugía; pacientes con diagnóstico temprano de la enfermedad tienden a tener mayor recurrencia debido al mayor intervalo de seguimiento. En nuestro estudio, de acuerdo con la mayoría de los estudios previos¹³⁻¹⁹ ni la edad al diagnóstico ni en el momento de la cirugía parecen ser factores predictivos de la recurrencia postoperatoria, aunque sí que existe la tendencia a que sea mayor cuanto más jóvenes se diagnostiquen y se operen estos pacientes.

En el estudio prospectivo de Poggioli et al¹⁷ se ha encontrado una recurrencia aumentada en pacientes con evolución de la enfermedad mayor a 6 años. Sachar et al¹¹ han encontrado ese incremento cuando la duración de la enfermedad es menor a 10 años. En nuestro estudio evidenciamos que la supervivencia libre de recurrencia es menor en aquellos pacientes con un tiempo de evolución menor de 3 años (64,4 vs 75,4 meses). Estos resultados podrían relacionarse con el hecho que un intervalo corto entre el diagnóstico y la cirugía es indicativo de un fenotipo más agresivo. Como consecuencia, creemos de acuerdo a otros autores que no se debería indicar cirugía en pacientes sintomáticos con una corta evolución de la enfermedad debido a su mayor riesgo potencial de recurrencia temprana²⁰.

El sexo femenino ha sido relacionado en solo tres estudios con un mayor riesgo de recidiva. En cambio ha sido puesto en duda por muchos otros^{11,13-15,17,18} en los que al igual que el nuestro la probabilidad de recurrencia ha sido similar en ambos sexos.

El tabaco ha sido ampliamente estudiado en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias, y no solo ha sido asociado a un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn sino que en varios estudios se ha demostrado un riesgo incrementado en la recurrencia postquirúrgica como en el de Cottone et al⁷ y el de Yamamoto et al²¹ donde además se demuestra que el hecho de dejar de fumar reduce este riesgo. Contrariamente a la literatura y a los dos estudios más importantes anteriormente mencionados, encontramos en el grupo de los no fumadores una probabilidad de recurrencia mayor que en los no fumadores o exfumadores (57,5% vs 50% vs 38,4%) y que esta superioridad se iguala al llegar a los 60 meses de seguimiento. Aunque estos datos los extraemos de un estudio retrospectivo en el que solo se estudia el consumo de tabaco pre-cirugía, nos preguntarnos y dejamos abierta a la discusión si el mecanismo fisiopatológico del tabaco pueda influir más en la recidiva precoz de la enfermedad que en la recidiva total postoperatoria.

En cuanto a la indicación de la cirugía, al igual que en otros estudios^{15,17,18}, no se ha encontrado una asociación con un curso perforante o con la necesidad de una cirugía de urgencia. Lo que sí se evidencia en la literatura es una asociación entre el patrón de presentación inicial y el patrón de recurrencia posterior¹⁷ que también hemos objetivado nosotros al recoger el tipo de recurrencia, sobre todo cuando esta era quirúrgica.

El tipo de anastomosis es uno de los temas más importantes en el manejo quirúrgico de la enfermedad de Crohn. El flujo fecal procedente del intestino grueso sobre el nuevo ileon terminal está implicado en la recurrencia anastomótica. Caprilli et al¹⁶ documentan en un estudio multicéntrico un mayor riesgo de recurrencia en anastomosis término-terminales pero no de una forma significativa. En nuestra serie la anastomosis latero-lateral tiene una recurrencia de un 63,6% mientras que en la término-terminal es de 42,9%, que aunque no llega a ser estadísticamente significativa está muy próxima a la significación ($p = 0,159$). También hemos reportado una recurrencia de hasta el 77% cuando no se realiza anastomosis primaria y un 42,27% cuando sí se realiza esa anastomosis; si bien es cierto que el número de pacientes pertenecientes a cada brazo es muy dispar. No se realizó anastomosis primaria en la cirugía inicial en 9 casos; de los cuales 2 no tuvieron recidiva, 4 tuvieron recidiva endoscópica y 3 recidiva quirúrgica. De la recidiva quirúrgica una fue por perforación del muñón ileal dos años después de la primera cirugía presentando a los dos años una nueva recidiva endoscópica; otro caso por obstrucción intestinal secundaria a recidiva de la enfermedad en el ileon terminal remanente un año después de la cirugía inicial; y el último por absceso y fistula estercorácea también causada por una recidiva de la enfermedad de Crohn ileal. Globalmente el índice de recidiva en los pacientes que posteriormente se reconstruyen (52%) respecto a los que no lo hacen (54%) es el mismo.

Un reciente metaanálisis de ocho estudios ha demostrado que la anastomosis latero-lateral está asociada a menos fugas anastomóticas y complicaciones postoperatorias comparado con las anastomosis término-terminales²². Otro estudio retrospectivo²³ también ha reportado una mayor supervivencia libre de enfermedad en la anastomosis latero-lateral manual que en la término-terminal mecánica. En nuestro estudio el tipo de sutura, mecánica o manual, independientemente del tipo de anastomosis tampoco parece influir en la recidiva de la enfermedad.

Hay publicaciones contradictorias en la literatura acerca del impacto de la identificación de un granuloma en la pieza quirúrgica en la recidiva postoperatoria^{18,24,25}. En nuestro análisis cuando se hallan granulomas en la pieza quirúrgica se tiene un riesgo 2,2 veces superior, con una relación muy próxima a la significación (IC 95%:0,92-5,27).

