




Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina

**FACTORES DE RIESGO Y OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA RECURRENCIA  
POSTQUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

**Tesis doctoral para optar al grado de Doctora de:**

*Fiorella Consuelo Cañete Pizarro*

**Directores:** Eugeni Domènech Morral y Míriam Mañosa Círia

**Tutor:** Antoni Bayès Genís

**Universitat Autònoma de Barcelona**

Barcelona, 2022



*A ti, mi compañero de vida, Germán*  
*A los amores de mi vida, mis hijos, Emma y Mateo*  
*A mis cimientos, mis padres*  
*A ti Conchito, mi fortaleza*  
*A mi ángel en el cielo, papá Mario*  
*A mis hermanos*



---

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral nació, con mucha ilusión y entusiasmo de los primeros proyectos que desempeñé como becaria en la unidad de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Por ello, quiero expresar en primer lugar mi especial agradecimiento a uno de mis directores de tesis, Eugeni Domènech, por haber creído en mi y por haberme dado la oportunidad de iniciar mi “carrera de investigadora” bajo su tutela. Desde el momento en que lo conocí, sentí admiración y respeto por su sabiduría y excelencia. Gracias por su capacidad de motivación día a día, por su admirable espíritu de docencia, por su valiosa dedicación a los pacientes, a la actividad clínica y a la investigación. Se que no ha sido fácil llevar a término esta tesis doctoral, pero sin su presión no lo habría conseguido. Siempre estaré agradecida por sus enseñanzas y su apoyo constante en mi proceso de formación profesional. Gracias por no dejarme rendir.

A Míriam Mañosa, también directora de esta tesis doctoral, por ser una clínica excepcional, una persona brillante desde el punto de vista científico, clínico y personal, por su pluripotencialidad. Gracias por el soporte diario, por las enseñanzas clínicas, científicas, de disciplina y constancia, por las vivencias compartidas, por una sonrisa diaria a pesar de las adversidades, por su entereza. Gracias por ser un ejemplo a seguir, por ser una mujer admirable.

A Margalida Calafat, por ser más que una compañera de trabajo, por ser una amiga, por tener la suerte de contar contigo día a día, porque juntas hacemos un gran equipo, porque juntas somos la “*kindergarden*” y con Míriam las “*stem cells*”. No hubiese podido escoger unas mejores compañeras de trabajo, gracias por sus palabras de aliento y motivación, por su eficacia y por tener siempre una frase mágica.

A Laura González, por su espontaneidad, su alegría, su efusividad y su coraje. Por ser la pieza, el pilar que nos faltaba para completar este equipo.

Agradecer también a Eduard Cabré, por sus enseñanzas durante casi 3 años sentándome a su lado, por su ojo clínico, por su inteligencia, por su brillantez, por ser admirable. Ha sido todo un honor haber trabajado a su lado.

Quiero agradecer a todo el servicio de digestivo del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol: Rosa, Vicente, Helena, Ingrid. Especialmente agradecer a Ari Clos, Alba, Juan, Hugo, María y Noe, por ser buenos compañeros de trabajo. Agradecer a los residentes que he tenido desde enero de 2017, junto con ellos he crecido como adjunta.

A todo el equipo de Digestivo del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, por haberme acogido durante 4 años, viniendo desde tan lejos. Por ser el lugar donde repetiría la residencia sin lugar a duda. A Joan Carles Quer, por su especial recibimiento y su apoyo durante toda la residencia. A Margarita Menacho, Belén Ballesté, Carme Abadía, Júlia y Aida por sus enseñanzas, por haber dado lo mejor de sí durante mi período de formación, por ser un equipo increíble. A Michel Papo, por ser mi tutor de residente, por su excelencia, por sus consejos y motivación, especialmente al final de mi residencia. A Silvia Montoliu, Albert Pardo, y todo el equipo de enfermería de la unidad. A Carlos Zugasti, Dustin Portilla y Yonaisy González, por compartir conmigo la residencia, por su apoyo y amistad.

El más sincero de los agradecimientos a mis padres, Luis y Carmen, a quienes debo “todo”. Gracias por todos sus sacrificios, sus cuidados, sus enseñanzas, su disciplina y su esfuerzo para que yo llegara lejos y lograra mis sueños. Gracias por acompañarme y apoyarme siempre en todas mis aventuras. Mami gracias por ser increíble, luchadora, y tener siempre una sonrisa única. Papi, gracias por todos tus consejos, por todas las conversaciones que hemos tenido desde que tengo uso de razón, por tratarme siempre como tu amiga. Gracias a ustedes soy lo que soy. A Conchito, por su crianza y su dedicación a mi día tras día, por ser un pilar en mi vida. A papá Mario, que, aunque solo pude disfrutar sus enseñanzas durante 13 años, fueron suficientes para que jamás olvidara sus frases: “*primero tu, segundo tu, tercero tu, y luego todo lo demás*, me decía”, gracias por haberme forjado fortaleza. A mis hermanos Arianna, Mariangel y Luis, por su alegría, su inocencia y por ser parte de mi inspiración.

Finalmente, a Germán, por ser mi compañero de vida, mi persona ideal, mi complemento, mi esposo, mi amigo. Te elegiría mil veces más. Todo mi amor y admiración para ti, por ser brillante, inteligente, eficaz, excepcional. Gracias por el apoyo incondicional, por animarme a conseguir mis metas, por toda la ayuda que me has dado, por ser fuerte y valiente ante la adversidad, por acompañarme en todo momento sin dudar, por ser paciente cuando el trabajo absorbe. Por haberme dado la dicha más grande: ser mamá de Mateo y Emma. Ustedes dos son mi mayor tesoro, mi esencia diaria, mi fuente de inspiración, mi felicidad absoluta. Verlos sonreír es mi propósito día a día. Espero poder guiarlos y llevarlos de la mano durante muchos años. Todos mis logros se los dedico a ustedes tres. Y como tu dijiste Germán, alcanzar nuestras metas siempre será más fácil si estamos juntos.







---

**LISTA DE ABREVIACIONES**

<b>AEG</b>	Asociación Española de Gastroenterología
<b>AGA</b>	Asociación Americana de Gastroenterología
<b>CaF</b>	Calprotectina fecal
<b>CDAI</b>	Índice de actividad de enfermedad de Crohn
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>EC</b>	Enfermedad de Crohn
<b>ECCO</b>	European Crohn's and Colitis Organisation
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EII</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>GETECCU</b>	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>MEI</b>	Manifestaciones extraintestinales
<b>MTX</b>	Metotrexate
<b>OR</b>	Odds ratios
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>REDCap</b>	Research Electronic Data Capture
<b>RIC</b>	Rango intercuartil
<b>RPQ</b>	Recurrencia postquirúrgica



**ÍNDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>15</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. Epidemiología y definición de la enfermedad de Crohn .....</b>	<b>23</b>
<b>1.2. Etiología y fisiopatología .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.1. Genética .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.2. Factores ambientales .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.3. Inmunidad intestinal .....</b>	<b>25</b>
<b>1.3. Clasificación fenotípica .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.1. Localización anatómica .....</b>	<b>27</b>
<b>1.3.2. Patrón de comportamiento .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4. Historia natural y factores pronósticos de mala evolución en la         enfermedad de Crohn .....</b>	<b>29</b>
<b>1.5. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Crohn .....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.1. Tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Crohn.....</b>	<b>30</b>
<b>1.5.2. Cirugía abdominal en la enfermedad de Crohn.....</b>	<b>33</b>
<b>1.5.2.1. Indicaciones de la cirugía .....</b>	<b>34</b>
<b>1.5.2.2. Técnicas quirúrgicas en la EC ileal .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5.2.3. Técnicas quirúrgicas en la EC de colon .....</b>	<b>37</b>
<b>1.5.2.4. Cirugía abierta o cirugía laparoscópica .....</b>	<b>37</b>
<b>1.5.2.5. Complicaciones y morbilidad postquirúrgica .....</b>	<b>38</b>
<b>1.6. Recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn .....</b>	<b>39</b>
<b>1.6.1. Historia natural de la enfermedad de Crohn postquirúrgica .....</b>	<b>39</b>
<b>1.6.2. Definiciones de la recurrencia postquirúrgica .....</b>	<b>40</b>
<b>1.6.3. Clasificación de la recurrencia postquirúrgica endoscópica .....</b>	<b>41</b>
<b>1.6.4. Factores de riesgo para desarrollar recurrencia postquirúrgica .....</b>	<b>43</b>
<b>1.6.4.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente .....</b>	<b>43</b>
<b>1.6.4.2. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad .....</b>	<b>45</b>
<b>1.6.4.3. Factores de riesgo relacionados con la cirugía .....</b>	<b>46</b>

1.7. Manejo del paciente con enfermedad de Crohn operado .....	47
1.7.1. Prevención primaria de la recurrencia postquirúrgica .....	47
1.7.1.1. Hábito tabáquico .....	47
1.7.1.2. Prevención farmacológica .....	48
1.7.1.3. Estrategias de prevención de la recurrencia postquirúrgica .....	52
1.7.2. Monitorización postoperatoria .....	53
1.7.2.1. Monitorización de la recurrencia postquirúrgica por métodos no invasivos .....	54
1.7.3. Tratamiento de la recurrencia postquirúrgica establecida .....	56
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>59</b>
<b>3. HIPÓTESIS .....</b>	<b>63</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
4.1. Objetivo principal .....	69
4.2. Objetivos secundarios .....	69
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>71</b>
5.1. Estudio 1 .....	73
5.1.1. Diseño del estudio .....	73
5.1.2. Selección de pacientes .....	73
5.1.3. Objetivos y definiciones .....	74
5.1.4. Descripción del tratamiento .....	74
5.1.5. Variables y seguimiento .....	75
5.1.6. Análisis estadístico .....	75
5.1.7. Aspectos éticos .....	75
5.2. Estudio 2 .....	76
5.2.1. Diseño del estudio .....	76
5.2.2. Selección de pacientes .....	76
5.2.3. Registro ENEIDA .....	77
5.2.4. Objetivos y definiciones .....	77
5.2.5. Variables y seguimiento .....	78

5.2.6. Análisis estadístico .....	78
5.2.7. Aspectos éticos .....	78
5.3. Estudio 3 .....	79
5.3.1. Diseño del estudio .....	79
5.3.2. Selección de pacientes .....	79
5.3.3. Objetivos y definiciones .....	80
5.3.4. Base de recogida de datos .....	80
5.3.5. Variables y seguimiento .....	81
5.3.6. Análisis estadístico .....	82
5.3.7. Aspectos éticos .....	82
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>83</b>
6.1. Estudio 1 .....	85
6.1.1. Población a estudio .....	85
6.1.2. Características basales de los pacientes .....	86
6.1.3. Objetivos clínicos y endoscópicos .....	87
6.2. Estudio 2 .....	89
6.2.1. Características basales de los pacientes .....	89
6.2.2. Tratamiento preventivo de RPQ con agentes anti-TNF.....	91
6.2.3. Recurrencia postquirúrgica endoscópica .....	91
6.2.4. Recurrencia postquirúrgica clínica .....	92
6.2.5. Ajustes del tratamiento anti-TNF .....	93
6.2.6. Factores de riesgo de recurrencia postquirúrgica endoscópica .....	93
6.3. Estudio 3 .....	95
6.3.1. Características basales de los pacientes .....	95
6.3.2. Características de la recurrencia postquirúrgica en el momento de iniciar tratamiento anti-TNF .....	95
6.3.3. Características del tratamiento con anti-TNF .....	98

6.3.4. Curso evolutivo bajo tratamiento anti-TNF .....	100
6.3.5. Factores asociados a la mejoría y remisión endoscópica .....	102
6.3.6. Análisis mediante puntuación de propensión .....	102
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>107</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>123</b>
<b>9. LÍNEAS DE FUTURO .....</b>	<b>127</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>131</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>155</b>
11.1. Publicación 1 .....	157
11.2. Publicación 2 .....	167

## **RESUMEN**





## RESUMEN

*Introducción:* En el primer año posterior a una cirugía intestinal resectiva, un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) desarrollan lesiones inflamatorias mucosas en el neóleon terminal anastomosado, fenómeno que se conoce como recurrencia postquirúrgica (RPQ). Este porcentaje puede variar entre un 40-70% en función de si se prescribe o no tratamiento preventivo posterior a la cirugía, respectivamente. El desarrollo de lesiones recurrentes implica un mayor riesgo de desarrollar síntomas y complicaciones propias de la EC y, por tanto, un mayor riesgo de requerir nuevas intervenciones quirúrgicas durante el seguimiento lo que incrementa el riesgo de pérdida de la función intestinal.

*Objetivos:* Evaluar la historia natural del desarrollo de RPQ endoscópica en pacientes bajo tratamiento profiláctico de mantenimiento con tiopurinas, cuando inicialmente han prevenido la aparición de una RPQ endoscópica precoz en los primeros 6-12 meses tras la cirugía, y evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) para la prevención y tratamiento de la RPQ endoscópica tras la cirugía resectiva intestinal.

*Métodos:* se realizaron 3 estudios retrospectivos a partir de cohortes de pacientes incluidos de forma consecutiva y prospectiva. El primer estudio fue unicéntrico, en el que se incluyó todos los pacientes con resección intestinal y anastomosis ileocólica que iniciaron tratamiento preventivo con tiopurinas posterior a la cirugía, con una primera evaluación endoscópica sin RPQ endoscópica, para evaluar las proporciones de RPQ en el seguimiento. Un segundo estudio de ámbito estatal, multicéntrico, en una cohorte de pacientes identificados a partir del registro ENEIDA, en los que se prescribió tratamiento preventivo de RPQ con agentes anti-TNF (adalimumab o infliximab) dentro de los 3 meses posteriores a la resección ileocolónica y, tenían una evaluación endoscópica dentro de los 18 meses posteriores a la cirugía para evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF. Por último, un tercer estudio, multicéntrico, en una cohorte de pacientes con EC con resección intestinal y anastomosis ileocólica, que habían iniciado tratamiento con agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) posterior al diagnóstico de RPQ endoscópica establecida (definida por un índice de Rutgeerts  $>1$ ), para evaluar las tasas de eficacia de los agentes anti-TNF.

*Resultados:* en el primer estudio se incluyeron un total de 75 pacientes, con una mediana de seguimiento endoscópico de 71 meses. Un 34,6% desarrollaron RPQ endoscópica, con una tasa de incidencia estimada de 5,76 por cada 100 pacientes-año. El desarrollo de RPQ endoscópica

avanzada se objetivó en 14,6%, con una tasa de incidencia estimada de 1,48 por cada 100 pacientes-año. Ningún factor demográfico o clínico se asoció al desarrollo de RPQ endoscópica ni RPQ endoscópica avanzada. En el segundo estudio, se incluyeron 152 pacientes. Al final del período de estudio (18 meses), el 34% de los pacientes (n=51) desarrollaron RPQ endoscópica, sin diferencias entre los pacientes tratados con infliximab y adalimumab (40% frente a 30%;  $p = 0,2$ ). El 14% de los pacientes (n=22) desarrollaron RPQ endoscópica avanzada, nuevamente sin diferencias entre ambos grupos terapéuticos (11% para infliximab vs 14% para adalimumab;  $p = 0,34$ ). En cuanto a la RPQ clínica, un 20% de los pacientes cumplieron los criterios establecidos, y ningún paciente precisó de una nueva resección intestinal. La afectación rectal y la historia de enfermedad perianal fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de RPQ endoscópica en el análisis multivariable, independientemente del tratamiento anti-TNF recibido. En el tercer estudio, se incluyeron 179 pacientes, 96 (54%) bajo tratamiento con adalimumab y 83 (46%) con infliximab. En la última evaluación endoscópica realizada bajo tratamiento anti-TNF, 109 de 179 pacientes (61%) habían conseguido mejoría endoscópica, incluyendo 65 pacientes (42%) que alcanzaron la remisión endoscópica. Los pacientes tratados con infliximab mostraron tasas significativamente mayores de respuesta endoscópica (70% vs. 53%,  $p=0,02$ ) y de remisión endoscópica (57% vs. 29%,  $p<0,01$ ). El tratamiento con infliximab para tratar la RPQ endoscópica establecida, así como el tratamiento combinado con tiopurinas, fueron factores asociados de forma independiente a la obtención de remisión endoscópica en el análisis multivariable. La asociación entre el tratamiento con infliximab con los objetivos endoscópicos establecidos se confirmó mediante un análisis secundario a través de una escala de propensión dirigida.

*Conclusiones:* Las tiopurinas son eficaces en prevenir la RPQ endoscópica a largo plazo cuando han sido efectivas en la prevención de RPQ endoscópica precoz. Los agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab), son eficaces en prevenir la RPQ, sin diferencias entre ambos, y también son eficaces en mejorar y revertir la RPQ endoscópica establecida. El tratamiento concomitante con tiopurinas y la terapia con infliximab se asocian a una mayor eficacia terapéutica en revertir lesiones mucosas.

## SUMMARY

*Introduction:* In the first year after ileocecal resection with anastomosis a high percentage of patients with Crohn's disease (CD) develop mucosal inflammatory lesions in the neoterminal ileum, a phenomenon known as postoperative recurrence (POR). This percentage ranges between 40-70% in patients without or with preventive therapy prescribed after surgery, respectively. The development of mucosal lesions involves a greater risk of developing symptoms and complications and a greater risk of requiring new surgical interventions during follow-up, which increases the risk of loss of intestinal function.

*Aims:* To evaluate the natural history of the development of endoscopic POR in patients receiving prophylactic maintenance therapy with thiopurines, when initially they have prevented the appearance of early endoscopic POR in the first 6-12 months after surgery, and to evaluate the efficacy of the anti-TNF agents (infliximab or adalimumab) for the prevention and treatment of endoscopic POR after ileocecal resection with anastomosis.

*Methods:* Three retrospective studies have been performed from cohorts of patients consecutively and prospectively included. The first study included all patients with intestinal resection and ileocolonic anastomosis who started preventive therapy with thiopurines after surgery with a first endoscopic assessment without endoscopic POR, to evaluate the long-term outcomes of POR in these patients. The second study was a multicenter, nationwide study that included a cohort of patients identified from the ENEIDA registry, in whom preventive therapy of POR with anti-TNF agents (adalimumab or infliximab) was prescribed within 3 months after ileocolonic resection and who had an endoscopic assessment within 18 months after surgery, to assess the efficacy of anti-TNF agents. Finally, a third multicenter study included a cohort of patients who had started treatment with anti-TNF agents (infliximab or adalimumab) after the diagnosis of established endoscopic POR (defined by an index of Rutgeerts  $>1$ ), to assess the efficacy of anti-TNF agents.

*Results:* A total of 75 patients were included in the first study, with a median endoscopic follow-up of 71 months. Endoscopic POR was developed in 34.6% patients, with an estimated incidence rate of POR of 5.76 per 100 patient-years. The development of advanced endoscopic POR was observed in 14.6% patients with an estimated incidence rate of POR of 1.48 per 100 patient-years. No demographic or clinical factor was associated with the development of endoscopic or advanced endoscopic POR. In the second study, 152 patients were included. At the end of the study period (18 months), 34% of patients (n=51) developed endoscopic POR, with no differences

between patients treated with infliximab and adalimumab (40% vs. 30%;  $p=0.2$ ). Advanced endoscopic POR was developed in 14% of the patients ( $n=22$ ), with no differences between the two therapeutic groups (11% for infliximab vs 14% for adalimumab;  $p = 0.34$ ). Regarding clinical POR, 20% of the patients met the established criteria, and no patient required a new intestinal resection (surgical POR). Rectal involvement and perianal history were independent risk factors for the development of endoscopic POR in the multivariable analysis, regardless of the anti-TNF agent received. In the third study, 179 patients were included, 96 (54%) under treatment with adalimumab and 83 (46%) under treatment with infliximab. At the last endoscopic assessment performed under anti-TNF therapy, 109 of 179 patients (61%) had achieved endoscopic improvement, including 65 patients (42%) who achieved endoscopic remission. Patients treated with infliximab showed significantly higher rates of endoscopic response (70% vs. 53%,  $p=0.02$ ) and endoscopic remission (57% vs. 29%,  $p<0.01$ ). Infliximab therapy to treat established endoscopic POR, as well as combined treatment with thiopurines, were factors independently associated with achieved endoscopic remission in the multivariable analysis. The association between infliximab therapy and endoscopic outcomes was confirmed by a propensity-matched score analysis.

*Conclusions:* Thiopurines are effective in preventing long-term endoscopic POR when they have been effective in preventing early endoscopic POR. Anti-TNF agents (infliximab and adalimumab) are effective in preventing POR, with no differences between the two anti-TNF agents, and are also effective in improving and reverting postoperative mucosal lesions (established POR). Concomitant treatment with thiopurines and infliximab therapy are associated with greater therapeutic efficacy in reverting mucosal lesions.

## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 *Epidemiología y definición de la enfermedad de Crohn*

La enfermedad de Crohn (EC) es una de las tres entidades que conforman las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), principalmente junto con la colitis ulcerosa y en menor porcentaje con la colitis indeterminada. En general, se consideran enfermedades crónicas inmunomediadas de etiología parcialmente conocida que se desarrollan en personas genéticamente susceptibles, caracterizadas principalmente por un proceso inflamatorio crónico en distintas localizaciones del tubo digestivo que, dada su heterogeneidad en la presentación clínica y el desarrollo de complicaciones, cada una de estas entidades presentan una historia natural diferente<sup>1</sup>.

La EC, por tanto, es una EII crónica, inmunomediada, recidivante, que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal y que además se suele asociar con manifestaciones extraintestinales (MEI). Clínicamente se caracteriza por una heterogeneidad clínica diversa, siendo los principales síntomas guía: el dolor abdominal, la diarrea, la pérdida de peso y la astenia. Histológicamente se caracteriza por inflamación crónica focal, asimétrica, transmural y ocasionalmente granulomatosa<sup>2</sup>. La EC afecta a individuos de cualquier edad y de ambos sexos, ya que no tiene una distribución de sexo específica. Sin embargo, el debut de la enfermedad se considera más frecuente entre la segunda y la cuarta décadas de la vida (adolescentes y adultos jóvenes) con un segundo pico de incidencia entre los 50 y 60 años.

En relación con la incidencia y prevalencia, la EII ha dejado de ser una “enfermedad rara” para convertirse en una enfermedad global con una incidencia acelerada a nivel mundial. Específicamente en lo que refiere a la EC, la incidencia y prevalencia son mayores en países desarrollados que en países en vías de desarrollo y mayores en áreas urbanas en comparación con áreas rurales. En Europa, la incidencia de la EC últimamente se ha reportado entre 5-30 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en el norte de Europa (10,6 por cada 100.000 habitantes), Nueva Zelanda (16,5 por cada 100.000 habitantes) y Australia (29,3 por cada 100.000 habitantes). En el norte de América, la mayor tasa de incidencia se encuentra en Canadá siendo de 20,2 por cada 100.000 habitantes. Por otro lado, las tasas más altas de prevalencia en Europa se han reportado en Alemania, siendo de 322 por cada 100.000 habitantes, y en el norte de América en Canadá siendo de 310 por cada 100.000 habitantes<sup>3,4</sup>. En los últimos años, sorprendentemente, las áreas de baja incidencia y prevalencia de EII han presentado progresivamente un aumento exponencial en el número de casos, casi paralelamente al desarrollo de dichas áreas. Un ejemplo de esto, son países como Japón, China e India que a medida que han adoptado un estilo de vida occidental, la incidencia de la EC ha aumentado considerablemente. En España, el estudio



epidemiológico más extenso realizado en 2017 y publicado recientemente, constató una incidencia de EII de 16 casos por 100.000 personas-año, siendo de 7,5 casos por 100.000 personas-año para la EC, 8 casos por 100.000 personas-año para CU y 0,5 casos por 100.000 personas-año para colitis indeterminada<sup>5</sup>.

## **1.2. Etiología y fisiopatología**

La EC se considera el resultado de la interacción entre susceptibilidad genética, factores ambientales y alteración en la microbiota intestinal, lo que a su vez resulta en una respuesta inmune anormal comprometiendo la función de la barrera epitelial y mucosa.