Generalmente se considera que el efecto inmunosupresor de la transfusión de hemoderivados tiene un efecto protector sobre la recidiva de la enfermedad de Crohn²⁶, aunque muchos otros estudios no lo aprecian²⁷. En la presente serie no evidenciamos este efecto protector sino que hemos observamos una asociación estadísticamente significativa entre la transfusión y el aumento de recidiva de la enfermedad ($p = 0,018$). Tanto en este análisis como en un análisis paralelo con tablas de contingencia vemos que existe una relación significativa entre la existencia de granulomas y la necesidad de transfusión. Realmente esta asociación no la hemos evidenciado en la literatura revisada, pensamos que quizás el hecho de tener granulomas pueda condicionar un sangrado oculto con posterior anemización y necesidad de transfusión preoperatoria.

Existen otros factores relacionados con la recurrencia postoperatoria, pero que por sus características no han sido

objeto de este estudio, son los factores genéticos y el tratamiento médico. De las diferentes variaciones genéticas estudiadas, solo el polimorfismo en la proteína NOD2/CARD15 que forma parte de un receptor de membrana para las bacterias gram + y gram - está relacionado con una mayor actividad inmunológica que aumenta la probabilidad de recidiva²⁸⁻³⁰. En cuanto al tratamiento médico, la profilaxis con 5-ASA y antibióticos nitromidazólicos es beneficiosa, así como su combinación con inmunsupresores cuando existe un alto riesgo de recurrencia en el tratamiento de la ileítes severa postoperatoria³¹.

La enfermedad de Crohn ha sido asociada con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y con la necesidad de múltiples anastomosis. Existen pocos trabajos en lo referente a si estas complicaciones aumentan el riesgo de recidiva y solo dos encuentran esa asociación^{32,33}. Aquí vemos que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de recidiva tanto en el análisis univariable como en el multivariable.

Como conclusión la transfusión de hemoderivados es un factor de riesgo para la recurrencia postoperatoria de la enfermedad de Crohn. Pero solo las complicaciones postoperatorias se muestran como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariable. Una posible explicación podría ser que la reacción inflamatoria secundaria que provocan las complicaciones postoperatorias puedan condicionar posteriormente una reacción autoinmune que favorezca la aparición de una recidiva de la enfermedad de Crohn. Si observamos el tipo de complicaciones la mayoría son secundarias a la realización de una anastomosis, por lo que puede que la recidiva anastomótica no se explique solo mediante la teoría del reflujo fecal precoz y sobrecrecimiento bacteriano, sino que esté también favorecida por la existencia de complicaciones.

Por lo tanto consideramos que en un paciente con una enfermedad poco agresiva al que se le realiza una cirugía programada, el hecho de que por cualquier causa desarrolle una complicación postoperatoria, hace que deba tratarse como un paciente de alto riesgo de recidiva y en consecuencia adaptar el tratamiento médico a esta nueva situación postoperatoria.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Olaison G, Sjodahl R, Tagesson C. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut*. 1990;31:325-8.
- Hellberg R, Hultén L, Rosengren C, Ahren C. The recurrence rate after primary excisional surgery for Crohn's disease. *Acta Chir Scand*. 1980;146:435-43.
- Borley NR, Motensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1997;84:1493-502.
- Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy*. 1988;20:260-2.
- Terdiman JP. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:616-20.
- Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110:424-31.
- Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994;106:643-8.
- Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FL. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med*. 1981;304:1586-8.
- Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology*. 1985;88:1826-33.
- Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg*. 1991;78:10-9.
- 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.
- Rutgeerts P, Goboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991;338:771-4.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63.
- Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986;29:495-502.
- Wettergren A, Christiansen J. Risk of recurrence after resection for ileocolonic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:1319-22.
- Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Visscido A. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:335-41.
- Poggiali G, Laureti S, Selleri S, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, et al. Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11:294-8.
- Anseline PF, Włodarczyk J, Murugasu R. Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *Br J Surg*. 1997;84:78-82.
- Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis-how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614-20.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:67-72.
- Yamamoto T, Keighley MR. The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today*. 1999;29:579-80.
- 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;50:1674-87.

23. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:20-5.
24. Glass RE, Baker WN. Role of the granuloma in recurrent Crohn's disease. *Gut.* 1976;176:233-42.
25. Chambers TJ, Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. *Gut.* 1979;20:269-74.
26. Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner IJ. Multiple blood transfusions reduce the recurrence rate of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:749-53.
27. Gooszen HG, Silvis R. Protective effect of blood transfusions on postoperative recurrence of Crohn's disease in parous women. *Neth J Med.* 1994;45:65-71.
28. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect.* 2009;11:912-8.
29. Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Decreased Paneth cell defensin expression in ileal Crohn's disease is independent of inflammation, but linked to the NOD2 1007 fs genotype. *Gut.* 2009;58:882-3.
30. Salucci V, Rimoldi M, Penati C. Monocyte-derived dendritic cells from Crohn patients show differential NOD2/CARD15-dependent immune responses to bacteria. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:812-8.
31. Cunningham MF, Docherty N, Coffey JC, Burke JP, ÓConnell PR. Postsurgical recurrence of ileal Crohn's disease. An update on risk factors and intervention points to a central role for impaired host-microflora homeostasis. *World J Surg.* 2010;34:1615-26.
32. Holzheimer RG, Molloy RG, Wittmann DH. Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg.* 1995;161:129-35.
33. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1053-7.