### **1.2.1. Genética**

En torno a un 12% de los pacientes con EC tienen historia familiar de EII<sup>6</sup>. Genéticamente, se han identificado más de 200 alelos asociados con EII, de los cuales aproximadamente 37 son específicos para EC<sup>7</sup>. El descubrimiento de genes asociados con la detección bacteriana, la inmunidad innata y la función de las células Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, I23R, HLA, STAT3, JAK2, MUC2 y vías Th17), han sido claves para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, hoy en día, la genética por sí sola no ha logrado explicar el desarrollo de una EC ni los fenotipos de esta, por lo que la evaluación genética no se utiliza en práctica clínica diaria<sup>8,9</sup>.

### **1.2.2. Factores ambientales**

Varios son los factores ambientales que se han estudiado para intentar identificar aquellos que se asocian con el riesgo de desarrollo de una EC. En este sentido, factores como la lactancia materna, vivir en granjas o el contacto infantil con animales, se han reportado de forma inconsistente como factores protectores para el desarrollo de una EC<sup>10</sup>. En relación con los fármacos, se ha asociado un mayor riesgo de desarrollo de EC con el uso de anticonceptivos orales<sup>11</sup>, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES)<sup>12</sup> y también con la mayor exposición infantil a antibióticos<sup>13</sup>. En cambio, se ha descrito un posible efecto protector de las estatinas con una disminución del riesgo, principalmente en adultos<sup>14</sup>. En lo que concierne a la dieta, una reducción del consumo de fibra y un incremento de la ingesta de grasas saturadas también se han asociado con un aumento del riesgo<sup>15</sup>. Aún está por determinar el rol de ciertos micronutrientes como el zinc, el hierro o la vitamina D. Finalmente, se podría decir, que el *hábito tabáquico*, es el factor ambiental “mejor estudiado” en este sentido, asociándose prácticamente con un aumento

del doble del riesgo de desarrollar una EC (OR 1.76; 95% CI 1.40–2.22)<sup>16</sup>. De hecho, el tabaquismo influye tanto en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad como en la progresión. En este sentido, aquellas personas que fuman tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y un mayor riesgo de recurrencia tras una cirugía resectiva, así como una peor respuesta al tratamiento médico<sup>17</sup>. A pesar de esto, parece incongruente que regiones como Asia y África, con altas tasas de tabaquismo, presenten una baja incidencia de EC en comparación por ejemplo con el Norte de Europa donde las tasas de incidencia de EC son claramente elevadas a pesar de menores tasas de tabaquismo<sup>18</sup>. Por el contrario, fumar parece proteger contra el desarrollo de colitis ulcerosa y es menos probable que los fumadores requieran colectomía.

### 1.2.3. Inmunidad intestinal

Múltiples vías inmunes están alteradas en la EC. En primer lugar, existe una disrupción de la barrera epitelial intestinal, que corresponde a una importante capa de epitelio columnar que junto con los dímeros de IgA trabajan para separar la microbiota luminal del sistema inmunológico de la pared intestinal. Esta disrupción de la barrera, añadida a la alteración de las uniones intestinales estrechas (“intestinal tight junctions”), conllevan una translocación bacteriana anormal<sup>19</sup>. La inmunidad innata y adaptativa controlan la actividad inflamatoria intestinal. En relación con la inmunidad innata, contamos con las células linfoides innatas, células dendríticas y macrófagos. Las células linfoides innatas son una población heterogénea de células linfoides involucradas en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal ya que responden a señales microbianas e incluso estímulos dietéticos produciendo citoquinas como TNF $\alpha$ , interleucina 17 (IL-17), interleucina 22 (IL-22) e interferón gamma. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que al madurar presentan el antígeno a las células linfoides T y B y que en condiciones inflamatorias desarrollan una expresión exagerada, conllevando una secreción marcada de citoquinas proinflamatorias. Por último, los macrófagos intestinales que se encargan de la eliminación de células apoptóticas o senescentes y la remodelación tisular. Los linfocitos T y B activados por antígenos del tracto intestinal ingresan a la circulación sistémica y, aquellos que expresan  $\alpha 4\beta 7$ , interactúan con los receptores MAdCAM y salen de la circulación para penetrar en la lámina propia intestinal. La lámina propia intestinal cuenta con 3 familias principales de células T (células inmunes adaptativas): Th1, Th7 y T reguladoras (que regulan la actividad de las Th1 y las Th7, controlando así una inflamación desproporcionada). Sin embargo, la disrupción de la barrera epitelial aumenta la translocación bacteriana, la presentación de antígenos y la activación de células dendríticas, de forma que la capacidad reguladora de las células T reguladoras es superada por la actividad inflamatoria de

Th1 y Th17, perpetuando una cascada inflamatoria, estado inflamatorio que ocurre en pacientes con EC<sup>20,21</sup>.

### **1.3. Clasificación fenotípica**

La EC presenta una importante heterogeneidad clínica y variabilidad demográfica, lo que ha conducido a clasificar fenotípicamente la enfermedad según la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento de la enfermedad, facilitando de esta forma el manejo y tratamiento de los pacientes con EC<sup>1</sup>. A finales de los '80, Greenstein et al<sup>22</sup> agruparon los pacientes según la indicación quirúrgica en base a sus complicaciones, en 2 categorías: “perforantes” o “no-perforantes”. Describieron además que aquellos pacientes que en el seguimiento requirieron de una segunda intervención quirúrgica, la indicación era generalmente la misma que en la primera resección, precisando un mayor número de cirugías aquellos pacientes catalogados de “perforantes”. Por todo ello, sugirieron que los pacientes con EC solían mantener en general un patrón “estable” durante la evolución de su enfermedad. Posteriormente, Sachar et al<sup>23</sup> propusieron añadir un tercer patrón denominado “puramente inflamatorio” que incluía aquellos pacientes que no desarrollaban estenosis intestinales ni complicaciones penetrantes. Finalmente, tras estas descripciones fenotípicas iniciales, un grupo de expertos reunidos durante el Congreso Mundial de Gastroenterología de Viena en 1998, generaron el primer consenso aceptado mundialmente de clasificación fenotípica de la EC, publicado en el año 2000 como clasificación de Viena<sup>24</sup>. En dicha clasificación, los pacientes fueron agrupados en función de tres parámetros diferentes: en primer lugar, según la edad de inicio de la enfermedad (por debajo o mayores de 40 años), en segundo lugar, según la localización anatómica de la enfermedad (ileal, cólica o ileocólica, con o sin afectación del tracto gastrointestinal alto en cada caso) y, en tercer lugar, según el comportamiento de la enfermedad (inflamatorio, estenosante o penetrante). Su practicidad y su rápida aplicación en la práctica clínica diaria, de forma global propiciaron a los pocos años la inclusión de ciertas modificaciones durante el Congreso Mundial de Gastroenterología en Montreal en el año 2005, generándose la nueva clasificación de Montreal<sup>25</sup>. Principalmente, se añadió un nuevo grupo de edad de “inicio pediátrico” y se excluyó la enfermedad perianal como criterio de definición del patrón penetrante, definiendo así este patrón por la aparición de masas inflamatorias intraabdominales, abscesos o fístulas. Desde entonces la clasificación de Montreal se considera la clasificación estándar a utilizar para establecer los diferentes subtipos fenotípicos de la enfermedad, tanto en práctica clínica habitual como en ensayos clínicos, y se describe en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Clasificación fenotípica de Montreal de la enfermedad de Crohn**

<b>Edad al diagnóstico (A)</b>	
<b>A1</b>	≤ 16 años
<b>A2</b>	17- 40 años
<b>A3</b>	≥ 41 años
<b>Patrón de comportamiento (B)</b>	
<b>B1</b>	Inflamatorio
<b>B2</b>	Estenosante
<b>B3</b>	Fistulizante
<i>*A cada una de estas categorías se debe agregar el modificador “p” si el paciente presenta enfermedad perianal</i>	
<b>Localización de la enfermedad (L)*</b>	
<b>L1</b>	Ileal (ciego)
<b>L2</b>	Cólica
<b>L3</b>	Ileocólica
<i>*A cada una de estas categorías se debe agregar el modificador “+ L4” si existiera afectación del tracto digestivo superior, es decir, proximal al íleon terminal</i>	

### 1.3.1. Localización anatómica

Cuando hablamos de localización de la EC, nos referimos al tramo del tracto digestivo que se encuentra afecto. Para considerar que un tramo se halla afecto la lesión macroscópica mínima requerida es una lesión aftoide o una úlcera, siendo insuficiente la presencia única de eritema o edema. La localización de la enfermedad suele mantenerse estable en el seguimiento de los pacientes con EC tras el diagnóstico<sup>26</sup>.

Según la clasificación de Montreal, la localización se agrupa en: ***ileal (L1)***, enfermedad que afecta al íleon terminal (tercio distal de intestino delgado) con o sin la afectación de ciego en continuidad. Un 30-40% de los pacientes suelen presentar este tipo de localización, que se caracteriza por evolucionar más frecuentemente a un patrón estenosante o penetrante<sup>27,28</sup>. ***Cólica (L2)***, afectación de cualquier segmento entre el recto y el colon ascendente, sin lesiones en intestino delgado, presentándose en un 20-30% de los pacientes. La afectación segmentaria es la más común (40% de los pacientes), seguida de pancolitis en un 30% y la afectación aislada de sigma y colon descendente en un 25%. En torno, a un 40% de estos pacientes desarrollan enfermedad perianal durante la evolución de la enfermedad, y en pocas ocasiones se desarrollan estenosis<sup>27,28</sup>. ***Ileocólica (L3)***, incluye la afectación del íleon terminal con o sin participación del ciego, junto con cualquier segmento del colon entre el ascendente y el recto. Un 35-40% de los pacientes con EC presentan este tipo de localización. Clínicamente, los síntomas más característicos son masa inflamatoria/plastrón abdominal, absceso, fístulas entéricas, requiriendo cirugía con frecuencia<sup>27,28</sup>. Adicionalmente, puede existir afectación añadida del ***tracto***

**gastrointestinal alto (L4)**, es decir, afectación de cualquier tramo intestinal proximal al íleon terminal. La afectación duodenal o yeyunal alta clásicamente se relacionan con un cuadro dispéptico y obstructivo alto. Sin embargo, con la aparición de la cápsula endoscópica y la mayor disponibilidad de enterografía por resonancia magnética, se describen más a menudo lesiones inflamatorias en esta localización de las que se conoce poco en relación con la implicación terapéutica y la evolución a largo plazo<sup>29-31</sup>.

La localización de la EC no suele variar con la evolución de la enfermedad, pero sí que puede alterarse tras una cirugía resectiva, por lo que se aconseja definir la localización de la enfermedad como la máxima afectación anatómica antes de la primera resección quirúrgica, a diferencia de los pacientes pediátricos en los que sí es posible un aumento de los tramos intestinales afectados durante los primeros 10 años después del diagnóstico<sup>32,33</sup>.

### **1.3.2. Patrón de comportamiento**

Según lo definido por la clasificación de Montreal, el patrón de comportamiento de la EC puede ser inflamatorio (B1), estenosante (B2) o fistulizante (B3). Este parámetro tiene mucha importancia por las connotaciones relacionadas con la evolución posterior de la enfermedad, su agresividad y los requerimientos terapéuticos y quirúrgicos. A diferencia de la localización de la enfermedad, el patrón de comportamiento puede cambiar a lo largo del tiempo, siendo habitual un importante porcentaje de pacientes que inicialmente presentan un patrón inflamatorio y que evolucionan a patrones estenosantes o fistulizantes<sup>34</sup>. El **patrón inflamatorio puro (B1)**, se caracteriza por actividad inflamatoria determinada por lesiones endoscópicas como aftas, mucosa en empedrado. En el momento del diagnóstico, casi un 80% de los pacientes presenta este patrón, pero evolucionan a otros patrones de la enfermedad con mucha frecuencia, por lo que corresponde a un tercio de los casos cuando se evalúa años después del diagnóstico<sup>27,35</sup>. En este patrón, la indicación de cirugía estaba limitada únicamente a la resistencia al tratamiento médico, si bien estudios recientes sugieren que también puede ser una opción válida en casos de afectación ileal limitada (corta), como alternativa a los agentes biológicos<sup>36-38</sup>. El **patrón B2**, se caracteriza por la reducción de la luz intestinal en ausencia de actividad y sin evidencia de fístulas, teniendo un curso más indolente a excepción de cuando produce cuadros obstructivos que requieren tratamiento quirúrgico, generalmente de manera tardía. El **patrón B3**, definido por la existencia de fístulas, masas abdominales inflamatorias o abscesos intraabdominales, representa la forma fenotípica más agresiva y con mayor necesidad de cirugía precoz<sup>27</sup>.

En relación con la **enfermedad perianal**, inicialmente se consideró como parte del patrón B3, pero en estudios posteriores se observó que no siempre se asocia a la presencia de fístulas intraabdominales<sup>39</sup>. Por ello, en diversos estudios poblacionales iniciales que evaluaban el

comportamiento de la enfermedad y que utilizaban la Clasificación de Viena, la proporción de pacientes con patrón B3 es mucho mayor. En cambio, cuando se considera solo aquellos estudios que han utilizado la clasificación Montreal, se hace evidente que el 60-80% de los pacientes con EC presentan un patrón B1 en el momento del diagnóstico de la enfermedad<sup>40,41</sup>.

#### **1.4. Historia natural y factores pronósticos de mala evolución en la enfermedad de Crohn**

El proceso inflamatorio crónico, conduce con frecuencia a la producción de un daño tisular irreversible, generando así complicaciones principalmente en forma de estenosis, fístulas o abscesos intraabdominales. Se estima que dichas complicaciones se presenten en un 20-40% de los pacientes ya en el momento del diagnóstico de la enfermedad y hasta en un 55% tras una media de 5 años de evolución de la enfermedad, según estudios poblacionales<sup>1</sup>. Algunas de estas complicaciones se podrán manejar con tratamiento médico, pero una gran parte precisará de resección del segmento intestinal afecto. Por este motivo, se idearon las clasificaciones fenotípicas (inicialmente la de Viena y posteriormente la de Montreal) para homogeneizar en grupos los pacientes con similares características, con la intención de predecir el curso de la enfermedad y la historia natural de la misma, así como la necesidad de inmunosupresión temprana. Múltiples han sido los estudios realizados para intentar identificar en el momento del diagnóstico de la EC aquellos factores de riesgo de “mal pronóstico” para el desarrollo de complicaciones.

Entre los factores predictivos asociados a peor evolución hallamos: la **edad al diagnóstico**, que representa un aspecto muy importante, ya que aquellos pacientes diagnosticados en edad pediátrica presentan un fenotipo y una evolución más agresiva respecto a los otros grupos de edad, además de un debut caracterizado por afectación extensa e incluso afectación gastrointestinal alta<sup>35</sup>. La **localización ileal e ileocólica** presentan una mayor necesidad de cirugía dada la mayor probabilidad de complicaciones estenosantes y penetrantes<sup>42,43</sup>. Además, la **afectación extensa**, con un mayor riesgo de actividad persistente, el **patrón penetrante**, asociado a más requerimientos de hospitalizaciones y cirugía<sup>27</sup>, la **enfermedad perianal** y la **afectación rectal**, asociadas a una mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor<sup>27,44</sup>, el **uso de esteroides en el primer brote de la enfermedad**, identificado como un factor de enfermedad más agresiva<sup>45,46</sup> y el **hábito tabáquico**, asociado a un peor pronóstico y desarrollo de recurrencia postquirúrgica (RPQ)<sup>47</sup>, también se consideran factores de mal pronóstico.

## **1.5. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Crohn**

Tradicionalmente los pacientes con EC eran tratados inicialmente con 5-aminosalicilatos o corticoesteroides, y se iba escalando tratamiento a terapias más efectivas como inmunosupresores (tiopurinas) o tratamiento biológico según el fallo de los tratamientos previos (estrategia *step-up*). Sin embargo, esta estrategia de manejo no ha demostrado grandes cambios en el curso de la enfermedad, reflejado por los altos requerimientos de cirugía en estos pacientes. De hecho, en los últimos años, se ha planteado como objetivo terapéutico ir más allá de la remisión clínica, dado que la existencia y ausencia de síntomas a menudo no refleja la actividad inflamatoria real entendida como la presencia de lesiones intestinales activas. En este contexto, la remisión endoscópica (ausencia de lesiones mucosas en la evaluación endoscópica) se ha erigido como el nuevo objetivo terapéutico, dada su asociación con la reducción de recaídas clínicas o brotes y necesidad de cirugía que, junto con la remisión clínica, se consideran criterios de remisión profunda o completa<sup>48</sup>. Esto ha motivado el planteamiento de la estrategia de tratamiento *top-down*, consistente en el inicio precoz de biológicos, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo de peor pronóstico de la enfermedad, enfermedad grave o de desarrollo de complicaciones. En este sentido, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) publicado en 2015<sup>49</sup>, en el que se comparó una estrategia terapéutica habitual en práctica clínica en pacientes con EC con una estrategia de introducción precoz de biológicos e intensificación o cambio de biológico ante la ausencia de signos de remisión según protocolo, demostró una menor tasa de hospitalizaciones y necesidad de cirugía a largo plazo en el grupo tratado precozmente. Sin embargo, no demostró diferencias con el manejo convencional en relación con el control de los síntomas ni complicaciones en los primeros 12 meses. Por otra parte, se han evaluado las ventajas del tratamiento quirúrgico precoz, entendido como una estrategia *top-down* alternativa a los agentes biológicos y con una eficacia a medio plazo incluso superior<sup>38</sup>. Por último, se ha planteado la necesidad de basar la escalada del tratamiento (estrategia *step-up*) no sólo por la sintomatología, sino en base a la persistencia de biomarcadores de inflamación, demostrándose esta estrategia también superior en diversos parámetros como la necesidad de hospitalización, cirugía o curación endoscópica<sup>50,51</sup>. Por tanto, se precisa de más estudios prospectivos que evalúen distintas estrategias de tratamiento sobre la modificación del curso de la enfermedad.

### **1.5.1 Tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad de Crohn**

El tratamiento de los pacientes con EC implica un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento de la remisión. La elección del esquema de tratamiento, según hemos visto previamente, no está plenamente estandarizada y depende por tanto de la gravedad de la

enfermedad, la existencia de factores de mal pronóstico, las comorbilidades y la respuesta previa a tratamientos. Los fármacos más ampliamente utilizados incluyen: 5-aminosalicilatos, corticoesteroides, inmunosupresores (tiopurinas -azatioprina y mercaptopurina- y metotrexato), biológicos como anti-TNF (infliximab y adalimumab en España), moléculas anti-integrinas (vedolizumab) e inhibidores de la interleucina 12 y 23 (ustekinumab). La **nutrición enteral** es un pilar clave en el manejo de aquellos pacientes con EC con pérdida de peso, desnutrición y, previo a una cirugía para optimización nutricional y disminuir el riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Por otra parte, en los pacientes pediátricos, se recomienda nutrición enteral exclusiva como terapia de primera línea para inducir la remisión<sup>52</sup>, mientras que, en pacientes adultos la evidencia es insuficiente para recomendar la nutrición enteral como tratamiento primario<sup>53</sup>. Los **5-aminosalicilatos** no son efectivos para el tratamiento de la enfermedad activa ni para el mantenimiento de la remisión inducida médicamente y tienen una eficacia limitada en prevenir la RPQ<sup>54</sup>. Los **antibióticos**, deberían restringirse para el tratamiento de las complicaciones infecciosas de la EC. Actualmente los probióticos<sup>55</sup> y el trasplante fecal<sup>56</sup> no tienen un papel establecido. En relación con los **corticoesteroides**, acorde con las guías vigentes<sup>57</sup>, la EC leve-moderada debe tratarse con corticoesteroides (budesonida o prednisona), en función de la localización. Así, el tratamiento de elección para la localización ileal o ileocecal es la budesonida, un corticoesteroide sintético de acción fundamentalmente local con una eficacia relativamente menor que la prednisona pero con menos efectos secundarios sistémicos<sup>58</sup>. Para el resto de las localizaciones los corticoesteroides sistémicos (prednisona oral o metilprednisolona endovenosa) siguen siendo el tratamiento de elección para inducir la remisión. Los corticoides no deben utilizarse en el mantenimiento de la remisión debido a su elevada tasa de efectos secundarios y su ineficacia en este escenario; de hecho, la remisión clínica libre de corticoesteroides es un objetivo terapéutico en los pacientes con EC. Aproximadamente, un 28% de los pacientes tratados con corticoesteroides desarrollan corticodependencia en el seguimiento, aspecto que obligará al inicio de inmunosupresores. Los **inmunosupresores**, tiopurinas y metotrexato, deben considerarse únicamente como tratamiento de mantenimiento y no de inducción, por su lentitud de eficacia al inicio. Las **tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina)** han demostrado disminuir la necesidad de cirugía y se recomienda su uso para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC corticodependiente<sup>57</sup>. Un metaanálisis que incluyó 6 ECA con un total de 489 pacientes tratados con tiopurinas (dosis de 1 a 2,5 mg/Kg/día), demostró que las tiopurinas son superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC corticodependiente<sup>59</sup>. Sin embargo, hay que tener presente la asociación de tiopurinas con un mayor riesgo de neoplasias, entre ellas, linfoma, cáncer cutáneo no melanoma y cáncer del tracto urinario<sup>60</sup>. Por ello, deben usarse con precaución, particularmente en personas de edad avanzada que tienen un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna, así también como en



pacientes varones jóvenes (<35 años) seronegativos para el virus Epstein Barr por el riesgo de linfoma. En relación con el ***metotrexato (MTX)***, la guía ECCO<sup>57</sup> recomienda su uso subcutáneo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC corticodependiente. Un único ECA demostró la superioridad del MTX subcutáneo a dosis de 25 mg semanales frente a placebo en inducir y mantener la remisión en pacientes con EC tras 16-24 semanas de tratamiento<sup>61</sup>. Sin embargo, a pesar de la evidencia en relación con su eficacia, el MTX ha sido infrautilizado en la EII, posiblemente por sus efectos potenciales sobre la fertilidad y el estar contraindicado en mujeres embarazadas, aunque, progresivamente se ha ido usando con mayor frecuencia en monoterapia o terapia combinada<sup>62</sup>. Recientemente se demostró en un estudio nacional y retrospectivo que MTX en monoterapia puede ser una estrategia de tratamiento incluso en aquellos pacientes con EC con fallo previo a anti-TNF<sup>63</sup>. Los ***agentes anti-TNF*** (infiximab, adalimumab y certolizumab pegol) actualmente son los agentes disponibles más efectivos para el tratamiento de pacientes con EC, siendo eficaces tanto en inducir como en mantener la remisión<sup>64,65</sup>. Certolizumab está disponible en pocos países, incluyendo Norteamérica y Suiza<sup>66</sup>. Infiximab y adalimumab han demostrado eficacia también en el tratamiento de la enfermedad perianal (cierre de fístulas) <sup>67</sup>. Un ECA comparó la eficacia de infiximab en monoterapia, azatioprina en monoterapia y ambas drogas en terapia combinada, en pacientes con reciente diagnóstico de EC moderada-grave, sin exposición previa a dichos agentes, demostrando que infiximab en combinación con azatioprina es más eficaz que cualquiera de las otras dos posibilidades en mantener la remisión clínica libre de esteroides y la curación mucosa<sup>68</sup>. Otro ECA comparó la eficacia y seguridad de adalimumab en monoterapia frente a adalimumab en terapia combinada con azatioprina; a pesar de que a las 26 semanas no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el tratamiento combinado, a largo plazo si se demostró un mayor beneficio en conseguir la mejoría endoscópica<sup>69</sup>. Todos los agentes anti-TNF tienen un potencial efecto de inmunogenicidad, principalmente infiximab, habiéndose demostrado que la adición de inmunosupresores puede ser una estrategia efectiva en aquellos pacientes con una pérdida de respuesta secundaria a anti-TNF en monoterapia<sup>70</sup>. Los agentes anti-TNF en general son bien tolerados en práctica clínica diaria; sin embargo, se han asociado a un aumento del riesgo de infecciones graves y oportunistas<sup>71</sup>, melanoma y, en caso de tratamiento combinado, con linfoma<sup>60</sup>. En septiembre de 2013, se aprobó en Europa el uso de los primeros biosimilares de infiximab para el tratamiento de los pacientes con EII, los cuales no presentan diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad en comparación con los originales, teniendo como ventaja un menor coste y permitiendo su mayor accesibilidad<sup>72</sup>. Más recientemente se han aprobado distintos biosimilares de adalimumab con idénticos resultados<sup>73</sup>. ***Vedolizumab*** es un anticuerpo monoclonal selectivo intestinal que actúa contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y que ha demostrado superioridad frente a placebo en inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con EC

moderada-grave<sup>74</sup>, con un perfil de seguridad mejorado respecto a los anti-TNF, con un bajo riesgo de infecciones sistémicas y un discreto aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales secundario a su mecanismo de acción directo sobre la migración de linfocitos a nivel intestinal. En un estudio de seguridad a largo plazo, con seguimiento a 9 años, se evaluó también las tasas de respuesta y remisión clínica, siendo de 33 y 38% respectivamente, con una tendencia a menor eficacia en aquellos pacientes con fracaso previo a anti-TNF<sup>75</sup>. Por último, ustekinumab un anticuerpo monoclonal humano contra la interleucina 12/23 subunidad p40, ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con EC en los ensayos clínicos de aprobación (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI)<sup>76</sup>. Recientemente, se ha publicado datos de eficacia a más largo plazo (156 semanas), demostrando que de la mitad de los pacientes que responden a la inducción con ustekinumab, un 60-70% se mantienen en remisión a largo plazo. Finalmente, presenta un buen perfil de seguridad, siendo prácticamente equiparable los efectos adversos con placebo<sup>77</sup>.

### **1.5.2. Cirugía abdominal en la enfermedad de Crohn**

Pacientes con una EC refractaria a tratamiento médico o aquellos pacientes que desarrollen complicaciones (estenosis sintomáticas, abscesos, fístulas o malignidad) suelen ser candidatos a cirugía, siendo esta una herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, a diferencia de la proctocolectomía en pacientes con CU, la cirugía en pacientes con EC no es curativa y, por tanto, tras una cirugía hay altas probabilidades de desarrollar recurrencia de la enfermedad. Por ello, el objetivo de la cirugía es resear el tramo intestinal afecto para mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente, intentando preservar al máximo la función intestinal y reducir el riesgo de desarrollar un síndrome de intestino corto. Estudios poblacionales han demostrado que el 5-19% de los pacientes con EC al debut precisarán de algún tipo de cirugía<sup>40,78-80</sup> y más de un 50% serán sometidos a cirugía durante el curso evolutivo de su enfermedad<sup>40,81</sup>. Es importante remarcar, que la introducción de los esteroides hace más de 60 años cambió radicalmente el curso de la EC, pasando a ser la cirugía una opción terapéutica en vez de constituir el principal recurso de abordaje de estos pacientes<sup>82</sup>. Un metaanálisis reciente mostró una tendencia a la reducción de cirugía resectiva tanto a corto como a medio plazo<sup>83</sup>. En este sentido, un estudio estatal reciente de cohortes incidentes demostró que el porcentaje de cirugía durante los primeros 5 años tras el diagnóstico antes de la disponibilidad de anti-TNF, era mayor que tras el uso extendido de estos (29% frente a 19%)<sup>84</sup>. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad actual de nuevos y potentes fármacos para el manejo de los pacientes con EC, la resección intestinal continúa siendo necesaria en una relevante proporción de pacientes para el control de la enfermedad a lo largo de su evolución. En general, la decisión de operar a un paciente con EC debería de ser consensuada con un equipo multidisciplinar (cirujanos, gastroenterólogos,

radiólogos, nutricionistas) y debe incluir una valoración y preparación preoperatoria apropiada con evaluación morfológica (enterografía por resonancia magnética o tomografía computarizada y/o ileocolonoscopia), evaluación y optimización nutricional, asesoramiento al paciente y profilaxis de eventos tromboembólicos<sup>85</sup>.

### 1.5.2.1. Indicaciones de la cirugía

En primer lugar, la cirugía puede ser urgente o electiva. En torno, a un 6-16% de los pacientes con EC presentarán complicaciones agudas que precisen de cirugía urgente<sup>86</sup>. De todas formas, tanto la cirugía urgente como la cirugía por cirujanos no dedicados a la EII se han asociado a una mayor tasa de morbimortalidad. Por esta razón, en la actualidad se tiende a realizar “cirugía urgente diferida”, es decir, realizada por cirujanos experimentados de la forma más precoz posible<sup>87-89</sup>. Las indicaciones de “***cirugía urgente***” según recomendaciones de la ECCO incluye<sup>90</sup>:

- Perforación espontánea con peritonitis o hemorragia masiva. En estos casos, se recomienda la resección del segmento afecto con o sin anastomosis en la cirugía de elección<sup>91,92</sup>.

- Colitis aguda grave que no responden a un manejo médico intensivo multidisciplinar, con deterioro clínico marcado y fallo de respuesta tras 1 semana de tratamiento médico debería considerarse cirugía urgente. Este escenario clínico no difiere de los pacientes con CU grave, y por tanto el manejo con una monitorización estrecha, vigilando la aparición de signos de toxicidad sistémica, debe de ser similar.

- Oclusión intestinal aguda secundaria a un segmento fibrótico o inflamado, que no responde a tratamiento médico convencional o que desarrolle signos de isquemia/perforación; o una oclusión intestinal aguda secundario a bridas.

Por otra parte, y de manera más frecuente, las cirugías en pacientes con EC son planificadas, es decir, “***cirugía electiva***”, siendo las indicaciones actuales según las recomendaciones de la ECCO, las siguientes:

- Afectación ileocecal con síntomas obstructivos secundaria a estenosis, sin evidencia significativa de actividad inflamatoria. La ***suboclusión intestinal ileocecal*** es la complicación que con más frecuencia requiere de cirugía, representando un 25% de las cirugías en pacientes con EC<sup>93</sup>. Por otra parte, los pacientes con EC pueden presentar una afectación más extensa (yeyuno-ileal) con múltiples estenosis que requieran de una resección mayor. ~~en este sentido, la~~ ~~stricturoplastia es una opción segura y preferible antes de resecar largos segm~~ Introducción

- Pacientes con patrón fistulizante (fístulas, abscesos intrabdominales), se benefician de cirugías en fases tempranas. El ***absceso intrabdominal*** es una colección de pus que se origina a partir de microperforaciones de la pared intestinal que dan lugar a colecciones organizadas

(abscesos) o incluso formación de masas inflamatorias (flemón). Es una complicación, prácticamente exclusiva de la región ileocecal. En relación con el absceso bien definido, las guías recomiendan intentar como primera opción un drenaje percutáneo guiado por imagen (ecografía de abdomen o tomografía computarizada), seguido de tratamiento médico y cirugía en un segundo tiempo para disminuir las tasas de complicaciones y la posibilidad de la realización de un estoma en una cirugía urgente<sup>95</sup>. Un metaanálisis reciente, demostró que incluso un 30% de los pacientes pueden evitar la cirugía<sup>96</sup>, sin embargo, la evidencia es limitada en relación con el manejo óptimo de los pacientes tras un drenaje percutáneo, por lo que, hoy en día se considera un puente a la cirugía electiva, permitiendo una optimización médica y nutricional y así disminuir la tasa de complicaciones postquirúrgicas<sup>97</sup>. Otra complicación intraabdominal del patrón fistulizante, como su nombre lo indica, son las ***fístulas***. Estas pueden comprometer diversos órganos (principalmente intestino delgado, colon, vejiga y vagina) y muchas de ellas se asocian a la presencia de abscesos. Las fístulas más frecuentes son las enteroentéricas y las enterocólicas. En las fístulas internas, se recomienda un manejo conservador en pacientes asintomáticos, requiriendo cirugía aquellas fístulas sintomáticas o que afectan diversos segmentos del tracto gastrointestinal que comporten complicaciones, como por ejemplo las fístulas ileosigmoideas o gastrocólicas<sup>98</sup>. Las fístulas entre el intestino y los órganos vecinos (enterovaginal, enterovesical, uretra, uréter) siempre tienen indicación quirúrgica<sup>99</sup>, siendo el procedimiento quirúrgico de elección la resección del tramo que incluye la fístula, intentado la preservación del órgano secundario afecto, aunque en ocasiones amerita la resección de ambos órganos. Por último, tenemos las fístulas enterocutáneas, originándose la mayoría de ellas de manera postquirúrgica o posterior a un drenaje percutáneo, requiriendo una gran parte cirugía si no se consigue el cierre espontáneo<sup>100</sup>. En general, un 40% de todas las fístulas requieren cirugía al año del diagnóstico.

-Afectación o estenosis inflamatorias refractarias a tratamiento médico que se beneficien finalmente de cirugía.

-En niños con EC en edad puberal o pre-puberal con retraso del crecimiento a pesar de tratamiento médico y nutricional, debería considerarse la cirugía.

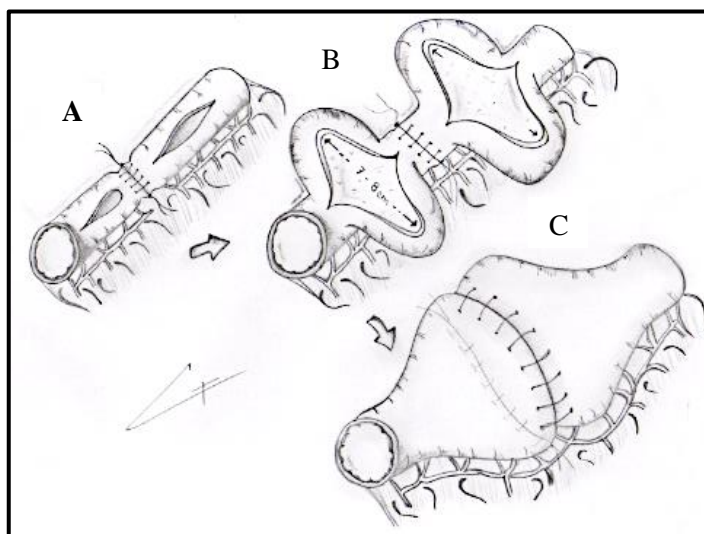
### **1.5.2.2. Técnicas quirúrgicas en la EC ileal**

La localización ileal o ileocecal es la más frecuentemente afectada requiriendo cirugía en hasta un 50% de los casos, siendo los procedimientos quirúrgicos de elección la **resección intestinal segmentaria con anastomosis** y la **estricturoplastia**.

La **resección intestinal segmentaria** puede consistir en resección de intestino delgado o en resección ileocecal o ileocólica. En el acto quirúrgico, la extensión de la enfermedad se establece por criterios macroscópicos y los márgenes de resección deben ser guiados adicionalmente por palpación, aceptándose un margen de resección de seguridad de al menos 2

cm<sup>101</sup>. En relación con la técnica anastomótica se recomienda la anastomosis latero-lateral mecánica, para garantizar una luz intestinal más amplia y un riesgo menor de fuga anastomótica, dado que la anastomosis termino-terminal presenta una mayor tasa de dehiscencia y complicaciones postquirúrgicas, sin presentar aparentemente diferencias entre ambas técnicas con el riesgo de desarrollar RPQ<sup>102</sup>. En 2011 se introdujo como técnica anastomótica alternativa la anastomosis Kono-S, consistiendo en suturar juntos y de forma lineal ambos extremos intestinales para crear una columna de apoyo que excluye el mesenterio, seguido de una anastomosis funcional termino-terminal manual<sup>103</sup>. Un metaanálisis reciente en el que se incluyeron 676 pacientes sometidos a resección ileocólica con anastomosis Kono-S evaluó la eficacia de la técnica y demostró menores tasas de RPQ endoscópica y quirúrgica, así como menor tasas de complicaciones postquirúrgicas (íleo paralítico, oclusión intestinal, dehiscencia e infecciones)<sup>104</sup>. Específicamente, en 531 pacientes se evaluó la RPQ quirúrgica siendo de 1% (6/531), reportándose la tasa libre de RPQ quirúrgica a los 5 años de la cirugía índice de un 97%. En 168 pacientes se evaluó la incidencia acumulada de RPQ endoscópica siendo de 15% a los 18 meses (63/168 pacientes), y de 5% (14/109 pacientes) cuando se excluían los primeros pacientes operados bajo esta técnica quirúrgica<sup>103</sup>. Más recientemente también se ha planteado incluir la resección del mesenterio en las resecciones ileocecales<sup>105</sup>. Ambos tipos de cirugía apuntan a que la exclusión/resección del mesenterio podrían reducir la incidencia de RPQ, y existen ECA en marcha comparando ambas estrategias.

*Imagen 1:* Representación gráfica de una anastomosis Kono-S: (A) Columna de apoyo, (B y C) confección de la anastomosis funcional termino-terminal manual.



Las **estricuroplastias** son una alternativa segura a la resección para tratar estenosis cortas únicas o múltiples en pacientes con EC y compromiso yeyunoileal extenso, o en aquellos pacientes con resecciones previas con riesgo de presentar un síndrome de intestino corto. Se trata de realizar una enterotomía longitudinal y sutura perpendicular para ampliar la luz intestinal. Existen 2 tipos de estricuroplastias: tipo Heinecke-Mickulicz (estricuroplastia convencional) recomendada cuando la longitud de la estenosis es menor a 10 cm, y tipo Finney, en caso de estricuroplastias largas (12-25 cm)<sup>106,107</sup>.

### 1.5.2.3. Técnicas quirúrgicas en la EC de colon

La afectación exclusiva de colon se sitúa en torno a un 20-30% de los casos, de los cuales un 50% no presentan lesiones en el recto. Los procedimientos quirúrgicos más utilizados son la colectomía total con anastomosis ileorrectal y la proctocolectomía total con ileostomía terminal definitiva. En la **colectomía total con anastomosis ileorrectal**, como su nombre indica, no se reseca el recto por lo que requerirá seguimiento para prevenir la recidiva de la enfermedad y el desarrollo de displasia. Está indicada principalmente en mujeres de edad fértil sin afectación anorrectal, para preservar la inervación pélvica y la fertilidad. La probabilidad de la preservación del recto es del 70% y 63% a los 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente<sup>108</sup>. En los pacientes con afectación anorrectal está contraindicada por alto riesgo de complicaciones a nivel de la anastomosis<sup>109</sup>.

La **proctocolectomía con ileostomía terminal definitiva** implica un estoma definitivo originando un cambio marcado en la calidad de vida. Es la opción indicada en pacientes con riesgo elevado de incontinencia fecal. Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con el estoma y las relacionadas con las lesiones nerviosas a nivel pélvico secundario a la proctectomía como la disfunción sexual, urinaria o incluso infertilidad.

La **colectomía segmentaria** es apropiada en pacientes con afectación de un único segmento de colon o con una estenosis cólica corta<sup>90</sup>.

### 1.5.2.4. Cirugía abierta o cirugía laparoscópica

Las recomendaciones de la ECCO de 2019 consideran que debe ofrecerse la cirugía laparoscópica como primera opción quirúrgica en la EC en manos expertas<sup>90</sup>, aunque la tasa de conversión a cirugía abierta es 2.5 veces más frecuente incluso en este contexto. Únicamente 2 ECA se han llevado a cabo comparando la cirugía abierta vs laparoscópica para la realización de una resección ileocólica con anastomosis en el manejo de los pacientes con EC de intestino delgado, incluyendo un total de 120 pacientes. Dichos estudios se evaluaron en una revisión

Cochrane concluyendo que la cirugía laparoscópica es factible y puede ser tan segura como la cirugía abierta. En general, los pacientes operados vía laparoscópica tienen menor número de complicaciones infecciosas generales. En relación con la incidencia de dehiscencia de sutura, abscesos intraabdominales, tasas de reintervención quirúrgica a los 30 días de la cirugía primaria, son comparables en ambos tipos de cirugía. Desde el punto de vista estético, el tamaño de la incisión de la cirugía laparoscópica es considerablemente menor en relación con la cirugía abierta y la estancia hospitalaria también es menor, aunque sin diferencias estadísticamente significativas<sup>110</sup>.

Se recomienda que las cirugías más complejas como la resección laparoscópica en pacientes con EC complicada (masa intraabdominal, fístulas complejas, estenosis múltiples o afectación extensa) se realicen en centros especializados en cirugía colorrectal, con alta experiencia en laparoscopia, debido a la alta dificultad técnica<sup>111,112</sup>. La experiencia del cirujano y los centros de alto volumen quirúrgico en EII son factores que mejoran los resultados postquirúrgicos, por ello, la complejidad de estas cirugías ha conllevado al desarrollo de una subespecialización quirúrgica en pacientes con EII<sup>89</sup>.

#### **1.5.2.5. Complicaciones y morbilidad postquirúrgica.**

Las principales complicaciones de la cirugía en la EC suelen ser las habituales en la cirugía intraabdominal: hemorragia, infección de la herida quirúrgica, íleo paralítico, oclusión intestinal por adherencias postoperatorias, dehiscencia o estenosis de la anastomosis. Adicionalmente, pueden desarrollarse complicaciones específicas en relación con el tipo específico de cirugía, como es el caso de la disfunción urinaria, sexual o infertilidad tras la realización de una proctectomía, o la necrosis o retracción del estoma, deshidratación por pérdida masiva de líquidos y electrolitos, hernia paraestomal o prolapso en el caso de la ileostomía. Se debe tener en cuenta, la optimización nutricional preoperatoria del paciente, ya que reduce las complicaciones postoperatorias<sup>113</sup>. Por otra parte, la evidencia actual sugiere que el tratamiento preoperatorio con agentes anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab no aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes con EC sometidos a cirugía abdominal, por lo que el cese de estos medicamentos antes de la cirugía no es obligatorio<sup>90</sup>. Sin embargo, los corticoesteroides se han asociado con un incremento significativo de complicaciones infecciosas postoperatorias<sup>114</sup> y deberían evitarse cuando se prevé una cirugía.

En relación con la tasa de mortalidad postquirúrgica en pacientes con EC según los últimos estudios poblacionales publicados oscila entre el 1 y el 4,4%, tasas discretamente superiores a las tasas de mortalidad aceptadas en cirugía programada que se sitúan en torno al 1%. Son múltiples los factores que pueden influir en la mortalidad postoperatoria y que explican

la heterogeneidad reportada en diferentes estudios, entre ellos, factores relacionados con el paciente como la edad y las comorbilidades, factores relacionados con la enfermedad como la terapia farmacológica recibida previo a la cirugía, el estado nutricional preoperatorio, o la experiencia del cirujano y del centro hospitalario. Un estudio poblacional reciente que evaluó la tasa de mortalidad en pacientes con EC en la era de los biológicos en Cataluña objetivó una tasa de mortalidad de 2,5% siendo las comorbilidades y la edad, los factores de riesgo relacionados con la mortalidad postoperatoria<sup>115</sup>.

## **1.6. Recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn**

### **1.6.1. Historia natural de la enfermedad de Crohn postquirúrgica**

Lamentablemente, tras la resección intestinal con anastomosis un elevado porcentaje de pacientes desarrollará lesiones inflamatorias mucosas en el neóleon terminal anastomosado previamente no afecto por la enfermedad, fenómeno que se conoce como RPQ. El desarrollo de lesiones recurrentes implica un mayor riesgo de desarrollar síntomas y complicaciones propias de la EC y, por tanto, un mayor riesgo de requerir nuevas intervenciones quirúrgicas durante el seguimiento lo que incrementa el riesgo de pérdida de la función intestinal. Por esta razón, el paciente con EC que ha sufrido una resección intestinal debe ser evaluado, monitorizado y tratado adecuadamente para evitar la pérdida irreversible de la función intestinal con las complicaciones subsecuentes<sup>116</sup>. El estudio más relevante para el conocimiento de la historia natural de la RPQ se publicó en 1984<sup>117</sup>. Rutgeerts et al. siguieron de forma prospectiva a 114 pacientes que tras una primera resección ileal o ileocólica con anastomosis y sin tratamiento profiláctico posterior alguno, fueron monitorizados anualmente mediante ileocolonoscopia con intubación del neóleon terminal visualizando la anastomosis y 40 cm del neóleon. En dicho estudio se describió una tasa de RPQ endoscópica del 72% al año de la resección y se demostró que las lesiones se localizaban fundamentalmente en la zona de la anastomosis o proximal a la misma, reproduciendo habitualmente el mismo patrón inicial de la enfermedad<sup>117</sup>. La incidencia de la RPQ varía según las series publicadas desde entonces, si bien en ausencia de tratamiento profiláctico suelen ser similares las descritas en el estudio inicial de Rutgeerts. En general, se considera que alrededor de un 70% de pacientes desarrollan lesiones mucosas a nivel del neóleon terminal dentro del primer año posterior a la cirugía resectiva si ningún tratamiento preventivo se prescribe, situándose este alrededor del 40% bajo tratamiento preventivo. Las tasas de RPQ asociadas a síntomas son del 20-30% al año de la resección sin tratamiento, con un incremento del 10% en cada año posterior<sup>118</sup>.



Las causas por las cuales la RPQ ocurre preferentemente a nivel del íleon anastomosado se desconocen, pero esta preferencia anatómica pudiera tener la misma causa que la localización inicial ileocecal más frecuentemente afectada en los pacientes con EC. Además, se especula que a pesar de presentarse una normalidad macroscópica e histológica de los segmentos anastomosados demostrado mediante biopsias intraoperatorias<sup>117</sup>, existen cambios morfológicos detectados por microscopía electrónica en aquellas áreas histológicamente normales por microscopía óptica, hecho que apoya el concepto de inflamación crónica difusa, pudiendo ser esta la base del desarrollo de lesiones mucosas junto a otros factores endoluminales como el flujo cecal<sup>119</sup> y la microbiota intestinal<sup>120</sup> que podrían activar una respuesta inflamatoria macroscópica, podrían conllevar al desarrollo de una RPQ.

### 1.6.2. Definiciones de la recurrencia postquirúrgica

La definición de RPQ<sup>116</sup> puede variar en función del parámetro que la defina, si bien habitualmente, en práctica clínica y en investigación, suelen utilizarse los términos RPQ endoscópica, RPQ clínica y RPQ quirúrgica. Sin embargo, existen algunos conceptos adicionales que deben también introducirse:

1) *RPQ endoscópica*: definida por la presencia de lesiones inflamatorias a nivel de la mucosa del neóleon terminal y objetivadas mediante la ileocolonoscopía, con independencia de la presencia de síntomas. Como se comenta más adelante, su importancia radica en que la gravedad de estas lesiones tiene una buena correlación con el riesgo de presentar síntomas derivados de las mismas en el seguimiento, a los que siempre preceden. Además, la gravedad de la RPQ endoscópica constituye el criterio principal para iniciar o escalar tratamiento en la mayoría de guías de práctica clínica.

2) *RPQ clínica*: definida por la aparición de síntomas atribuibles a la EC en presencia de lesiones mucosas en el neóleon terminal. Lamentablemente no existe una definición más precisa ni una gradación de su gravedad; de hecho, la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo en este escenario han evaluado la RPQ clínica utilizando el índice de CDAI, siendo este poco específico y probablemente inapropiado para evaluar la sintomatología de los pacientes sometidos a una resección intestinal, dado que presentan diversos mecanismos potenciales por los cuales pueden presentar diarrea (malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome de intestino corto) y que no son atribuibles a la actividad inflamatoria per se. Por tanto, lo ideal es corroborar la recurrencia morfológica por técnicas de imagen o ileocolonoscopía siempre que existan síntomas clínicos.

3) *RPQ quirúrgica*: definida por la necesidad de una nueva resección intestinal debido al desarrollo complicaciones o refractariedad de la EC. Supone el último eslabón del fracaso de la cirugía índice y comporta un mayor riesgo de pérdida de función intestinal.

4) *RPQ histológica*: definida por la aparición de cambios inflamatorios en el estudio anatomopatológico sin necesidad de lesiones macroscópicas, no se utiliza en la práctica clínica y es poco utilizada en investigación. Cronológicamente, es la primera que aparece, habiéndose descrito cambios histológicos a los 8 días de infundir el contenido ileal en el asa eferente en pacientes con EC portadores de ileostomía de protección<sup>121</sup>.

5) *RPQ morfológica*: definida por la aparición de afectación de un tramo intestinal visualizado por cualquier prueba de imagen, enterografía por resonancia magnética o tomografía computarizada, radiología baritada, cápsula endoscópica o ileoscopia. La RPQ morfológica se utiliza particularmente en estudios retrospectivos si la ileocolonoscopia no está disponible o no es técnicamente factible, o en aquellos estudios que comparan técnicas de imagen para el diagnóstico de RPQ.

### 1.6.3. Clasificación de la recurrencia postquirúrgica endoscópica

En 1990, el grupo belga que más ha aportado al conocimiento de la RPQ publicó el conocido índice de Rutgeerts<sup>118</sup>. Desde entonces y hasta la actualidad se ha considerado el patrón de oro para la gradación de las lesiones endoscópicas recurrentes (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Índice endoscópico de Rutgeerts para la gradación endoscópica de la recurrencia postquirúrgica**

i0	Mucosa normal
i1	Presencia de menos de 5 aftas
i2	>5 aftas con mucosa normal entre ellas o lesiones discontinuas o lesiones confinadas a <1 cm de la anastomosis, en general úlceras
i3	Ileitis aftosa difusa sobre mucosa afecta
i4	Ileitis con úlceras profundas o amplias, empedrado o estenosis

La principal relevancia del estudio de Rutgeerts et al.<sup>118</sup> es haber demostrado que la gravedad de las lesiones endoscópicas visualizadas en los 30 primeros cm del neóleon terminal se correlacionan con la probabilidad de presentar síntomas propios de la enfermedad en el seguimiento. De hecho, hoy en día se considera que la aparición de lesiones mucosas precede al desarrollo de síntomas relacionados con la enfermedad. El estudio de Rutgeerts et al, mostraba una elevada probabilidad de desarrollar síntomas clínicos en aquellos pacientes con lesiones

mucosas i3-i4 y muy baja en aquellos con lesiones i0-i1, considerando que los pacientes con lesiones i2, presentaban un riesgo intermedio. Por este motivo consideraron que la RPQ endoscópica debía definirse por un índice de Rutgeerts superior a i1<sup>118</sup>. Posteriormente, se ha observado que es posible que no todas las lesiones definidas como un índice de Rutgeerts i2 tengan el mismo significado pronóstico. En este sentido, se ha propuesto la denominación de un subgrupo i2a para aquellas lesiones confinadas exclusivamente a la anastomosis (quedando el resto de las lesiones incluidas en i2, como i2b) dado que podrían tener un pronóstico mucho mejor que las lesiones más avanzadas<sup>122</sup>.

Por lo antes expuesto, se ha sugerido que el objetivo primario de los estudios que valoran la eficacia de fármacos en la prevención o tratamiento de la RPQ deberían estar focalizados en la prevención o reversión de lesiones i3-i4<sup>123</sup>. Sin embargo, desde la descripción del índice de Rutgeerts en 1990, su reproductibilidad, así como su validación en otros estudios, ha sido poco estudiada. De hecho, un aspecto importante para tener en cuenta es la variabilidad interobservador al estratificar el grado de recurrencia endoscópica mediante el índice de Rutgeerts. En un estudio francés reciente se evaluó el grado de reproductibilidad y, por tanto, la variabilidad interobservador del índice de Rutgeerts. Para ello, 13 endoscopistas entrenados evaluaron el índice de Rutgeerts de 39 videos de ileocolonoscopias realizadas 6 meses posteriores a una cirugía resectiva, evaluándose un total de 156 ileocolonoscopias (4 evaluaciones por cada video). El grado de concordancia medido mediante el índice Kappa fue “moderado” principalmente para diferenciar lesiones iguales a i2; en cambio, hubo una concordancia “apropiada” cuando se caracterizaban lesiones i3-i4<sup>124</sup>. En relación con la RPQ endoscópica, un aspecto relevante a considerar es el tramo a explorar durante la valoración endoscópica. En el estudio inicial de Rutgeerts et al.<sup>118</sup> se observó que los pacientes con lesiones avanzadas (i3-i4) presentaban una longitud media de intestino afecto de 22 cm (10-55 cm) mientras que solo fue de 8cm (2-15cm) en aquellos pacientes con lesiones más leves (i1-i2). De esto se puede extrapolar, que sería suficiente explorar 15 cm del neóleon terminal para así poder establecer la presencia o ausencia de lesiones mucosas y el grado de RPQ. En relación con las lesiones mucho más proximales a la anastomosis quirúrgica, hoy en día no existe un consenso sobre si deben ser consideradas o no como RPQ. En este sentido, un estudio en el que se realizaban enteroscopias intraoperatorias, se observó que un 65% de los pacientes presentaban lesiones aisladas en el intestino delgado proximal al intestino afecto tributario de reseca<sup>125</sup>. Estos hallazgos se reprodujeron más de una década después mediante estudio con cápsula endoscópica<sup>126</sup>. Sin embargo, estas lesiones no parecen tener un impacto real en el desarrollo a posteriori de RPQ endoscópica<sup>127</sup>.

### 1.6.4. Factores de riesgo para desarrollar recurrencia postquirúrgica

Dada la tasa de RPQ endoscópica al año de la cirugía, es evidente que hasta casi un tercio de los pacientes no la desarrollan. Por este motivo se ha intentado identificar qué factores se asocian a un mayor riesgo de RPQ, con el fin de poder establecer medidas preventivas más eficientes y estrategias de monitorización más adecuadas en función del riesgo basal de RPQ. En general, los factores que se han identificado con mayor frecuencia están relacionados con las características del paciente, de la enfermedad o con factores relativos a la cirugía realizada<sup>116</sup> (**Tabla 3**).

---

- *Relacionados con el paciente*

- Hábito tabáquico

- Edad más precoz al diagnóstico de la enfermedad

- Historia familiar de enfermedad inflamatoria intestinal

- Manifestaciones extraintestinales

- Factores genéticos: mutaciones del NOD2/CARD15

- Microbiota intestinal

---

- *Relacionados con la enfermedad*

- Localización ileal o ileocólica

- Menor tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la resección intestinal

- Resección intestinal previa

- Patrón penetrante

- Enfermedad perianal

- Afectación extensa (o resección extensa)

- Títulos elevados de anticuerpos contra *Sacharomyces cerevisiae* (ASCA)

- Presencia de granulomas en la pieza de resección

- Gravedad de la plexitis mientérica en la pieza de resección

---

- *Relacionados con la cirugía (ninguno definitivamente relacionado)*

- Anastomosis Kono-S

---

#### 1.6.4.1. Factores de riesgo relacionados con el paciente

En relación con los factores de riesgo relacionados con el paciente, el ***hábito tabáquico*** constituye el único factor de riesgo “modificable”, universalmente aceptado y el más consistentemente relacionado con la RPQ. De hecho, previamente se había demostrado que el

abandono del hábito tabáquico se asociaba con un menor riesgo de resección intestinal<sup>128</sup> y a un curso más benigno de la enfermedad<sup>129</sup>. En este sentido, ya en un estudio de la década de los '90 se objetivó que en torno a un 70% de los pacientes operados fumadores presentaban RPQ endoscópica al año de la cirugía, a diferencia de un 35% y un 27% de RPQ endoscópica en los no-fumadores y exfumadores, respectivamente<sup>130</sup>. Desde entonces, muchos estudios se han llevado a cabo para confirmar esta asociación. Más recientemente, un metaanálisis de estudios observacionales que incluía 2962 pacientes (1425 no fumadores, 1393 fumadores y 137 exfumadores) observó que los pacientes con EC que fuman tras la cirugía presentan un riesgo de 2 veces mayor de desarrollar RPQ quirúrgica a los 5 años y 2,5 veces mayor a los 10 años de seguimiento, y el doble de riesgo de desarrollar RPQ clínica en comparación con los pacientes no fumadores<sup>131</sup>. En cambio, el riesgo de RPQ quirúrgica en los pacientes exfumadores era similar al de los pacientes no fumadores (riesgo bajo), indicando que el cese del hábito tabáquico reduce el efecto del tabaco sobre el riesgo de RPQ clínica y quirúrgica. Por ello, se debe insistir en aquellos pacientes fumadores al momento de la cirugía intestinal en la importancia de abandonar el tabaco, puesto que es el único factor de riesgo potencialmente modificable y repetidamente relacionado con la RPQ. En relación al sexo, este no parece ser un factor de riesgo para RPQ, aunque algunos estudios han sugerido una mayor proporción de RPQ en mujeres<sup>81,132</sup>. En relación con la historia familiar de EII también hay resultados divergentes. Unkar et al.<sup>133</sup> asociaron el antecedente familiar de EII con un aumento del riesgo de nuevas resecciones intestinales (HR 2.24), asociación no corroborada en otros estudios<sup>134,135</sup>. Diversos estudios han identificado el inicio precoz de la enfermedad (debut en paciente joven) como un factor predictor de un fenotipo más agresivo de la EC<sup>136</sup>; sin embargo, el impacto del debut en edad temprana sobre la RPQ es difícil de interpretar debido al potencial efecto de confusión que podría tener el mayor tiempo de evolución de la enfermedad en estos pacientes. Algunos estudios han asociado el debut precoz de la enfermedad con un aumento en la incidencia de RPQ, particularmente con mayores tasas de RPQ quirúrgica<sup>137</sup>, mientras otros no han mostrado dicha asociación<sup>138</sup>. A pesar del papel de determinados polimorfismos genéticos como el del gen NOD2/CARD15 en la susceptibilidad y patogenia de la EC<sup>139,140</sup>, el rol de los factores genéticos en la RPQ todavía está por establecer. Un reciente metaanálisis incluyó 6 estudios con un total de 1003 pacientes en los que se evaluó la asociación entre los polimorfismos del NOD2 y la RPQ quirúrgica. Del total de pacientes, el 34% precisaron de reintervención quirúrgica en un período de seguimiento de 12 años. De estos, el 39% presentaban alguna mutación NOD2 contra el 30% sin mutación (p=0,06). Es decir, si bien no se demostró significación estadística entre el polimorfismo NOD2 y la RPQ quirúrgica, no puede descartarse que esto se debiese a un error beta y a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas<sup>141</sup>. Posteriormente, estudios de tamaño muestral reducido han hallado asociaciones del gen IRGM con un incremento de 1,7 veces del riesgo de cirugía<sup>142</sup>, del gen SMAD3<sup>143</sup> y el alelo

rs2043211 del gen CARD8 con el riesgo de desarrollar RPQ quirúrgica<sup>144</sup> o del alelo rs1847472 del gen BACH 2 con el desarrollo de RPQ<sup>145</sup>.

Por otra parte, como se ha comentado previamente, también se han relacionado factores endoluminales, entre ellos la ***disbiosis de la microbiota intestinal*** con la RPQ. En este aspecto, Wright et al.<sup>146</sup>, evaluaron la microbiota de 141 biopsias de 34 pacientes con EC operados, obtenidas a los 6 y 18 meses post-cirugía, y las compararon con biopsias de 28 controles (sujetos sanos o hemicolectomizados por otra causa), observando una diferencia taxonómica significativa entre pacientes recurrentes y pacientes en remisión. Básicamente, objetivaron que aquellos pacientes con RPQ presentaban un aumento significativo en el género *Proteus* y una reducción también significativa de *Faecalibacterium*, observando también que los pacientes fumadores presentaban un aumento marcado del género *Proteus*. Finalmente, tras corregir el modelo por hábito tabáquico, confirmaban que la disminución de *Faecalibacterium* y el aumento de *Proteus* se asociaban de forma independiente con un aumento del riesgo (>10 veces) de desarrollar RPQ<sup>146</sup>. En un estudio reciente de diseño similar, se observó que la recolonización de la microbiota tras una resección quirúrgica es distinta entre pacientes recurrentes y pacientes en remisión endoscópica, destacando en los pacientes con RPQ un aumento significativo del género *Fusobacteria* y de *Negativicutes*, postulándolos como un posible objetivo a la hora de evaluar nuevas estrategias terapéuticas. Estos hallazgos postulan que la disbiosis intestinal juega un rol importante también en la génesis de la RPQ y no sólo está implicado en la aparición de la EC<sup>147</sup>, además de establecer un nexo entre el tabaquismo y el riesgo de RPQ.

#### **1.6.4.2. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad**

En segundo lugar, se han descrito varios posibles factores asociados a la RPQ relacionados con la enfermedad. Si bien inicialmente la localización anatómica de la EC no parecía relacionada claramente con la RPQ, son varios los estudios que han descrito que la ***afectación ileocólica*** y la ***de intestino delgado proximal*** se asocian a un mayor riesgo de RPQ<sup>132,148,149</sup>. En general, los pacientes con EC que presentan una afectación gastrointestinal alta, es decir, del intestino delgado proximal, se consideran una población de “mayor riesgo” y de “peor pronóstico” dados los mayores requerimientos terapéuticos y el riesgo potencial de desarrollar síndrome de intestino corto posterior a resecciones quirúrgicas. En una cohorte de inceptión de un estudio poblacional europeo, se objetivó que la afectación del tracto gastrointestinal alto al diagnóstico se asociaba a un mayor riesgo de RPQ endoscópica y quirúrgica<sup>150</sup>. En relación con la ***duración de la enfermedad*** antes de la primera cirugía resectiva, varios estudios han sugerido que a menor tiempo entre el diagnóstico y la cirugía abdominal (es decir, la necesidad “precoz” de cirugía) mayor riesgo de RPQ<sup>151-154</sup>. En oposición a ello, otros

estudios no han encontrado dicha asociación. La falta de consistencia en los resultados obtenidos puede estar en relación con la variabilidad en la definición de cirugía precoz, es decir, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la cirugía índice. En este sentido, en algunos estudios<sup>151,155</sup>, una duración de la enfermedad menor a 10 años hasta la cirugía índice se asoció con un aumento en la incidencia de RPQ. Uno de los factores relacionados con la EC más claramente asociado a RPQ es la historia de resección intestinal previa<sup>156-159</sup>. En este sentido, es interesante la observación realizada en un ECA que comparó azatioprina con mesalazina como profilaxis de la RPQ, en el que a pesar de no hallarse diferencias de las tasas de RPQ quirúrgica entre ambos grupos de tratamiento, sí se observó que la profilaxis con azatioprina fue más efectiva para prevenir la RPQ clínica en los pacientes con resección intestinal previa, sugiriendo que aquellos pacientes con historia de cirugía previa requerían una profilaxis postoperatoria más intensiva para prevenir la RPQ<sup>160</sup>. El patrón fistulizante, caracterizado por la presencia de abscesos intraabdominales, el desarrollo de fístulas o perforación intestinal espontánea con plastrón, es otro de los factores que se ha asociado a RPQ en múltiples estudios. Un metaanálisis de 13 estudios por Simillis C et al.<sup>161</sup> observó una mayor tasa de RPQ clínica y quirúrgica en aquellos pacientes con una enfermedad fistulizante (HR 1,50; IC 95% 1,16-1,93). En general, a pesar de que los resultados de diferentes estudios son heterogéneos, se considera que el patrón fistulizante, la historia previa de resección intestinal, la enfermedad perianal, la afectación intestinal extensa o superior a 50 cm se relacionan con la RPQ, y en general, con una enfermedad más agresiva con necesidad de tratamiento precoz y con un mayor riesgo de insuficiencia intestinal en caso de requerir varias cirugías. Por último y en relación con las alteraciones histológicas de la pieza quirúrgica, la existencia de plexitis mientérica, (presencia de linfocitos, mastocitos o eosinófilos en el plexo mientérico submucoso en los márgenes de resección de la pieza quirúrgica) ha sido el factor de riesgo anatomopatológico más claramente relacionado con la aparición de RPQ. Un estudio reciente, prospectivo, que evaluaba la presencia de lesiones endoscópicas a los 6 meses de la cirugía y la asociación con la plexitis submucosa mientérica, objetivó que el riesgo de RPQ se correlaciona con la gravedad de la plexitis en los márgenes de la pieza resecada<sup>162</sup>.

#### **1.6.4.3. Factores de riesgo relacionados con la cirugía**

En tercer lugar, se han descrito algunos factores relacionados con el propio acto quirúrgico que pudieran tener un impacto en el desarrollo posterior de RPQ. Tras resultados iniciales un tanto contradictorios, parece demostrado que no hay diferencias en las tasas de RPQ entre cirugía abierta y laparoscópica, ni entre el tipo de anastomosis realizada (termino-terminal frente a latero-lateral). Como ya se ha mencionado, las nuevas técnicas anastomóticas y de

resección que excluyen o resecan el mesenterio podrían asociarse a menores tasas de RPQ endoscópica y quirúrgica<sup>104</sup> en comparación a las anastomosis habituales, por lo que parece una técnica prometedora en este escenario y debería considerarse la técnica de elección en los pacientes en los que se plantee una resección intestinal con anastomosis. Adicionalmente, tampoco existen diferencias en cuanto a la longitud de los márgenes de resección entre la zona sana y la zona afecta, por lo que hoy en día se debería reseca exclusivamente la zona macroscópicamente afecta con un margen de seguridad mínimo de aproximadamente 2 cm de mucosa sana.

### **1.7. Manejo del paciente con enfermedad de Crohn operado**

Una vez operado un paciente con EC, el objetivo terapéutico tras la resección intestinal es la prevención de aparición de nuevas lesiones a nivel de la mucosa intestinal del neóleon terminal y, en caso de aparecer lesiones, revertirlas o ralentizarlas con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y prevenir así el desarrollo de daño estructural preservando al máximo la integridad intestinal.

#### **1.7.1. Prevención primaria de la recurrencia postquirúrgica**

##### **1.7.1.1. Hábito tabáquico**

Se han realizado diferentes ensayos clínicos controlados con el objetivo de evaluar tratamientos efectivos en la prevención de la RPQ. Sin embargo, el riesgo de sobretratar el 30% de pacientes que no presentarán RPQ al año ha motivado que algunos autores se muestren reacios a iniciar tratamientos farmacológicos de forma sistemática tras la cirugía. El abandono del hábito tabáquico se considera prácticamente la única medida que debe indicarse a todo paciente con EC sometido a una resección intestinal dado que constituye el único factor repetidamente asociado a RPQ en diferentes estudios<sup>116</sup>. Por tanto, debería darse la información sobre el efecto deletéreo del tabaco en la evolución de su enfermedad a todo paciente fumador, y facilitar el abandono de su consumo. Fuera del cese del hábito tabáquico, no se cuenta con ninguna otra medida higiénica, dietética o ambiental que pueda disminuir el riesgo de desarrollo de RPQ.



### 1.7.1.2. Prevención farmacológica

Distintos fármacos se han evaluado en el contexto de ECA con el objetivo de prevenir la aparición de RPQ en la EC. Inicialmente, se evaluó la eficacia de la sulfasalazina en prevenir la RPQ, llevándose a cabo principalmente 4 ECA<sup>163-166</sup>, siendo la dosis de fármaco evaluada mayoritariamente la de 3g/día, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo para la prevención de RPQ quirúrgica o endoscópica, describiéndose un discreto beneficio en la aparición de la RPQ clínica. Teniendo en cuenta que la liberación del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) de la sulfasalazina se realiza mayoritariamente en el colon es esperable un efecto escaso a nivel del neofleon terminal, principal localización de la RPQ. Por ello, en una revisión posterior se postuló su potencial beneficio teórico tras una resección colónica segmentaria<sup>167</sup>.

Otro aminosalicilato, la mesalazina, a pesar de ser el fármaco que más se ha evaluado en esta indicación, solo ha llegado a demostrar un efecto preventivo discreto en algunos de los distintos metaanálisis realizados al respecto. El ECA más amplio en el que se incluyeron 318 pacientes tratados con placebo o mesalazina 4g/día durante 18 meses, no mostró diferencias significativas en las tasas de RPQ clínica (evaluada mediante el índice de CDAD)<sup>168</sup>. En general, de los estudios controlados con placebo disponibles en la literatura, tres han mostrado diferencias significativas en la prevención de la RPQ, 2 de ellos a 24 meses<sup>169,170</sup> y otro a 12 meses<sup>171</sup>. Sin embargo, las revisiones sistemáticas han demostrado un muy discreto efecto beneficioso en evitar la RPQ endoscópica y clínica<sup>172</sup>. Se han sugerido algunos factores que podrían mejorar su eficacia, como la utilización de altas dosis o el inicio precoz del tratamiento tras la cirugía; sin embargo, esto tampoco se ha demostrado en los estudios realizados.

El metronidazol, es un antibiótico imidazólico, que ha demostrado eficacia en la EC<sup>173</sup>, principalmente en la enfermedad perianal<sup>174</sup>. Su efecto en la prevención de la RPQ se explica principalmente por su actividad antimicrobiana contra los anaerobios, bacterias que predominan en la región ileocólica tras una cirugía y cuyos antígenos bacterianos tienen un rol en el desarrollo de la recurrencia. Un único ECA belga<sup>175</sup> en el que se incluyeron 60 pacientes aleatorizados a recibir metronidazol 20 mg/Kg/día o placebo durante los primeros 3 meses tras la cirugía, evaluándose las tasas de RPQ endoscópica a los 3 meses y a 3 años de la cirugía índice mediante el índice de Rutgeerts, demostró diferencias significativas en cuanto a las tasas de RPQ endoscópica precoz (a los 3 meses de la cirugía) pero dicha diferencia se perdía a los 3 años.

Las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) son fármacos de primera elección como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EC refractaria. Se dispone de 4 ECA<sup>160,176-178</sup>, cuyos resultados de eficacia globales fueron evaluados posteriormente en un metaanálisis<sup>179</sup>. En total incluían 433 pacientes, de los cuales 198 pacientes fueron tratados con tiopurinas y 235

pacientes tratados en ramas control (154 pacientes recibieron 5-ASA, 40 placebo y 41 metronidazol), demostrando que las tiopurinas son más eficaces en prevenir la RPQ clínica al año y 2 años de tratamiento. De estos 4 ECA, 3 evaluaban la RPQ endoscópica en 293 pacientes, de los cuales 129 pacientes fueron tratados con tiopurinas, demostrando mayor eficacia en prevenir RPQ endoscópica (Rutgeerts >i1) al año de tratamiento, pero sin demostrar mayor eficacia a la hora de prevenir RPQ endoscópica avanzada (índice de Rutgeerts >i2). Un punto para tener en cuenta es la seguridad del fármaco, siendo esta su principal limitación hoy en día, demostrándose en un ECA que un 30% de los pacientes con EC operados con criterios de alto riesgo de RPQ presentaban intolerancia previa o efectos adversos secundarios tras el inicio con tiopurinas<sup>180</sup>. Mañosa et al.<sup>181</sup>, llevaron a cabo un ECA, en el que se comparaba la eficacia de azatioprina en monoterapia y azatioprina asociada a metronidazol en 50 pacientes con EC operados, demostrando una disminución en las tasas de RPQ endoscópica a los 6 y 12 meses, en el grupo que recibió metronidazol (28% vs 44% y 36% vs 56%, respectivamente). Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, dado su bajo coste, las diferencias numéricas justificarían su uso en los primeros 3 meses tras la cirugía evitando así sus efectos secundarios, principalmente la neurotoxicidad, que limita su uso a largo plazo. De hecho, distintos ECA realizados con posterioridad han utilizado metronidazol combinado con tiopurinas o adalimumab<sup>180,182</sup>.

Los **agentes anti-TNF** también se han evaluado en la prevención de la RPQ. En este sentido, en los últimos años se han comunicado los resultados de algunos estudios controlados abiertos y series retrospectivas o prospectivas con un número limitado de pacientes. Los resultados más importantes proceden de los 2 únicos ECA disponibles: el estudio PREVENT<sup>183</sup> y el estudio APPRECIA<sup>182</sup>. El estudio PREVENT<sup>183</sup>, es el ECA más amplio realizado hasta la fecha en el cual se evaluó la eficacia de infliximab comparado con placebo en prevenir la RPQ. Se incluyeron 297 pacientes con EC operados en 104 centros hospitalarios a nivel mundial, de los cuales 147 pacientes fueron tratados con infliximab en régimen de mantenimiento estándar a cada 8 semanas a dosis de 5mg/Kg, sin pauta de inducción. En relación con los objetivos endoscópicos y clínicos a la semana 76 de seguimiento observaron una menor proporción no significativa estadísticamente de pacientes tratados con infliximab (4%) desarrollaron RPQ clínica (CDAI $\geq$ 200) junto con RPQ endoscópica en comparación al grupo de pacientes tratados con placebo (9%). Adicionalmente, un 22% de los pacientes tratados con infliximab en comparación a un 51% de los tratados con placebo (p=0,001) desarrollaron RPQ endoscópica, definida por un índice de Rutgeerts >i2. También evaluaron específicamente la RPQ endoscópica avanzada (índice de Rutgeerts i3 o i4) observando que se desarrolló en un 7,4% vs un 32% de los pacientes tratados con infliximab y placebo, respectivamente. Los autores concluyeron que infliximab no fue significativamente superior en reducir las tasas de RPQ clínica (objetivo primario del estudio)

pero sí más eficaz en prevenir la RPQ endoscópica, en comparación con placebo. El estudio APPRECIA, promovido por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), evaluó la eficacia de adalimumab (en esquema de inducción de 160mg, 80mg, seguido de mantenimiento 40 mg cada 2 semanas) frente a tiopurinas, ambos de forma concomitante con un curso de 3 meses de metronidazol, en la prevención de la RPQ en 84 pacientes. Las tasas de RPQ endoscópica al año de la cirugía fueron del 42% y 59% respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos. Los resultados del estudio APPRECIA sugieren que los anti-TNF no son claramente superiores a las tiopurinas y, por tanto, no existen en la actualidad criterios basados en ECA para la decisión de iniciar uno u otro tras la cirugía. Adicionalmente, se dispone de pequeños estudios sobre la eficacia de la prevención de RPQ con anti-TNF (infliximab o adalimumab), ver **Tabla 4**, heterogéneos, en los que no siempre se dispone de información suficiente relativa a los factores de riesgo de RPQ, lo que impide una correcta caracterización de los pacientes, describiendo tasas de RPQ endoscópica variables desde 0% hasta 40%.

Más allá de tiopurinas y agentes anti-TNF no se dispone de evidencia que sustente el uso de otros compuestos a pesar de haberse efectuado ECA con budesonida<sup>184</sup>, distintos probióticos<sup>185-187</sup>, anti-IL-10<sup>188</sup>, o vitamina D<sup>189</sup>.

**Tabla 4. Estudios de eficacia de los agentes anti-TNF en la prevención de la recurrencia postquirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn**

<i>Autor</i>	<i>Estudio (n)</i>	<i>Anti-TNF</i>	<i>RPQ</i>	
			<i>Endoscópica</i>	<i>Clínica</i>
Sorrentino 2007 <sup>190</sup>	Prosp (7)	Infliximab (I)	0% a 2 años	0% a 2 años
Regueiro 2009 <sup>191</sup>	Prosp (11)	Infliximab (I)	9% a 1 año	0% a 1 año
Sorrentino 2010 <sup>192</sup>	Prosp (12)	Infliximab (M)	0% a 3 años	0% a 3 años
Sakuraba 2012 <sup>193</sup>	Prosp (11)	Infliximab (M)	---	40% a 2 años
Yoshida 2012 <sup>194</sup>	Prosp (15)	Infliximab (I)	21% a 1 año	13% a 1 año 20% a 3 años
Papamichael 2012 <sup>195</sup>	Prosp (8)	Adalimumab (I)	12% a 6 meses 25% a 2 años	12% a 6 meses 12% a 2 años
Aguas 2012 <sup>196</sup>	Prosp (29)	Adalimumab (I)	21% a 1 año	14% a 1 año
Savarino 2012 <sup>197</sup>	Retrosp (6)	Adalimumab (I)	0% a 3 años	0% a 3 años
Armuzzi 2013 <sup>198</sup>	Prosp (11)	Infliximab (I)	9% a 1 año	9% a 1 año
Savarino 2013 <sup>199</sup>	Prosp (16)	Adalimumab (I)	6% a 2 años	12% a 2 años
Tursi 2014 <sup>200</sup>	Prosp (10)	Infliximab (I)	20% a 1 año	10% a 1 año
Tursi 2014 <sup>200</sup>	Prosp (10)	Adalimumab (I)	10% a 1 año	10% a 1 año
Araki 2014 <sup>201</sup>	Retrosp (50)	Infliximab (I)	---	12% a 36 meses
De Cruz 2015 <sup>202</sup>	Prosp (28)	Adalimumab (I)	21% a 6 meses	18% a 6 meses
Takeshima 2016 <sup>203</sup>	Retrosp (16)	Adalimumab (I)	36% a 25 meses	6% a 32 meses
Collins 2017 <sup>204</sup>	Retrosp (20)	Infliximab	24% a 1 año	13% a 1 año
Collins 2017 <sup>204</sup>	Retrosp (35)	Adalimumab	38% a 2 años	20% a 2 años
Alloca 2017 <sup>205</sup>	Retrosp (28)	Infliximab (25% I)	45% a 20 meses	---
Alloca 2017 <sup>205</sup>	Retrosp (16)	Adalimumab (50% I)	45% a 20 meses	---
Hiraoka 2017 <sup>206</sup>	Retrosp (27)	Infliximab (25% I)	48% a 1 año	---
Hiraoka 2017 <sup>206</sup>	Retrosp (9)	Adalimumab (50% I)	44% a 1 año	---
Fay 2017 <sup>207</sup>	Retrosp (32)	Infliximab	44% a 15 meses	---
Fay 2017 <sup>207</sup>	Retrosp (41)	Adalimumab	29% a 15 meses	---
Fukushima 2018 <sup>208</sup>	Prosp (19)	Infliximab (I)	23% a 2 años	---
Asada 2018 <sup>209</sup>	Prosp (26)	Adalimumab (I)	35% a 1 año	17% a 1 año
Auzolle 2018 <sup>210</sup>	Prosp (49)	Adalimumab	24% a 1 año	
Auzolle 2018 <sup>210</sup>	Prosp (15)	Infliximab	24% a 1 año	

RPQ, recurrencia postquirúrgica, I, inducción seguido de esquema de mantenimiento, M, mantenimiento sin inducción.

### 1.7.1.3. Estrategias de prevención de la recurrencia postquirúrgica

En la actualidad, contamos principalmente con 2 guías de recomendaciones sobre la monitorización, prevención y tratamiento de la RPQ en la EC, utilizadas frecuentemente en la práctica clínica diaria realizadas por GETECCU<sup>116</sup> y por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)<sup>212</sup>, respectivamente. Un aspecto por destacar es que a pesar de parecer estar bien establecido ciertos factores de riesgo de RPQ como tabaquismo activo, cirugía previa, patrón fistulizante, lo cual apuntaría a que existe una población de riesgo que podría beneficiarse de medidas más agresivas postcirugía, la mayoría de los estudios realizados no han estratificado a los pacientes según sus factores de riesgo a la hora de asignar los tratamientos profilácticos. El único ECA que ha estratificado el manejo de los pacientes con EC operados en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo (resección previa, patrón fistulizante y hábito tabáquico) ha sido el estudio POCER, diferenciando así pacientes de “alto o bajo riesgo”, de forma que los primeros recibían tiopurinas (o adalimumab en caso de intolerancia) tras la cirugía y los segundos únicamente metronidazol durante 3 meses. Sin embargo, el objetivo primario del estudio no era comparar los tratamientos sino la estrategia de monitorización de forma que los pacientes se aleatorizaban a “monitorización activa” (ileocolonoscopia a los 6 meses de la cirugía e intensificar el tratamiento en caso de RPQ endoscópica) o a “monitorización estándar” (ileocolonoscopia a los 18 meses), siendo el objetivo primario la proporción de RPQ endoscópica a los 18 meses de la cirugía. Los resultados demostraron que el control endoscópico precoz con intensificación del tratamiento en caso de constatar lesiones a los 6 meses resulta más eficaz en evitar el desarrollo de RPQ endoscópica a los 18 meses (49% frente a 67%). Sin embargo, a pesar de ser la estrategia más ampliamente aceptada y en la que se basan gran parte de las recomendaciones actuales, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, gracias a algunos estudios que han evaluado la RPQ endoscópica a los 6, 12 o 18 meses<sup>176,181,213</sup> se sabe que aproximadamente un tercio de los pacientes que desarrollan RPQ endoscópica en los primeros 18 meses presentan una ileocolonoscopia normal a los 6 meses de la cirugía. Por otra parte, existe entre un 20-30% de pacientes (en caso de que no realice profilaxis) y un 50-60% (en caso de seguir profilaxis) que no van a presentar RPQ endoscópica en los primeros 18 meses tras la cirugía. Por tanto, la estrategia de seguimiento mencionada no permite identificar a casi un tercio de los pacientes que presentan RPQ más allá de los 6 meses y probablemente somete a una ileocolonoscopia innecesaria a más de un 30% de pacientes que no presentarán RPQ endoscópica.

Ante un paciente con EC operado, es decir, con remisión de la enfermedad inducida quirúrgicamente, la AGA sugiere como mejor estrategia de prevención primaria de la enfermedad iniciar profilaxis farmacológica postoperatoria temprana (dentro de las 8 semanas posteriores a la cirugía) en contraposición al inicio de tratamiento guiado por endoscopia (tras la primera

ileocolonoscopia realizada de 6 a 12 meses después de la resección quirúrgica). Sin embargo, recomiendan tomar una decisión individualizada teniendo en consideración la presencia de factores de riesgo como una resección intestinal previa, el patrón fistulizante o el hábito tabáquico, que claramente se han asociado con un alto riesgo de recurrencia. Basándose en estos factores de riesgo, proponen una recomendación “generalizada” de inicio de tratamiento, suponiendo que una gran proporción de pacientes en práctica clínica se encuentran en este escenario. Sin embargo, para facilitar la estratificación de riesgo, categorizan a los pacientes en 2 grupos: ***pacientes de “bajo riesgo”***, aquellos mayores de 50 años, no-fumadores, con una duración de la enfermedad de >10 años, y que se trate de una primera cirugía de un segmento corto fibroestenótico menor de 10 a 20 cm, y ***pacientes de “alto riesgo”***, aquellos pacientes jóvenes menores de 30 años, fumadores, con 2 o más cirugías por patrón penetrante, con o sin enfermedad perianal. Únicamente en pacientes de bajo riesgo de RPQ, teniendo en cuenta el potencial riesgo de efectos adversos de la medicación sobre los potenciales beneficios de esta, consideran razonable optar por el tratamiento guiado endoscópicamente.

Las recomendaciones de GETECCU enfatizan la importancia del cese del tabaquismo en aquellos pacientes fumadores activos al momento de la cirugía y recomiendan iniciar un curso de 3 meses de metronidazol a dosis de 15-20 mg/Kg/día, en todos los pacientes operados, e iniciar tratamiento con tiopurinas o agentes anti-TNF después de la cirugía, tan pronto como sea posible. En relación con el tratamiento inmunosupresor o biológico, refieren que podría evitarse únicamente en aquellos pacientes operados por estenosis fibróticas puras de corta longitud y sin otros factores de riesgo. Dado que actualmente no se han demostrado grandes diferencias entre tiopurinas y anti-TNF, y teniendo en cuenta el coste reducido de las tiopurinas, consideran que estas deberían ser el fármaco de elección. Sin embargo, debe tomarse una decisión individualizada en cada paciente, por lo que debería considerarse el tratamiento con anti-TNF en monoterapia o en tratamiento combinado en aquellos pacientes con antecedente de múltiples resecciones intestinales o resecciones amplias dado el mayor riesgo de desarrollar un síndrome de intestino corto. Asimismo, la edad avanzada o el antecedente de linfoma podrían considerarse indicaciones de anti-TNF en monoterapia para evitar el uso de tiopurinas.

### **1.7.2. Monitorización postoperatoria**

Tanto la guía de GETECCU como la guía de la AGA recomiendan una monitorización endoscópica precoz a los 6 meses (máximo 12 meses) de la cirugía, independientemente de la estrategia terapéutica y de si se ha iniciado tratamiento profiláctico, ya que en función de la existencia lesiones debería intensificarse el tratamiento farmacológico, todo ello con la finalidad de evitar un daño estructural intestinal que conlleve a una nueva resección quirúrgica. Dada la

baja concordancia interobservador del índice de Rutgeerts anteriormente comentada, la ileocolonoscopia debería ser realizada por endoscopistas expertos, con al menos una evaluación de 15-20 cm del neóleon terminal. Si bien la valoración endoscópica inicial está claramente establecida, no existe consenso en el seguimiento a largo plazo, aunque el sentido común y la opinión generalizada es que se debe continuar el seguimiento<sup>214</sup>. En todo caso, parece razonable la realización de una nueva ileocolonoscopia si aparecen síntomas compatibles con una RPQ clínica o ante actividad biológica (con elevación de proteína C reactiva o calprotectina fecal) en pacientes que no habían desarrollado RPQ endoscópica en la evaluación inicial.

#### **1.7.2.1. Monitorización de la recurrencia postquirúrgica por métodos no invasivos**

La guía GETECCU recomienda el seguimiento de los pacientes a largo plazo por técnicas no invasivas. Este seguimiento puede ser clínico, biológico (mediante marcadores de actividad inflamatoria como la proteína C reactiva -PCR- y la calprotectina fecal -CalF-), y por técnicas de imagen no invasivas como ecografía intestinal y, en menor medida, la resonancia magnética intestinal y la videocápsula endoscópica.

La ***clínica*** no es un buen parámetro diagnóstico de RPQ endoscópica, dado que no se correlaciona bien con la presencia de lesiones mucosas en el neóleon terminal y viceversa. Por otra parte, los índices clínicos más utilizados para medir actividad inflamatoria en pacientes con EC (CDAI, índice de Harvey-Bradshaw) incluyen el número de deposiciones, que podría estar aumentado tras una resección intestinal en contexto de malabsorción de sales biliares o sobrecrecimiento bacteriano, entre otras causas. De hecho, en estudios de práctica clínica la definición de RPQ clínica se basa en la presencia de síntomas clave como: dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea, en asociación con lesiones en la mucosa del neóleon terminal objetivados por ileocolonoscopia o prueba de imagen.

Los principales ***marcadores de actividad biológica*** son la PCR y la CalF. La ***PCR*** es una proteína pentamérica producida por el hígado que se eleva tras estímulos de inflamación mediada por IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e IL-1 $\beta$ . En pacientes con EC se ha constatado una fuerte asociación entre la actividad inflamatoria y los niveles de PCR, siendo un parámetro útil para evaluar la respuesta a tratamientos de inducción<sup>215</sup>. Sin embargo, la PCR no muestra una adecuada correlación con la aparición de lesiones mucosas en el neóleon terminal anastomosado, por lo que debe considerarse como una herramienta adicional<sup>216,217</sup>. La ***CalF***, principal proteína citoplasmática de los leucocitos neutrófilos, es también un biomarcador de actividad inflamatoria con un elevado valor predictivo negativo de lesiones mucosas en pacientes con EII. Específicamente en el escenario de la RPQ, varios estudios prospectivos han valorado la correlación de la CalF con la RPQ endoscópica definida por el índice de Rutgeerts, objetivando

su utilidad por su valor predictivo negativo, de forma que valores inferiores a 100mcg/g son altamente sugestivos de ausencia de lesiones mucosas y por tanto de RPQ endoscópica<sup>218</sup>. Un metaanálisis reciente<sup>219</sup> que incluyó 9 estudios que correlacionaba los valores de CalF con RPQ endoscópica, concluyó que el punto de corte idóneo para RPQ endoscópica sería el de 150 mcg/g, a pesar de tener una sensibilidad y especificidad en torno al 70%. Finalmente, algunos estudios de pequeño tamaño muestral sugieren que los valores de CalF pueden persistir elevados en los primeros 3 meses tras la cirugía y, por tanto, debería evitarse su determinación en este período<sup>220</sup>. Sin duda alguna, son necesarios más estudios en este escenario para poder establecer la periodicidad adecuada de su realización en pacientes con EC operados y precisar el número de determinaciones elevadas que justificarían la realización de una ileocolonoscopia<sup>116</sup>.

La evaluación morfológica mediante ***técnicas de imagen*** en el estudio de la RPQ estaría justificada en el seguimiento tras una primera ileocolonoscopia normal, en aquellos pacientes en los que la valoración del neóleon terminal mediante ileocolonoscopia no ha sido técnicamente factible o por rechazo del paciente. Las principales técnicas de imagen utilizadas en el campo de la RPQ son la ecografía de abdomen y la enterografía por resonancia, dado que la tomografía computarizada en contexto de la irradiación no sería una técnica recomendada para realización rutinaria, y el tránsito intestinal ha caído en desuso ante las nuevas técnicas de imagen; sin embargo, la decisión de qué técnica escoger dependerá de la disponibilidad, experiencia, seguridad y coste<sup>116</sup>. La ***ecografía abdominal*** es una técnica que, a pesar de su bajo coste y amplia disponibilidad, es explorador dependiente y debería ser realizada por manos expertas. Como ventajas adicionales cabe destacar que no requiere preparación, no irradia y es rápida. Existe cierta controversia acerca de los parámetros que deben valorarse en el estudio de la RPQ, siendo el grosor de la pared intestinal el parámetro cardinal y considerándose un grosor superior a los 3,5 mm predictor positivo en más de un 94% de casos de recurrencia. En un metaanálisis reciente se estimó la sensibilidad del 89% y especificidad del 86% de la ecografía en manos expertas en este escenario<sup>221</sup>. La ***resonancia magnética intestinal*** tiene a su favor la ausencia de irradiación, la valoración global del intestino y sus posibles complicaciones extraluminales, así como la posibilidad de valoración por distintos radiólogos. Como desventajas destacan su elevado coste, la potencial intolerancia al contraste endovenoso, la dificultad de su realización en pacientes con claustrofobia y las habituales listas de espera. Los signos característicos de actividad inflamatoria son el engrosamiento de la pared intestinal, la captación de contraste y la hipervascularización del mesenterio (signo del peine), así como la presencia de úlceras o fístulas que traducirían una actividad inflamatoria de mayor gravedad<sup>222</sup>. Un metaanálisis reciente estimó una sensibilidad del 97% y especificidad del 84%, para el diagnóstico de RPQ, siendo en la actualidad la prueba de imagen de elección como alternativa a la ileocolonoscopia<sup>223</sup>. La ***videocápsula endoscópica*** es la técnica más similar a la ileocolonoscopia con capacidad para detectar incluso lesiones



intestinales proximales, desconociéndose realmente su traducción clínica e implicación terapéutica. Como principales desventajas destacan su coste y la probabilidad de impactación en caso de estenosis. Actualmente, no está estandarizado su uso en el escenario de la RPQ.

En base a lo anteriormente descrito, la guía de GETECCU recomienda junto con la ileocolonoscopia a los 6 meses de la cirugía una prueba no invasiva basal (CalF o ecografía abdominal), o si no es factible la realización de una ileocolonoscopia precoz por ser técnicamente inviable o por rechazo del paciente, recomiendan realizar una resonancia magnética intestinal. Como monitorización a largo plazo, se recomienda la determinación de CalF cada 4 o 6 meses, considerándose sugestivo de ausencia de RPQ endoscópica una CalF inferior a 100 mcg/g. La ecografía de abdomen se podría considerar cuando la determinación de CalF no esté disponible, recomendándose en estos casos una posible periodicidad anual. Finalmente, recomiendan la realización de una ileocolonoscopia control si: 1) se desarrollan síntomas digestivos junto con actividad biológica inflamatoria (elevación de PCR o CalF); 2) elevación de CalF en más de 2 determinaciones consecutivas; 3) sospecha de RPQ por pruebas de imagen<sup>116</sup>.

### **1.7.3. Tratamiento de la recurrencia postquirúrgica establecida.**

Una vez establecida la RPQ endoscópica, definida como un índice de Rutgeerts  $\geq 2$ <sup>118</sup>, el objetivo terapéutico debe orientarse a la reversión o a la mejoría de las lesiones inflamatorias mucosas para evitar así el desarrollo de síntomas secundarios (RPQ clínica) y complicaciones estenosantes y penetrantes. Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado la eficacia de tratamientos para la RPQ endoscópica establecida. De hecho, en el escenario de pacientes asintomáticos con RPQ endoscópica establecida, tan solo se ha realizado un único ECA<sup>224</sup>. En este estudio, Reinisch et al. incluyeron un total de 78 pacientes con RPQ endoscópica pero asintomática (definido como un CDAI <200) que fueron aleatorizados para seguir tratamiento con azatioprina (2-2,5 mg/Kg/día) o mesalazina (4 g/día) para prevenir RPQ clínica. Al final del seguimiento, el porcentaje de RPQ clínica fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con azatioprina (0% vs 18%). Además, también se objetivaron mayores tasas de mejoría endoscópica en el grupo de azatioprina en comparación a mesalazina (63% vs 34%). A fecha de hoy, no se ha publicado ningún otro ECA que tenga como objetivo evaluar la eficacia de otros fármacos en el tratamiento de la RPQ endoscópica establecida. Dos pequeños estudios abiertos han evaluado la eficacia del tratamiento de la RPQ con infliximab. Yamamoto et al.<sup>225</sup> incluyeron un total de 26 pacientes tratados con mesalazina como tratamiento preventivo de la RPQ que habían desarrollado a los 6 meses de la cirugía criterios de RPQ endoscópica sin RPQ clínica y que habían sido tratados con mesalazina 3g/día (10 pacientes), azatioprina 50 mg/día (8 pacientes) e infliximab 5 mg/Kg cada 8 semanas (8 pacientes). Se evaluó el desarrollo de RPQ clínica al año

de tratamiento, demostrando que ningún paciente tratado con infliximab desarrolló RPQ clínica, a diferencia del 38% y del 70% de los pacientes tratados con azatioprina y mesalazina, respectivamente. Adicionalmente, evaluaron la mejoría endoscópica tras 6 meses de tratamiento, objetivando una mejoría de las lesiones inflamatorias mucosas en 75% de los pacientes tratados con infliximab, en 38% de los pacientes tratados con azatioprina y 0% en los tratados con mesalazina ( $p=0,006$ ), concluyendo que el infliximab muestra mejores tasas de eficacia en revertir la actividad inflamatoria endoscópica y clínica. Sorrentino et al.<sup>226</sup> evaluaron la mejoría y remisión endoscópica al año de tratamiento en un grupo de 24 pacientes con RPQ endoscópica demostrada mediante ileocolonoscopia a los 6 meses de la cirugía. Del total de 28 pacientes, 13 fueron tratados con infliximab (5mg/Kg en esquema de mantenimiento, sin inducción previa), y 11 pacientes con mesalazina (800 mg/8 horas). Ningún paciente del grupo mesalazina presentó remisión endoscópica y 2 pacientes desarrollaron RPQ clínica. Del grupo de pacientes tratados con infliximab, 54% presentaron remisión endoscópica, 69% mejoría en el índice endoscópico de Rutgeerts y ningún paciente desarrollo RPQ clínica. En otro estudio del mismo grupo<sup>192</sup>, se evaluó el impacto de reintroducir infliximab en 10 pacientes en los que se había iniciado profilaxis de la RPQ con este fármaco pero a los que se había interrumpido tras una primera ileocolonoscopia normal, constatándose posteriormente RPQ endoscópica. La evaluación endoscópica tras un año de haber reiniciado el tratamiento con infliximab mostró curación de las lesiones endoscópicas en todos los pacientes (Rutgeerts i0-i1). En relación con adalimumab, los datos más relevantes provienen del estudio POCER<sup>202</sup>, diseñado para comparar dos estrategias de monitorización endoscópica distintas. Del grupo de 122 pacientes incluidos en el grupo de evaluación endoscópica a los 6 meses de la cirugía, 47 presentaban RPQ endoscópica, de los cuales 33 iniciaron adalimumab y en 6 se intensificó la pauta de adalimumab. El inicio de tratamiento con adalimumab consiguió la remisión endoscópica en el 39%, y la intensificación de adalimumab en el 50% de los pacientes. Adicionalmente, en una serie prospectiva y abierta que incluyó un pequeño grupo de 15 pacientes bajo tratamiento preventivo con azatioprina, salicilatos o infliximab que habían desarrollado RPQ endoscópica, el cambio de tratamiento a adalimumab consiguió la mejoría endoscópica en un 60% de los pacientes y en 15% a desaparición de las lesiones mucosas intestinales<sup>195</sup>. Por último y en relación con el beneficio que pudiera aportar los aminosalicilatos en la RPQ endoscópica establecida, un estudio retrospectivo desarrollado por nuestro grupo en 37 pacientes bajo tratamiento preventivo con azatioprina que desarrollaron RPQ endoscópica a los 6 meses de la cirugía pero sin criterios de RPQ clínica, se comparó la evolución tras añadir mesalazina 3g/día vs no realizar ningún cambio del tratamiento, sin objetivarse diferencias tras 2 años de tratamiento en ambos grupos.

En base a toda la literatura comentada, GETECCU en sus recomendaciones en relación con la RPQ endoscópica establece que: 1) los aminosalicilatos no juegan ningún papel en este

escenario; 2) en pacientes sin tratamiento profiláctico basal y con una RPQ endoscópica igual o superior a un índice de Rutgeerts i2b, debe iniciarse tratamiento con tiopurinas y/o agentes anti-TNF; 3) en pacientes bajo tratamiento profiláctico basal con tiopurinas o agentes anti-TNF, se recomienda escalamiento o intensificación terapéutica sólo si presentan RPQ endoscópica avanzada (Rutgeerts i3 o i4). Finalmente, recomienda monitorización estrecha tras los cambios de tratamiento para valorar respuesta y optimización del mismo a largo plazo.

## **2. JUSTIFICACIÓN**



## 2. JUSTIFICACIÓN

Una gran proporción de pacientes con EC requerirán cirugía a lo largo de la evolución de su enfermedad precisando una resección intestinal con intención curativa, es decir “libre” de lesiones macroscópicas. Sin embargo, prácticamente el 70% desarrollarán *de novo* lesiones mucosas intestinales principalmente a nivel del neóleon terminal anastomosado a partir de cambios microinflamatorios producto de múltiples factores, fenómeno conocido como RPQ, que precede a la aparición de síntomas digestivos secundarios y que finalmente podría conducir a un nuevo daño estructural que conlleve una nueva resección intestinal. A pesar de que los primeros estudios en este escenario datan de hace más de 35 años, se ha conseguido modificar poco la historia natural de la EC en el escenario postoperatorio. Por este motivo sigue siendo un campo de investigación amplio que va desde principios moleculares y genéticos, hasta el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de monitorización.

Actualmente, tras la cirugía intestinal resectiva las principales recomendaciones abogan por el inicio de tratamiento profiláctico con tiopurinas o agentes anti-TNF, exceptuando de dicha recomendación aquellos pacientes de “bajo riesgo” no fumadores, con resecciones cortas puramente estenóticas y sin antecedente de cirugía previa. Sin embargo, algunos autores cuestionan la necesidad de iniciar de forma sistemática la prevención farmacológica, aconsejándose la toma de decisiones individualizadas en base a los factores de riesgo u optando por el tratamiento solo de aquellos pacientes que desarrollan lesiones en el seguimiento. Lo que está ampliamente aceptado es la necesidad de realizar una ileocolonoscopia a los 6-12 meses tras la cirugía en todos los pacientes con EC operados, para valorar iniciar o intensificar el tratamiento en caso de constatarse la aparición RPQ endoscópica. En relación con el tratamiento profiláctico y al tratamiento de la RPQ endoscópica establecida con agentes anti-TNF, los ECA son escasos y los estudios prospectivos abiertos realizados cuentan con muestras reducidas de pacientes que poco reflejan la práctica clínica, existiendo un vacío tanto en la evidencia como en datos de práctica clínica.

Por último, existen pocos estudios con un tamaño muestral adecuado que evalúen la historia natural de la EC postquirúrgica a largo plazo, particularmente en aquellos pacientes que no presentan RPQ en la primera evaluación endoscópica. Esto limita las recomendaciones de monitorización a largo plazo, de forma que ninguna guía de práctica clínica ofrece recomendaciones de seguimiento más allá de los 12 meses tras la cirugía.

En la actualidad, las estrategias más utilizadas en práctica clínica son la profilaxis sistemática con tiopurinas y la abstención terapéutica en espera de los hallazgos del control endoscópico realizado a los 6 meses de la cirugía.

Al diseñar la presente tesis nos planteamos ampliar el conocimiento de la evolución de la EC postoperatoria a medio y largo plazo basándonos en datos procedentes de la práctica clínica real. Por ello nos propusimos evaluar, en primer lugar, la evolución a largo plazo de los pacientes tratados con tiopurinas como profilaxis postquirúrgica que no presentan RPQ en el primer control endoscópico. En segundo lugar, quisimos investigar las características de los pacientes en los que se prescriben agentes anti-TNF como profilaxis postquirúrgica y su eficacia. Por último, nos planteamos evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF para el tratamiento de la RPQ endoscópica ya establecida.

### **3. HIPÓTESIS**





### 3. HIPÓTESIS

Las hipótesis de las que partimos para la realización de esta tesis fueron:

- En los pacientes con EC operados que han iniciado de forma precoz tras la cirugía tratamiento profiláctico con tiopurinas y no desarrollan RPQ endoscópica precoz (a los 6-12 meses de la resección intestinal), continuar con tiopurinas es una estrategia terapéutica adecuada y su monitorización a largo plazo puede ser menos invasiva.
- Los pacientes con EC a los que se les ha iniciado tratamiento profiláctico con agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab), son principalmente un grupo de pacientes con factores clínico-epidemiológicos de “alto riesgo”. A pesar de ello, dicha estrategia preventiva es eficaz en prevenir la RPQ endoscópica, clínica y quirúrgica.
- El uso de agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) en el escenario de la RPQ endoscópica desarrollada en pacientes con EC postoperados sin tratamiento profiláctico o con tratamiento profiláctico instaurado pero diferente de agentes anti-TNF, es una estrategia eficaz para mejorar las lesiones mucosas, reducir los síntomas secundarios y evitar nuevas cirugías.



## **4. OBJETIVOS**



## 4. OBJETIVOS

El objetivo principal y los objetivos secundarios que conforman la presente tesis son:

### 4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la historia natural del desarrollo de RPQ endoscópica con tiopurinas, cuando inicialmente han prevenido la aparición de una RPQ endoscópica precoz en los primeros 6-12 meses tras la cirugía, y la eficacia de los agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) para la prevención y tratamiento de la RPQ endoscópica tras la cirugía resectiva intestinal.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar las tasas de RPQ clínica y quirúrgica a largo plazo en pacientes bajo tratamiento profiláctico de mantenimiento con tiopurinas, cuando estas han sido eficaces a la hora de evitar una RPQ endoscópica precoz, e identificar aquellos factores clínico-demográficos que se asocien con el desarrollo de RPQ.
- Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de RPQ endoscópica en los pacientes tratados con adalimumab o infliximab como tratamiento profiláctico de RPQ endoscópica precoz.
- Evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF en conseguir respuesta o remisión endoscópica e identificar los factores asociados con los resultados terapéuticos.



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**





## 5.1. ESTUDIO 1

*“Riesgo a largo plazo de recurrencia postquirúrgica endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn tras una primera evaluación endoscópica sin lesiones bajo tratamiento preventivo con tiopurinas.”*

### 5.1.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo a partir de un registro longitudinal, prospectivo y unicéntrico con el objetivo de evaluar las proporciones de RPQ endoscópica y de RPQ endoscópica avanzada en pacientes bajo tratamiento preventivo con tiopurinas sin RPQ endoscópica en la primera ileocolonoscopia tras la cirugía, es decir, tras haber prevenido una RPQ endoscópica precoz.

### 5.1.2. Selección de pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva y prospectiva todos los pacientes con EC en seguimiento en la unidad de EII del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, que precisaron cirugía mediante resección intestinal y anastomosis ileocólica desde enero de 1998 hasta abril de 2018. En la **Tabla 5** se especifican los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

**Tabla 5.** *Criterios de inclusión y exclusión en el estudio 1.*

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Haber iniciado tratamiento con tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) dentro del primer mes después de la cirugía como profilaxis de la RPQ.	Pacientes con tratamiento profiláctico de RPQ con fármacos diferentes a tiopurinas (salicilatos y biológicos).
Ausencia de RPQ endoscópica en la primera evaluación endoscópica realizada dentro de los primeros 18 meses posteriores a la cirugía índice.	Pacientes con ostomías transitorias o definitivas.
Seguimiento de al menos 12 meses desde la primera evaluación endoscópica.	
Disponer de al menos una evaluación endoscópica adicional con valoración del índice de Rutgeerts durante el seguimiento.	

### 5.1.3. Objetivos y definiciones

El objetivo primario del estudio 1 fue evaluar las proporciones de RPQ endoscópica y de RPQ endoscópica avanzada durante el seguimiento, estimar las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año, y evaluar los factores demográficos o clínicos asociados de forma independiente al desarrollo de ambas.

Se plantearon, además, dos objetivos secundarios. Primero, evaluar las tasas de desarrollo de RPQ clínica y quirúrgica. Segundo, y dada la disponibilidad de agentes biológicos que podrían reducir la tasa de RPQ quirúrgica, se decidió evaluar la supervivencia libre de un “*objetivo combinado*” definido de forma arbitraria como el desarrollo de cualquiera de los siguientes supuestos: inicio de agentes biológicos, desarrollo de RPQ clínica o RPQ quirúrgica.

La *RPQ endoscópica* se definió como un índice endoscópico de Rutgeerts  $>i1$  y la *RPQ endoscópica avanzada* como un índice endoscópico de Rutgeerts  $>i2$ . La *RPQ clínica* se definió como el desarrollo de síntomas digestivos, junto con la presencia de lesiones mucosas en la ileocolonoscopia o afectación inflamatoria propia de la enfermedad detectada en la resonancia magnética intestinal y, por último, la *RPQ quirúrgica* como la realización de una nueva resección intestinal.

Por otra parte, se definió *seguimiento endoscópico* como el tiempo entre la primera evaluación endoscópica tras la cirugía índice y la evaluación endoscópica que demostró desarrollo de RPQ endoscópica o la última evaluación endoscópica sin lesiones mucosas en el neóleon terminal durante el seguimiento. *Seguimiento clínico* fue definido como el tiempo entre la primera evaluación endoscópica tras la cirugía índice y el desarrollo de RPQ clínica o, en ausencia de RPQ clínica, la fecha de final de seguimiento.

### 5.1.4. Descripción del tratamiento

Dado que la gran mayoría de los pacientes de nuestro centro inician tratamiento preventivo precoz con tiopurinas tras una resección intestinal y con la finalidad de obtener una cohorte más homogénea que describiera la historia natural de los pacientes bajo tratamiento preventivo con tiopurinas, cuando éstas han sido eficaces en evitar la RPQ endoscópica precoz, demostrada con una evaluación endoscópica inicial sin lesiones mucosas inflamatorias en el neóleon terminal, se excluyeron aquellos pacientes tratados con otros fármacos (salicilatos y biológicos). En aquellos pacientes tratados con azatioprina la dosis utilizada fue de 2-2,5 mg/Kg/día. Los pacientes intolerantes a la azatioprina fueron tratados con mercaptopurina a dosis de 1,5 mg/Kg/día. En algunos pacientes, se utilizó metronidazol de forma concomitante a una dosis de 15-20 mg/Kg/día durante los primeros tres meses tras la cirugía.

### 5.1.5. Variables y seguimiento

Se registraron las características basales de los pacientes, incluyendo datos demográficos (edad, sexo), epidemiológicos (tabaquismo, antecedentes familiares de EII) y clínicos (fecha de diagnóstico de EC, fenotipo de la enfermedad según la clasificación de Montreal, resecciones intestinales previas, indicación de la cirugía índice, tipo de resección quirúrgica y anastomosis). Durante el seguimiento los pacientes se sometieron a una evaluación clínica y analítica cada 4-6 meses. Se registraron durante este período los cambios en el tratamiento médico (decididos a discreción del médico tratante) y las ileocolonoscopias realizadas junto con el índice endoscópico de Rutgeerts registrado o calculado a partir del informe de las ileocolonoscopias. Todas las evaluaciones endoscópicas realizadas posteriores a la primera ileocolonoscopia se realizaron a criterio del médico tratante.

### 5.1.6. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), según su distribución normal. Se realizaron modelos de regresión logística univariable y multivariable para determinar las variables independientes predictoras de RPQ endoscópica. Las variables incluidas en el análisis multivariable fueron aquellas asociadas de forma significativa con el desarrollo de RPQ endoscópica o con un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se describen las odds ratios (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para representar la aparición de RPQ clínica y el desarrollo del objetivo combinado durante el seguimiento. El tiempo total de seguimiento endoscópico por persona se calculó como la suma de los tiempos de seguimiento endoscópico individual. Las tasas de incidencia de RPQ endoscópica y endoscópica avanzada se calcularon como el número de personas que experimentaron un evento de RPQ endoscópico incidente (avanzado o no) dividido por el tiempo total de seguimiento endoscópico por persona. Para realizar el análisis estadístico del estudio se utilizó STATA V.13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos).

### 5.1.7. Aspectos éticos

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación recogidas en la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro.

## 5.2. ESTUDIO 2

*“Adalimumab o infliximab como tratamiento profiláctico de la recurrencia postquirúrgica precoz en pacientes con enfermedad de Crohn: resultados del registro ENEIDA.”*

### 5.2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de ámbito estatal, retrospectivo, multicéntrico, observacional, a partir de la base de pacientes ENEIDA promovida por GETECCU, con el objetivo de evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF (adalimumab o infliximab) en la prevención de la RPQ durante los primeros 18 meses posteriores a la cirugía.

### 5.2.2. Selección de pacientes

A partir del registro ENEIDA de GETECCU, se identificaron y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EC basado en los criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos, aceptados por la ECCO, que fueron sido sometidos a cirugía realizándose una resección ileocecal o ileocólica con anastomosis ileocólica, y que posteriormente hubiesen iniciado tratamiento con agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) con indicación de profilaxis de la RPQ. En la **Tabla 6** se especifican los criterios de inclusión y exclusión en el estudio 2.

**Tabla 6.** *Criterios de inclusión y exclusión en el estudio 2.*

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Haber iniciado tratamiento con agentes anti-TNF (infliximab o adalimumab) dentro de los primeros 3 meses posteriores a la cirugía como profilaxis de la RPQ.	Pacientes con tratamiento profiláctico de RPQ con fármacos diferentes a agentes anti-TNF (salicilatos, tiopurinas, ustekinumab o vedolizumab).
Disponer de una evaluación endoscópica del neoíleon terminal dentro de los primeros 18 meses posteriores a la cirugía índice.	Pacientes portadores de ostomías definitivas o transitorias al momento del inicio del anti-TNF.

### 5.2.3. Registro ENEIDA

El registro ENEIDA es una base de datos de ámbito estatal creada por GETECCU. GETECCU es una sociedad científica sin fines de lucro fundada hace más de 30 años y que reúne trabajadores en el ámbito sanitario interesados en la EII (gastroenterólogos, cirujanos, pediatras, enfermeros y biólogos), con más de 1000 socios en la actualidad. ENEIDA es un registro de pacientes con diagnóstico de EII creada en el año 2006, de base hospitalaria, en el que los investigadores de cada centro hospitalario participante incluyen voluntariamente los pacientes, actualizándose el registro de datos de forma prospectiva. Para la participación de un centro hospitalario en el registro ENEIDA, esta debe ser aprobada por el comité ético correspondiente de cada centro. Todos los pacientes incluidos en el registro ENEIDA deben firmar un consentimiento informado conforme aceptan participar en el registro. Actualmente participan más de 80 centros estatales y en el momento de la realización del presente estudio incluía más de 50.000 pacientes.

La base de datos incluye información demográfica, fenotipo de la enfermedad, manifestaciones extraintestinales, tratamientos médicos prescritos incluyendo tratamientos inmunosupresores o biológicos, así como su indicación, efectos adversos y eficacia. Asimismo, se registran las cirugías relacionadas con la EII, pudiéndose registrar adicionalmente las ileocolonoscopias realizadas durante el seguimiento. Cualquier investigador principal de los centros participantes en el registro ENEIDA puede solicitar estudios de explotación de los datos de la base; sin embargo, estas solicitudes precisan la aprobación del área de investigación de GETECCU para su realización.

### 5.2.4. Objetivos y definiciones

El objetivo primario del estudio 2 fue evaluar la eficacia de los agentes anti-TNF en la prevención de la RPQ endoscópica y RPQ endoscópica avanzada durante los primeros 18 meses posteriores a la cirugía índice, en pacientes que habían iniciado tratamiento biológico con adalimumab o infliximab con esta indicación y determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de RPQ en este escenario. Como objetivos secundarios, se planteó evaluar las tasas de desarrollo de RPQ clínica a los 18 meses y RPQ quirúrgica al final de seguimiento.

Se definió, RPQ endoscópica como un índice endoscópico de Rutgeerts superior a i1 y RPQ endoscópica avanzada como un índice endoscópico de Rutgeerts superior a i2. La RPQ clínica como el desarrollo de síntomas digestivos, junto a la constatación de actividad inflamatoria en la ileocolonoscopia o en la enterografía por resonancia magnética. Por último, la RPQ

*quirúrgica* se definió como la necesidad de una nueva resección intestinal secundaria a complicaciones relacionadas con la EII.

### **5.2.5. Variables y seguimiento**

Se registraron las características demográficas y clínicas basales, las cirugías realizadas, las características de la cirugía índice, el intervalo de tiempo entre la cirugía índice y el inicio del tratamiento con anti-TNF, el uso concomitante de inmunosupresores (tiopurinas o metotrexato), el cumplimiento o no de un curso de metronidazol como profilaxis de la RPQ. Además, para cumplir el propósito del estudio, se registraron todas las ileocolonoscopias realizadas dentro de los 18 primeros meses posterior a la cirugía.

### **5.2.6. Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describieron como media  $\pm$  DE o como medianas y RIC para los casos con distribución asimétrica. La distribución normal se evaluó utilizando gráficos Q-Q. Las diferencias estadísticas entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  para variables categóricas, y para las variables continuas con distribución normal, la prueba de *t* de Student o la prueba exacta de Fisher y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas con distribución asimétrica. Para determinar aquellas variables independientes predictivas de RPQ se realizó un modelo de regresión logística univariable y multivariable mediante pasos hacia atrás. Las variables incluidas en el análisis multivariable fueron aquellas significativamente asociadas con el objetivo endoscópico (desarrollo de RPQ endoscópica) o con un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se reportaron las OR con IC del 95%. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para representar el desarrollo de RPQ clínica durante el seguimiento. En un análisis exploratorio, se realizó un modelo de regresión logística univariable para evaluar aquellas posibles variables asociadas con el uso de tratamiento concomitante con inmunosupresores. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas si presentaban una  $p < 0,05$ . Todos los análisis fueron realizados con STATA V.13.0 (College Station, Texas, EE. UU.)

### **5.2.7. Aspectos éticos**

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación recogidas en la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité científico de GETECCU.

### 5.3. ESTUDIO 3

*“Agentes anti-TNF como tratamiento de la recurrencia postquirúrgica endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn: un estudio a nivel nacional tras emparejamiento por puntuación de propensión.”*

#### 5.3.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de ámbito estatal, retrospectivo, multicéntrico, observacional con el objetivo de evaluar las tasas de mejoría y resolución endoscópica bajo tratamiento con anti-TNF como tratamiento de la RPQ endoscópica establecida.

#### 5.3.2. Selección de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EC basado en los criterios aceptados por la ECCO, con antecedente de resección intestinal con anastomosis ileocólica, que habían iniciado tratamiento con agentes anti-TNF (influximab o adalimumab) posterior al diagnóstico de RPQ endoscópica (definida por un índice de Rutgeerts  $>1$ ), independientemente de la presencia de síntomas. Los pacientes fueron identificados a partir de cada una de las bases de datos locales de EII y de las historias clínicas de cada centro hospitalario participante. En la **Tabla 7** se especifican los criterios de inclusión y exclusión en el estudio 3.

**Tabla 7.** *Criterios de inclusión y exclusión en el estudio 3.*

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Disponer de una evaluación endoscópica posterior a la cirugía que demuestre RPQ endoscópica.	Índice endoscópico de Rutgeerts $<1$ en la ileocolonoscopia previa al inicio del agente anti-TNF.
Haber iniciado tratamiento con agentes anti-TNF (influximab o adalimumab) posterior al diagnóstico de RPQ endoscópica.	Pacientes con ostomías transitorias o definitivas al momento del inicio del tratamiento anti-TNF.
Disponer de al menos una evaluación endoscópica tras al menos 6 meses de tratamiento con algún agente anti-TNF (influximab o adalimumab)	Indicación del anti-TNF como prevención de la RPQ endoscópica



### 5.3.3. Objetivos y definiciones

El objetivo principal del estudio fue evaluar las tasas de mejoría y resolución endoscópica bajo tratamiento con anti-TNF (infliximab o adalimumab) indicado como tratamiento de la RPQ endoscópica establecida. Como objetivo secundario se estudió de forma comparativa mediante puntuación de propensión la eficacia de los dos agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab) como tratamiento de la RPQ endoscópica establecida. Por otra parte, se determinó la proporción de RPQ clínica al inicio del agente anti-TNF y, a partir de allí, se evaluó las tasas de desarrollo de RPQ clínica durante el seguimiento en aquellos pacientes que no la presentaban inicialmente, y el porcentaje de resolución de la RPQ clínica en aquellos pacientes que la presentaban al inicio del agente anti-TNF.

Se definió *remisión endoscópica* como un índice de Rutgeerts <i2 y *mejoría endoscópica*, como cualquier reducción en el índice de Rutgeerts basal. Se definió *RPQ endoscópica avanzada* como un índice de Rutgeerts i3 o i4.

Considerando que hasta la fecha no se ha validado ninguna puntuación clínica para la definición de RPQ clínica y dado que estos pacientes pueden desarrollar diarrea crónica como consecuencia de las resecciones ileocólicas (secundariamente a sobrecrecimiento bacteriano intestinal o malabsorción de sales biliares), se definió la *RPQ clínica* como la presencia y desarrollo de 2 de los 3 siguientes criterios: 1) pérdida de peso, 2) aumento del número de deposiciones, en relación al hábito deposicional basal del paciente, como mínimo de más de 2 deposiciones/día, y 3) aparición de dolor abdominal.

### 5.3.4. Base de recogida de datos

Los datos se recopilaron y gestionaron mediante la creación de un cuaderno de recogida de datos a través de la plataforma electrónica de investigación *Research Electronic Data Capture* (REDCap), diseñada para la recogida de datos de estudios de investigación, promovida y disponible a través de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) [AEG-REDCap; www.aegastro.es]. La AEG es una sociedad médica y científica sin fines de lucro centrada en la gastroenterología, que promueve este servicio de forma gratuita, con el único objetivo de fomentar la investigación clínica.

### 5.3.5. Variables y seguimiento

Las variables del estudio se agruparon en tres intervalos de tiempo:

1º: desde el diagnóstico de la EC hasta la cirugía índice.

2º: desde la cirugía índice hasta el inicio del tratamiento con agentes anti-TNF.

3º: desde el inicio del anti-TNF hasta el final del seguimiento, la suspensión del anti-TNF, nueva resección intestinal, muerte o pérdida de seguimiento (lo que primero ocurriera).

Se registraron las características basales de los pacientes, incluyendo: fecha de nacimiento, sexo, hábito tabáquico en el momento del diagnóstico y momento de la cirugía, fecha del diagnóstico de la EC, localización y patrón de la enfermedad, enfermedad perianal y manifestaciones extraintestinales, el número de resecciones intestinales previas, la exposición a inmunosupresores previa a la cirugía, la exposición a agentes anti-TNF previa a la cirugía, tratamiento con agentes anti-TNF durante los 6 meses previos a la cirugía.

En relación con la cirugía índice, se recogió el tipo de prevención primaria de RPQ endoscópica, si se realizaba. Se consideró como ileocolonoscopia índice la última evaluación endoscópica realizada antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF que demostraba RPQ endoscópica. Para la evaluación de la RPQ clínica, se registraron número de deposiciones, presencia de dolor abdominal o pérdida de peso, desarrollado dentro de los primeros 3 meses posterior a la cirugía, durante el seguimiento y en la última visita de seguimiento. Esto permitió evaluar tanto la existencia de RPQ clínica en cualquier momento como su resolución durante el seguimiento bajo tratamiento con anti-TNF.

En relación con la actividad biológica de la enfermedad, se registraron en los 3 intervalos de tiempo del estudio los niveles de PCR (estableciendo como punto de corte 5 mg/l) y de CalF (estableciendo como punto de corte 100 mg/Kg), siempre que estuviesen disponibles. Se registraron los hallazgos endoscópicos (índice de Rutgeerts) de todas las ileocolonoscopias realizadas entre la cirugía índice y el inicio del anti-TNF y después de iniciar anti-TNF. En cuanto al tratamiento con anti-TNF, recopilamos el tipo de fármaco iniciado (adalimumab o infliximab), el régimen de tratamiento (si se realizó o no pauta de inducción fase de inducción y esquema de mantenimiento establecido), necesidad de intensificación, optimización o interrupción del tratamiento, así como el uso concomitante de inmunosupresores (tiopurinas o metotrexato). Los hallazgos de la resonancia magnética intestinal en el momento de iniciar el anti-TNF y posteriores se registraron cuando estaban disponibles. En relación con la RPQ quirúrgica, se registró la necesidad de nuevas resecciones intestinales y su fecha de realización.

### **5.3.6. Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describieron como medias  $\pm$  DE o como medianas y RIC para los casos con distribución asimétrica. La distribución normal se evaluó utilizando gráficos Q-Q. Las diferencias estadísticas entre grupos se evaluaron mediante la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas, la prueba *t* de Student o la prueba exacta de Fisher para las variables continuas con distribución normal, o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables con distribución asimétrica. Se realizaron modelos de regresión logística univariable y multivariable aplicando el procedimiento de pasos hacia atrás para determinar qué variables eran predictivas independientes de mejoría y remisión endoscópica. Las variables incluidas en el análisis multivariable fueron aquellas significativamente asociadas con el criterio de valoración o con un valor de  $p < 0,05$  en el análisis univariable. Se reportaron las OR con IC del 95%. En un análisis secundario y considerando la dificultad de cuantificar la asociación de infliximab o adalimumab con mejoría y remisión endoscópica de manera no sesgada, se realizó una escala de propensión con un modelo de regresión logística, siendo la variable dependiente recibir infliximab como tratamiento para la RPQ endoscópica. De acuerdo con la puntuación de propensión, los pacientes fueron seleccionados por emparejamiento 1:1 sin reemplazo utilizando el método del paciente más próximo. Se utilizó una amplitud de calibrado de 0,2 diferencias estandarizadas para el emparejamiento. El equilibrio de la distribución de las características iniciales entre los dos grupos se evaluó mediante el examen de las diferencias estandarizadas absolutas. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas mediante una  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron con STATA V.13.0 (College Station, Texas, EE. UU.).

### **5.3.7. Aspectos éticos**

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación recogidas en la declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

## **6. RESULTADOS**



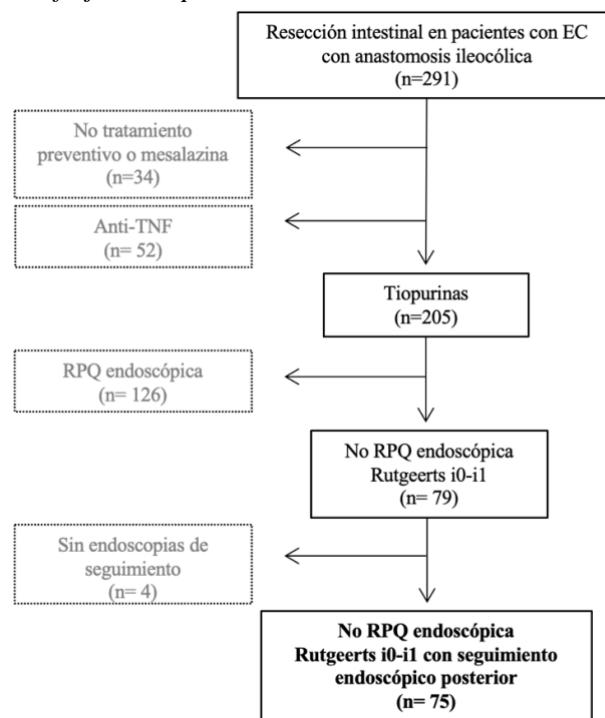
## 6.1. ESTUDIO 1

*“Riesgo a largo plazo de recurrencia postquirúrgica endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn tras una primera evaluación endoscópica sin lesiones bajo tratamiento preventivo con tiopurinas.”*

### 6.1.1. Población a estudio

De un total de 291 pacientes con EC sometidos a resección intestinal y anastomosis ileocólica, 34 pacientes no recibieron tratamiento preventivo de la RPQ o fueron tratados con mesalazina y 52 pacientes fueron tratados con agentes anti-TNF, siendo excluidos del análisis. A los 205 pacientes restantes se inició tratamiento con tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) como profilaxis de la RPQ endoscópica durante el primer mes posterior a la cirugía índice. De ellos, 126 pacientes desarrollaron RPQ endoscópica demostrada en la primera ileocolonoscopia posterior a la cirugía índice. De los 79 pacientes que no presentaban ninguna lesión mucosa en el neofleon terminal o presentaban lesiones mucosas leves no significativas (índice endoscópico de Rutgeerts i0-i1, respectivamente) en la primera evaluación endoscópica realizada tras una mediana de 11,7 (7-14) meses tras la cirugía índice, cuatro pacientes no fueron sometidos a ninguna evaluación endoscópica posterior, motivo por el que fueron excluidos (**Figura 1**). Finalmente, se incluyó un total de 75 pacientes en el análisis.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población a estudio.



### 6.1.2. Características basales de los pacientes

Las características basales de los pacientes incluidos se resumen en la **Tabla 8**. El 79% de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo establecido para el desarrollo de RPQ (patrón penetrante, tabaquismo activo, resecciones intestinales previas o enfermedad perianal), y el 35% reunían más de un factor de riesgo. De los 30 pacientes (40%) que eran fumadores activos en el momento de la cirugía índice todos excepto uno siguió fumando durante el seguimiento. En relación con el tratamiento previo recibido, el 61% de los pacientes había estado expuesto a tiopurinas y un 25% a agentes anti-TNF antes de la cirugía. Con relación al estudio histológico de la pieza quirúrgica, el 6% de los pacientes presentaba plexitis mientérica.

**Tabla 8.** Características basales de la cohorte total de pacientes.

	<b>Total de pacientes</b> (n=75)
Edad al momento de la cirugía, años	31 (25-40)
Sexo masculino	38 (51)
Localización de la enfermedad	
Ileal	47 (62)
Cólica	2 (3)
Ileocólica	26 (35)
Afectación gastrointestinal alta	6 (8)
Patrón de la enfermedad	
Inflamatorio	9 (12)
Estenosante	29 (39)
Fistulizante	37 (49)
Resecciones intestinales previas	6 (8)
Fumadores activos al momento de la cirugía índice	30 (40)
Enfermedad perianal	15 (20)
Al menos 1 factor de riesgo para RPQ	59 (79)
> 1 factor de riesgo para RPQ	26 (35)
Curso de 3 meses de metronidazol oral posterior a la cirugía índice	18 (21)
Exposición previa a tiopurinas	46 (61)
Exposición previa a anti-TNF	19 (25)
Seguimiento clínico, meses	84 (49-156)

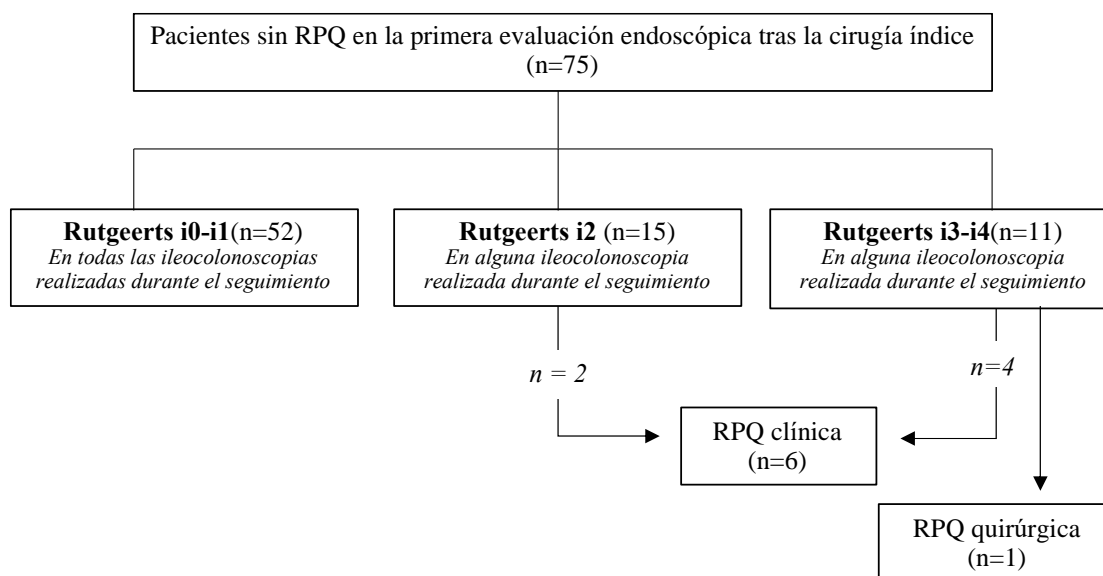
Los datos se muestran como número y porcentaje o mediana y rango intercuartil.

RPQ, recurrencia postquirúrgica.

### 6.1.3. Objetivos clínicos y endoscópicos

La **Figura 2** muestra el diagrama de flujo de los 75 pacientes incluidos y su distribución según el índice de Rutgeerts, representando también el número de pacientes que desarrollaron RPQ clínica y quirúrgica durante el seguimiento.

**Figura 2.** Diagrama de flujo según el índice de Rutgeerts, RPQ clínica y quirúrgica.



La mediana de seguimiento endoscópico fue de 70,9 (36,5-145,9) meses, durante el cual se realizaron una mediana de 3 evaluaciones endoscópicas a cada paciente (RIC, 2-4). La **Tabla 9** resume el número de ileocolonoscopias realizadas por paciente en los diferentes puntos durante el seguimiento después de la primera evaluación endoscópica realizada tras la cirugía resectiva.

**Tabla 9.** Evaluaciones endoscópicas realizadas durante el seguimiento posterior a la primera ileocolonoscopía índice.

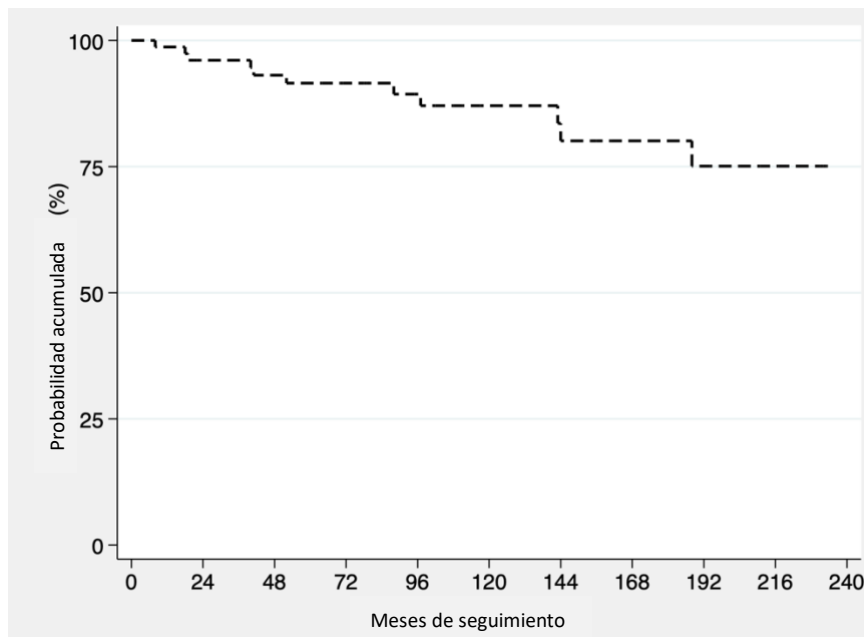
	1º año	2º-3º año	4º-5º año	>5 años	Pacientes
1º ileocolonoscopía	13	37	13	12	75
2º ileocolonoscopía		12	10	20	42
3º ileocolonoscopía		2	10	20	32
4º ileocolonoscopía			4	17	21
5º ileocolonoscopía			1	11	12
6º ileocolonoscopía				9	9



Un total de 26 pacientes (34,6%) desarrollaron RPQ endoscópica, con una tasa de incidencia estimada de RPQ endoscópica de 5,76 por cada 100 pacientes-año (IC 95% 3,92-8,46). El desarrollo de RPQ endoscópica avanzada se objetivó en 11 (14,6%) pacientes, con una tasa de incidencia estimada de RPQ endoscópica avanzada de 1,48 por cada 100 pacientes-año (IC 95% 0,74-2,96). Ningún factor demográfico o clínico se asoció en este estudio al desarrollo de RPQ endoscópica (Rutgeerts>i1) ni RPQ endoscópica avanzada (Rutgeerts >i2).

La mediana de seguimiento clínico fue de 84 (49-156) meses, durante el cual 6 (8%) pacientes cumplieron los criterios establecidos para RPQ clínica y únicamente 1 (1,25%) paciente desarrolló RPQ quirúrgica. Al final del seguimiento, los agentes anti-TNF se habían iniciado en 9 pacientes (11,25%), de los cuales 4 tenían RPQ endoscópica avanzada asintomática y 5 tenían RPQ clínica asociada a la RPQ endoscópica. Del total de pacientes tratados con anti-TNF, 5 pacientes contaban con una evaluación endoscópica posterior objetivando en 4 una reducción en el índice de Rutgeerts (mejoría endoscópica). Finalmente, se calculó la probabilidad de desarrollar el objetivo combinado (inicio de anti-TNF, desarrollo de RPQ clínica o desarrollo de RPQ quirúrgica) siendo del 4%, 9% y 13% a los 3, 5 y 10 años (**Figura 3**). Ninguno de los factores demográficos y clínicos registrados se asociaron con el aumento del riesgo de cumplir alguno de los criterios del objetivo combinado.

**Figura 3.** Probabilidad acumulada de cumplir algún criterio del objetivo combinado.



## 6.2. ESTUDIO 2

*“Adalimumab o infliximab como tratamiento profiláctico de la recurrencia postquirúrgica precoz en pacientes con enfermedad de Crohn: resultados del registro ENEIDA.”*

### 6.2.1. Características basales de los pacientes

Un total de 152 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (tratamiento con infliximab o adalimumab como profilaxis de la RPQ iniciado dentro de los 3 meses posteriores a la cirugía índice, con ileocolonoscopia control disponible realizada en los primeros 18 meses tras la cirugía) y se incluyeron en el estudio. Las principales características basales de la cohorte se resumen en la **Tabla 10**.

**Tabla 10.** Características basales de los pacientes.

	Total (n=152)	Adalimumab (n=97)	Infliximab (n=55)	p
Edad al momento de la cirugía, años	40,6 ± 13,9	40,3 ± 13,5	41,0 ± 14,8	0,785
Sexo masculino	85 (56)	50 (52)	35 (64)	0.149
Afectación gastrointestinal alta	31 (21)	15 (16)	16 (29)	0.049
Afectación rectal	24 (16)	15 (16)	9 (16)	0.926
Patrón de la enfermedad				
Inflamatorio	43 (29)	28 (30)	15 (27)	0.744
Estenosante	40 (27)	27 (29)	13 (24)	0.499
Fistulizante	66 (44)	39 (41)	27 (49)	0.367
Manifestaciones extraintestinales	30 (20)	22 (23)	8 (15)	0.215
Exposición previa a la cirugía a anti-TNF	124 (82)	83 (86)	41 (75)	0.092
<b>Factores de riesgo establecidos clásicamente con RPQ</b>				
Resecciones intestinales previas	66 (44)	37 (39)	29 (53)	0.091
Fumador activo posterior a la cirugía	35 (23)	23 (24)	12 (22)	0.764
Patrón fistulizante	66 (44)	39 (41)	27 (49)	0.367
Enfermedad perianal	42 (28)	26 (28)	16 (29)	0.851
Al menos 1 factor de riesgo de RPQ	125 (82)	78 (80)	47 (85)	0.434
>1 factor de riesgo de RPQ	65 (43)	37 (38)	28 (51)	0.126

*Valores expresados como frecuencias y medias con desviación estándar. RPQ, recurrencia postquirúrgica*

La mayoría de los pacientes presentaban un patrón estenosante o fistulizante. El 82% de los pacientes habían estado expuestos a anti-TNF previo a la cirugía, y la misma proporción de pacientes tenía al menos un factor de riesgo establecido para RPQ (43% más de uno). La terapia anti-TNF se inició después de una mediana de 29 días desde la cirugía índice y el 75% de los pacientes lo hizo dentro de los primeros dos meses. En la **Tabla 11** se muestran las principales características relativas al tratamiento preventivo con anti-TNF. Se trató a un mayor número de pacientes con adalimumab (n=97) que con infliximab (n=55), destacando como diferencias significativas la mayor proporción de pacientes tratados con tratamiento concomitante inmunosupresor, principalmente tiopurinas, en el grupo de pacientes tratados con infliximab. El inicio de infliximab tras la cirugía índice se realizó de forma más tardía, en comparación con el inicio de adalimumab, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Un total de 52 (34%) pacientes, no siguieron el régimen de inducción convencional de anti-TNF después de la cirugía (30 con adalimumab y 22 con infliximab; p=0,28), el 92% de los cuales habían estado expuestos a anti-TNF en los 6 meses anteriores a la cirugía. Todos los pacientes, excepto 4, siguieron una pauta de mantenimiento estándar (infliximab 5 mg/Kg cada 8 semanas o adalimumab 40 mg a semanas alternas); los 4 pacientes restantes (todos ellos bajo tratamiento anti-TNF dentro de los 6 meses previos a la cirugía) siguieron una dosis de mantenimiento intensificada al inicio del anti-TNF inmediatamente posterior a la cirugía, uno de ellos sin régimen de inducción.

**Tabla 11.** Principales características del tratamiento preventivo de recurrencia postquirúrgica con anti-TNF.

	Todos (n=152)	Adalimumab (n=97)	Infliximab (n=55)	p
Tiempo desde la cirugía hasta el inicio del anti-TNF, días	29 (13-44)	21 (6-33)	31 (22-61)	<0.001
Inmunosupresores concomitantes	60 (39)	22 (23)	38 (69)	<0.001
Tiopurinas	50 (33)	19 (20)	31 (56)	<0.001
Metotrexato	8 (14)	2 (9)	6 (17)	0.417
Curso de 3 meses de metronidazol oral	66 (44)	42 (44)	24 (44)	0.978
Anti-TNF intensificado	37 (24)	25 (26)	12 (22)	0.585
Motivos de intensificación del anti-TNF				0.235
RPQ endoscópica	19 (51)	15 (58)	4 (36)	
RPQ clínica	18 (49)	11 (42)	7 (64)	
Interrupción de anti-TNF	36 (24)	20 (21)	16 (29)	0.238
Motivos de interrupción del anti-TNF				0.763
Ausencia de RPQ endoscópica	11 (31)	6 (30)	5 (31)	

RPQ endoscópica	13 (36)	8 (40)	5(31)
RPQ clínica	7 (19)	4 (20)	3(19)
Efectos adversos	1 (3)	1 (5)	0
Otros	4 (11)	1 (5)	3 (19)

*Valores expresados como frecuencias y medianas (rango intercuartílico).*

### 6.2.2. Tratamiento preventivo de RPQ con agentes anti-TNF

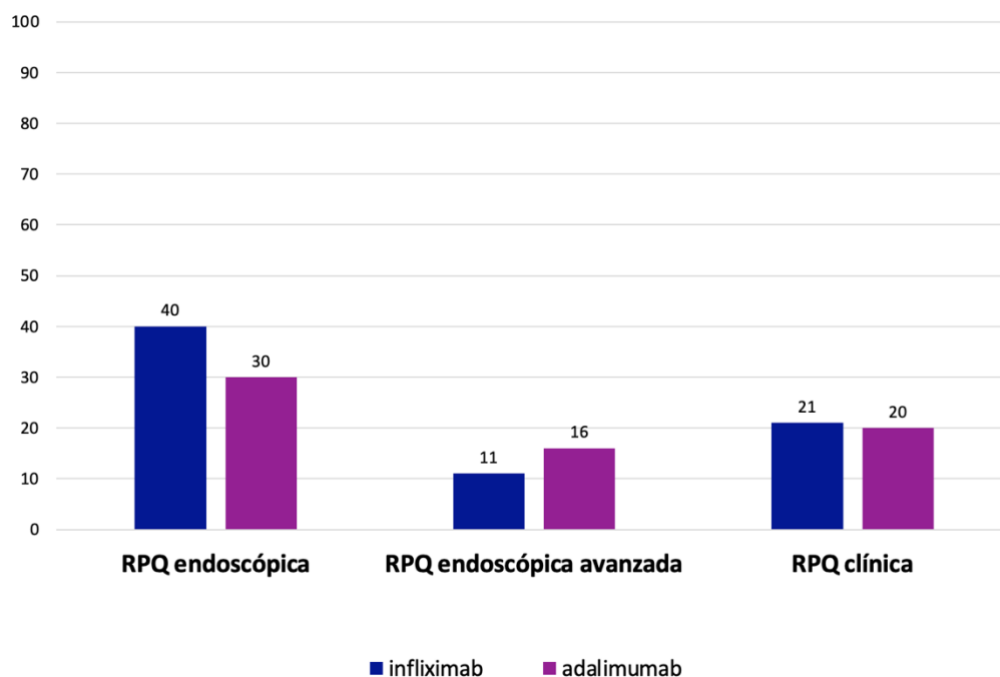
Las estrategias de prevención de la RPQ incluyeron anti-TNF en monoterapia en el 32% (n=48; 9 con infliximab y 39 con adalimumab -p=0,003-), anti-TNF asociado a un ciclo de 3 meses de metronidazol en el 29% (n = 44; 8 con infliximab y 36 con adalimumab -P=0,003-), terapia combinada con anti-TNF e inmunosupresores en un 25% (n=38; 22 con infliximab y 16 con adalimumab -p=0,002-), y terapia combinada junto con un curso de 3 meses de metronidazol en el 14% (n=22; 16 con infliximab y 6 con adalimumab, p=0,002). El uso de tratamiento combinado con inmunosupresores se asoció con exposición previa a anti-TNF (p=0.013), antecedentes de manifestaciones extraintestinales (p=0.017) y el uso de infliximab como tratamiento profiláctico (p<0.0001).

### 6.2.3. Recurrencia postquirúrgica endoscópica

La primera evaluación endoscópica se realizó dentro de los primeros 6 meses después de la cirugía en 44 (29%) pacientes, entre los 6 y 12 meses en 81 (53%) y entre los 12 y 18 meses en 27 (18%). En la primera evaluación endoscópica, el 32% de los pacientes (n=48) presentaban RPQ endoscópica y el 12% (n=18) RPQ endoscópica avanzada. En el 18% (n=27) de los pacientes se realizó más de una evaluación endoscópica en los primeros 18 meses (23 se sometieron a dos ileocolonoscopias y 4 a tres ileocolonoscopias).

En total, al final del período de estudio (18 meses), el 34% de los pacientes (n=51) desarrollaron RPQ endoscópica, sin diferencias entre los pacientes tratados con infliximab y adalimumab (40% frente a 30%; p = 0,2). Del mismo modo, a los 18 meses el 14% de los pacientes (n=22) desarrollaron RPQ endoscópica avanzada, nuevamente sin diferencias entre ambos grupos terapéuticos (11% para infliximab vs 14% para adalimumab; p = 0,34) (**Figura 4**).

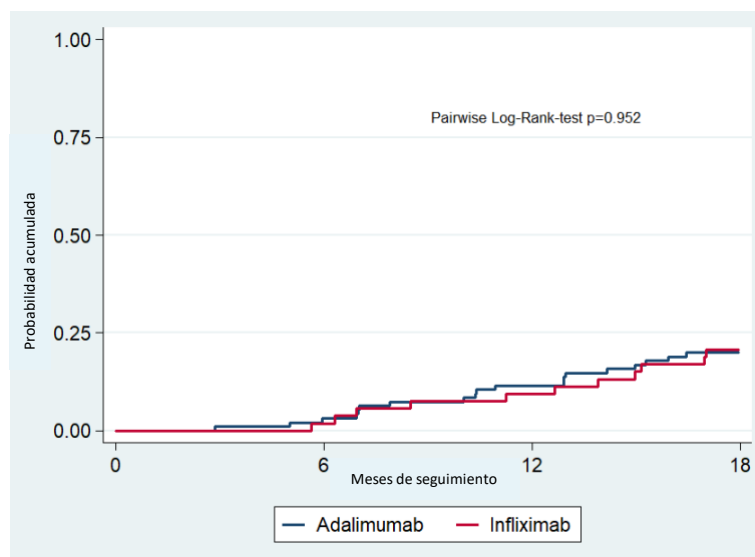
**Figura 4.** Tasas de recurrencia postquirúrgica para los diferentes tipos de anti-TNF.



#### 6.2.4. Recurrencia postquirúrgica clínica

En cuanto a la RPQ clínica, un total de 30 (20%) pacientes cumplieron los criterios establecidos. La **Figura 5** muestra la probabilidad acumulada de desarrollar RPQ clínica dentro de los primeros 18 meses después de la cirugía. Al final del seguimiento, ninguno de los pacientes había sido sometido a una nueva resección intestinal.

**Figura 5.** Probabilidad acumulada de desarrollar RPQ clínica.



### 6.2.5. Ajustes del tratamiento anti-TNF

En relación con el tratamiento anti-TNF, este tuvo que modificarse en casi la mitad de los pacientes (**Tabla 11**). En 37 (24%) pacientes se intensificó el anti-TNF, debido en todos los casos a RPQ endoscópica o clínica. Solo 8 de estos 37 pacientes se sometieron a evaluaciones endoscópicas adicionales después de haberse intensificado el tratamiento, mostrando curación endoscópica (puntuación de Rutgeerts  $<2$ ) en dos de ellos. Tres pacientes fueron intensificados en ausencia de RPQ endoscópica por sospecha de RPQ clínica, realizándose una segunda ileocolonoscopia que mostró ausencia de RPQ endoscópica. En 36 (24%) pacientes, se suspendió el tratamiento anti-TNF, siendo el desarrollo de RPQ endoscópica o clínica el motivo de suspensión del tratamiento en 20 de estos casos, pero en 11 pacientes el motivo fue la ausencia de lesiones endoscópicas (remisión endoscópica sostenida). Finalmente, en relación con las evaluaciones endoscópicas en el seguimiento, 14 pacientes sin RPQ en la ileocolonoscopia inicial se sometieron al menos a dos evaluaciones endoscópicas posteriores, sin haberse realizado cambios en el régimen de tratamiento anti-TNF; 11 de estos pacientes permanecieron sin lesiones endoscópicas.

### 6.2.6. Factores de riesgo de recurrencia postquirúrgica endoscópica

Entre todas las características clínicas, la afectación pancolónica, la afectación rectal y la enfermedad perianal se asociaron significativamente al desarrollo de RPQ endoscópica en el análisis univariable (**Tabla 12**). Sin embargo, únicamente la afectación rectal (OR 2,79, IC 95% 1,09-7,14,  $p=0,033$ ) y la historia de enfermedad perianal (OR 2,73, IC 95% 1,26-5,91;  $p=0,011$ ) fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de RPQ endoscópica en el análisis multivariable, independientemente del tratamiento anti-TNF recibido.

**Tabla 12.** Factores de riesgo para el desarrollo de recurrencia postquirúrgica endoscópica bajo tratamiento anti-TNF

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Profilaxis postoperatoria con infliximab	1,56 (0,78-3,13)	0,206		
Edad	1,01 (0,98-1,03)	0,670		
Sexo femenino	0,84 (0,42-1,65)	0,609		
Afectación gastrointestinal alta	1,14 (0,50-2,62)	0,753		
Afectación pancolónica	3,75 (1,16-12,14)	0,028		
Afectación rectal	3,64 (1,48-8,96)	0,005	2,79 (1,09-7,14)	0,033
Patrón penetrante	0,63 (0,31-1,27)	0,195		
Enfermedad perianal	3,26 (1,54-6,87)	0,002	2,73 (1,26-5,91)	0,011
Manifestaciones extraintestinales	1,01 (0,43-2,36)	0,977		
Resección intestinal previa	1,15 (0,58-2,27)	0,690		
Hábito tabáquico tras la cirugía	1,22 (0,55-2,67)	0,631		
Exposición previa a la cirugía a anti-TNF	2,08 (0,79-5,53)	0,138		
Tiopurinas concomitantes	0,51 (0,24-1,09)	0,083		
Curso de 3 meses de metronidazol oral	1,60 (0,81-3,17)	0,180		
Inducción del régimen anti-TNF	0,90 (0,44-1,83)	0,776		
Inicio del anti-TNF el 1º mes posterior a la cirugía	0,74 (0,38-1,46)	0,384		

### 6.3. ESTUDIO 3

*“Agentes anti-TNF como tratamiento de la recurrencia postquirúrgica endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn: un estudio a nivel nacional tras emparejamiento por puntuación de propensión.”*

#### 6.3.1. Características basales de los pacientes

Se incluyeron un total de 179 pacientes, 96 (54%) de los cuales se encontraban bajo tratamiento con adalimumab y 83 (46%) con infliximab, como tratamiento de la RPQ endoscópica establecida definida convencionalmente por un índice de Rutgeerts  $>1$ . En la **Tabla 13** se resumen las principales características basales de los pacientes incluidos.

Previo a la cirugía índice, cerca de dos tercios de la población habían sido expuestos previamente a tiopurinas y un tercio a tratamiento con anti-TNF. De forma esperable, un 76% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo establecido para el desarrollo de RPQ endoscópica (tabaquismo activo, patrón fistulizante, antecedente de resección intestinal previa o enfermedad perianal), y más de un tercio de los pacientes tenían más de un factor de riesgo, siendo el hábito tabáquico al momento de la cirugía el factor de riesgo más prevalente. En relación con el tratamiento preventivo de RPQ pautado tras la cirugía índice, destaca que un 28% de los pacientes no siguió ningún tratamiento preventivo, 16% siguió tratamiento con mesalazina junto con un curso de 3 meses de metronidazol, mientras que el 56% de los pacientes había iniciado tratamiento preventivo con tiopurinas, principalmente en monoterapia, y sólo en un 11% junto con un curso de 3 meses de metronidazol. Todas estas características clínicas y demográficas descritas se distribuyeron homogéneamente en ambos grupos de tratamiento (infliximab y adalimumab).

#### 6.3.2. Características de la recurrencia postquirúrgica en el momento de iniciar tratamiento anti-TNF

La primera evaluación endoscópica tras la cirugía índice se realizó tras una mediana de seguimiento de 16 (8-56) meses, sin embargo, la ileocolonoscopia que mostraba signos de RPQ endoscópica previo al inicio del tratamiento anti-TNF se realizó tras una mediana de tiempo de 41 (13-78) meses tras la cirugía índice. En dicha ileocolonoscopia, un 63% de los pacientes mostraba signos de RPQ endoscópica avanzada (índice de Rutgeerts  $>2$ ). Además, 39 (22%) pacientes cumplían los criterios definidos arbitrariamente para RPQ clínica al inicio del tratamiento anti-TNF. A pesar de la presencia de lesiones endoscópicas mucosas, no todos los pacientes mostraron evidencia de actividad biológica; en este sentido, todos los pacientes en el



momento de iniciar el tratamiento anti-TNF contaban con determinaciones de PCR, y solo el 31% de ellos presentaba niveles >5 mg/l (**Tabla 14**).

**Tabla 13.** Características basales de los pacientes incluidos al momento de la cirugía índice.

	Todos (n=179)	Infliximab (n=83)	Adalimumab (n=96)	p
Sexo masculino	98 (55)	51 (61)	47 (49)	0,09
Antecedentes familiares de EII	18 (10)	8 (10)	10 (11)	0,85
Fumador activo al diagnóstico de EC	103 (58)	53 (64)	50 (52)	0,11
Localización de la enfermedad				
Ileal	97 (54)	47 (57)	50 (52)	0,54
Ileocólica	82 (46)	36 (43)	46 (48)	0,54
Afectación gastrointestinal alta	5 (3)	2 (2)	3 (3)	0,77
Comportamiento de la enfermedad				
Inflamatorio	14 (8)	6 (7)	8 (8)	0,78
Estenosante	78 (44)	38 (46)	40 (42)	0,58
Fistulizante	87 (49)	39 (47)	48 (50)	0,69
Manifestaciones extraintestinales				
Reumatológicas	40 (22)	15 (18)	25 (26)	0,20
Cutáneas	13 (7)	5 (6)	8 (8)	0,55
Oculares	5 (3)	4 (5)	1 (1)	0,13
Trombóticas	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0,28
Grupo de edad al diagnóstico				
<18 años	19 (11)	7 (8)	12 (13)	0,38
18-40 años	130 (73)	60 (72)	70 (73)	0,92
>40 años	30 (17)	16 (19)	14 (15)	0,40
Indicación de la cirugía índice				
Estenosis intestinal	92 (51)	48 (58)	44 (46)	0,11
Complicación intraabdominal	67 (37)	25 (30)	42 (44)	0,06
Refractario a tratamiento médico	20 (11)	10 (12)	10 (10)	0,73
Tiopurinas previo a la cirugía índice	100 (56)	50 (60)	50 (52)	0,27
Anti-TNF previo a la cirugía índice	53 (30)	21 (25)	32 (33)	0,24
Fumador al momento de la cirugía	86 (48)	44 (53)	42 (44)	0,22
>10 cigarrillos/día	54 (75)	27 (77)	27 (73)	0,68
Enfermedad perianal**	30 (17)	16 (19)	14 (15)	0,40
Resecciones intestinales**	30 (17)	14 (17)	16 (17)	0,97

Mediana (rango)	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-3)	
Al menos 1 factor de riesgo para RPQ	136 (76)	63 (76)	73 (76)	0,75
>1 factor de riesgo para RPQ	66 (37)	31 (37)	35 (36)	0,90
Tratamiento preventivo de RPQ				
Ninguno	51 (28)	20 (24)	31 (32)	0,23
Mesalazina	11 (6)	2 (2)	9 (9)	0,06
Metronidazol	17 (10)	10 (6)	7 (4)	0,58
Tiopurinas	81 (45)	40 (48)	41 (43)	0,46
Tiopurinas + metronidazol	19 (11)	11 (13)	8 (8)	0,29

\*\* *previo a la cirugía índice. EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EC, enfermedad de Crohn; RPQ, recurrencia postquirúrgica.*

**Tabla 14.** Principales características al inicio del anti-TNF como tratamiento de la RPQ endoscópica.

	Todos (n=179)	Infliximab (n=83)	Adalimumab (n=96)	p
Tiempo desde la cirugía hasta la ileocolonoscopia índice, <i>meses</i>	41 (13-78)	40 (18-77)	46 (12-81)	0.85
Rutgeerts al inicio del anti-TNF				
Rutgeerts i2	65 (36)	30 (36)	35 (36)	0.96
Rutgeerts i3	47 (26)	23 (28)	24 (25)	0.68
Rutgeerts i4	67 (37)	30 (36)	37 (39)	0.74
Mediana de tiempo (IIQ) desde la cirugía hasta el anti-TNF, <i>meses</i>	44 (18-87)	41 (20-84)	47 (15-96)	0.82
RPQ clínica al inicio del anti-TNF	39 (22)	18 (22)	21 (22)	0.98
Exposición previa a la cirugía índice al mismo anti-TNF	24 (45)	14 (67)	10 (31)	<b>0.01</b>
Esquema de inducción del anti-TNF	176 (98)	82 (99)	94 (98)	0.65
Inmunosupresor concomitante				
Tiopurinas	124 (69)	62 (75)	62 (65)	0.14
Metotrexato	11 (6)	6 (7)	5 (5)	0.57
Proteína C reactiva >5 mg/l	55 (31)	24 (29)	31 (33)	0.63
Hemoglobina <12 g/dl (hombre) o <11 g/dL (mujer)	23 (13)	11 (13)	12 (13)	0.88
Calprotectina fecal >100 mg/Kg**	36 (65)	17 (71)	19 (61)	0.46

\*\*Únicamente disponible en 55 pacientes; RPQ, recurrencia postquirúrgica

### 6.3.3. Características del tratamiento con anti-TNF

Las **Tablas 14 y 15** resumen las principales características clínicas y terapéuticas al inicio del tratamiento con anti-TNF y durante el seguimiento, respectivamente. La mediana del intervalo de tiempo desde la cirugía índice hasta el inicio del tratamiento anti-TNF fue de 44 meses, con más del 77% de los pacientes iniciando el tratamiento biológico más allá del primer año tras la cirugía índice.

La mediana de tiempo desde la ileocolonoscopia índice que mostraba signos de RPQ establecida hasta el inicio del tratamiento anti-TNF fue de 2 (1-5) meses, sin diferencias entre los pacientes tratados con infliximab o adalimumab (2 [1-6] vs. 2 [1-5] meses, respectivamente;  $p=0,08$ ). Tal como se mencionó previamente, 53 pacientes habían sido expuestos previamente a la cirugía índice a agentes anti-TNF; de ellos, 24 (45%) iniciaron tratamiento con el mismo anti-TNF para el tratamiento de la RPQ endoscópica, particularmente aquellos pacientes expuestos previamente y tratados *a posteriori* con infliximab (67% vs. 31% tratados con adalimumab,  $p=0,01$ ) (**Tabla 15**). En relación con la pauta de tratamiento anti-TNF, prácticamente el total de pacientes recibieron un esquema de inducción convencional, seguido de una pauta mantenimiento estándar para cada anti-TNF (5 mg/Kg en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas para infliximab y 160 mg, seguido de 80 mg y 40 mg cada 2 semanas, para adalimumab). El uso de tratamiento concomitante con inmunosupresores fue común tanto en los pacientes tratados con infliximab, como en los pacientes tratados con adalimumab.

La mediana de tiempo de seguimiento bajo tratamiento con anti-TNF fue de 51 meses. Más de un tercio de los pacientes fueron intensificados durante el seguimiento, siendo el motivo principal la constatación o sospecha de falta mejoría, reflejada en la falta de mejoría endoscópica, desarrollo de síntomas digestivos, o persistencia o aparición de actividad biológica (**Tabla 15**). De forma opuesta, en un tercio de los pacientes se suspendió el tratamiento anti-TNF, principalmente por empeoramiento endoscópico, biológico o clínico o el desarrollo de efectos adversos secundarios al tratamiento biológico. No hubo diferencias, en relación con lo antes expuesto, entre ambos grupos de tratamiento, es decir, entre los pacientes tratados con infliximab o con adalimumab.

**Tabla 15.** *Parámetros evaluados durante el seguimiento de los pacientes tratados con anti-TNF por RPQ endoscópica.*

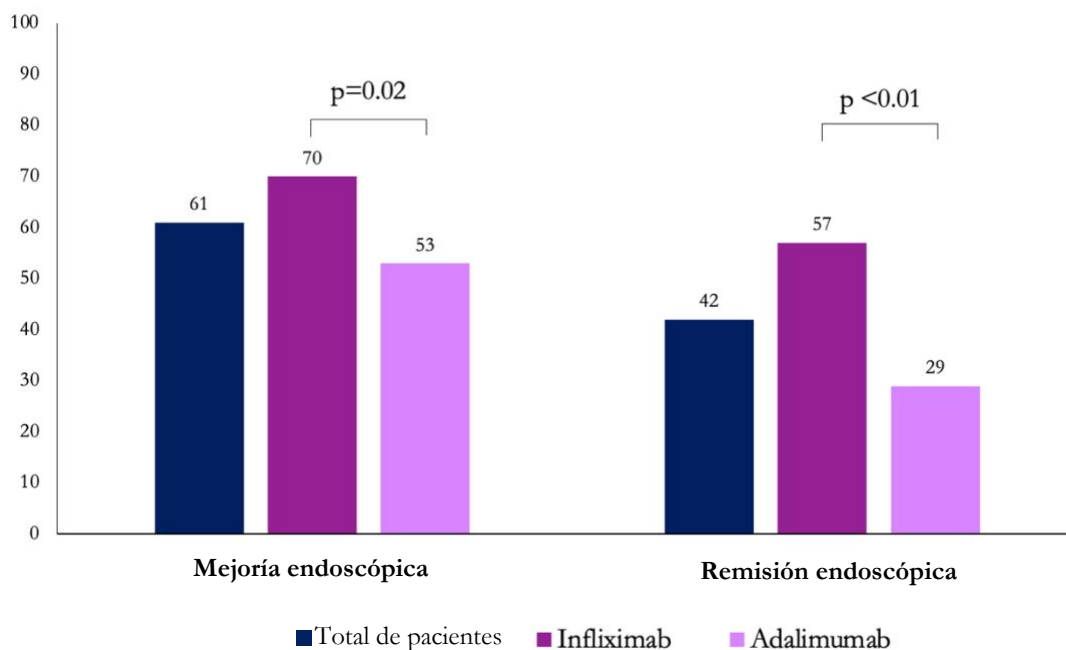
	<b>Todos (n=179)</b>	<b>Infliximab (n=83)</b>	<b>Adalimumab (n=96)</b>	<b>p</b>
Seguimiento bajo tratamiento con anti-TNF, <i>meses</i>	51 (30-79)	58 (30-83)	47 (27-64)	0.08
Tiempo entre el inicio del anti-TNF y la 1º evaluación endoscópica, <i>meses</i>	16 (11-31)	17 (11-29)	14 (10-32)	0.32
1º evaluación endoscópica realizada en los primeros 18 meses tras el inicio del anti-TNF	99 (55)	45 (54)	54 (56)	0.79
Tiempo entre el inicio del anti-TNF y la última ileocolonoscopia, <i>meses</i>	31 (13-54)	32 (16-58)	31 (12-47)	0.24
Intensificación del anti-TNF	66 (37)	27 (33)	39 (41)	0.26
Motivos de intensificación ( <i>pudiendo ser más de uno</i> )				
Falta de mejoría endoscópica	30 (45)	7 (26)	23 (59)	<b>0.01</b>
Síntomas digestivos	42 (64)	19 (70)	23 (59)	0.34
Elevación de parámetros inflamatorios	10 (15)	3 (11)	7 (18)	0.35
Interrupción del tratamiento anti-TNF	53 (30)	25 (30)	28 (29)	0.89
Motivos para la interrupción del tratamiento anti-TNF				
Empeoramiento clínico, biológico o endoscópico	23 (49)	11 (48)	12 (50)	0.88
Efectos adversos	14 (30)	7 (30)	7 (29)	0.92
Otros	10 (21)	5 (22)	5 (20)	0.94
Alguna proteína C reactiva >5 mg/l*	21 (12)	11 (13)	10 (11)	0.57
Alguna calprotectina fecal >100 mg/Kg**	29 (30)	13 (33)	16 (29)	0.68

\*Disponible en 176 pacientes. \*\* Disponible en 96 pacientes.

### 6.3.4. Curso evolutivo bajo tratamiento anti-TNF

Durante el seguimiento, a todos los pacientes se les realizó como mínimo una evaluación endoscópica tras el inicio del tratamiento biológico (una al 55% de los pacientes, dos al 31%, y tres o más ileocolonoscopias al 14%). La primera evaluación endoscópica fue realizada tras una mediana de 16 (11-31) meses desde el inicio del tratamiento anti-TNF, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento; por otra parte, la última evaluación endoscópica fue realizada tras una mediana de 31 (13-54) meses. En la última evaluación endoscópica realizada bajo tratamiento anti-TNF, 109 de 179 pacientes (61%) habían conseguido mejoría endoscópica, incluyendo 65 pacientes (42%) que alcanzaron la remisión endoscópica. Los pacientes tratados con infliximab mostraron tasas significativamente mayores de respuesta endoscópica (70% vs. 53%,  $p=0,02$ ) y de remisión endoscópica (57% vs. 29%,  $p<0,01$ ) (**Figura 6**).

**Figura 6.** Proporción de éxito de tratamiento con relación al tratamiento anti-TNF.



De los 39 pacientes que también presentaban RPQ clínica al inicio del tratamiento con anti-TNF, 23 (59%) alcanzaron la remisión clínica al final del seguimiento (61% con infliximab, 57% con adalimumab,  $p=0,80$ ). Por otra parte, de los 140 pacientes que se encontraban asintomáticos al inicio del tratamiento anti-TNF a pesar de presentar lesiones mucosas, 15 (11%) desarrollaron en el seguimiento RPQ clínica tras una mediana de 31 meses (RIC, 7-44). La probabilidad acumulada de mantenerse libre de desarrollar RPQ clínica fue del 96%, 91% y 86% al año, 3 años y 5 años, respectivamente. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con infliximab o los pacientes tratados con adalimumab.

**Tabla 16.** Factores asociados con los resultados terapéuticos: mejoría endoscópica

	Mejoría endoscópica			
	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad al momento de la cirugía	1.02 (0.99-1.04)	0.16		
Sexo femenino	0.70 (0.38-1.29)	0.26		
Patrón fistulizante	0.69 (0.38-1.26)	0.22		
Enfermedad perianal previo a la cirugía	1.35 (0.59-3.08)	0.48		
Manifestaciones extraintestinales	1.53 (0.77-3.05)	0.23		
Fumador activo al momento de la cirugía	1.33 (0.97-1.83)	0.08		
Resecciones intestinales previas	0.96 (0.43-2.13)	0.91		
Exposición previa a la cirugía a anti-TNF	1.96 (0.98-3.93)	0.06		
RPQ endoscópica avanzada	2.38 (1.27-4.45)	<b>&lt;0.01</b>	2.63 (1.37-5.07)	<b>&lt;0.01</b>
Profilaxis postquirúrgica con tiopurinas	1.63 (0.89-2.98)	0.12		
Tratamiento concomitante con tiopurinas	2.26 (1.18-4.32)	<b>0.01</b>	2.34 (1.18-4.62)	<b>0.01</b>
Al menos 1 factor de riesgo para RPQ	0.60 (0.29-1.25)	0.17		
RPQ clínica al inicio del anti-TNF	2.18 (0.98-4.81)	0.06		
Tratamiento con infliximab para RPQ	2.05 (1.10-3.79)	<b>0.02</b>	2.01 (1.05-3.88)	<b>0.04</b>
Tiempo de la cirugía hasta inicio del anti-TNF	1.00 (0.99-1.01)	0.99		
Tiempo del diagnóstico de EC hasta la cirugía	1.00 (0.99-1.00)	0.72		

\*Tiempo expresado en meses; RPQ, recurrencia postquirúrgica; EC, enfermedad de Crohn

**Tabla 17.** Factores asociados con los resultados terapéuticos: remisión endoscópica.

	Remisión endoscópica			
	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad al momento de la cirugía	1.02 (0.99-1.05)	<b>0.05</b>		
Sexo femenino	0.90 (0.29-1.64)	0.75		
Patrón fistulizante	0.89 (0.44-1.45)	0.46		
Enfermedad perianal previo a la cirugía	1.26 (0.57-2.78)	0.56		
Manifestaciones extraintestinales	2.36 (0.74-7.53)	0.14		
Fumador activo al momento de la cirugía	0.91 (0.50-1.65)	0.75		
Resecciones intestinales previas	0.91 (0.41-2.02)	0.82		
Exposición previa a la cirugía a anti-TNF	1.22 (0.64-2.33)	0.55		
RPQ endoscópica avanzada	0.68 (0.37-1.28)	0.24		
Profilaxis postquirúrgica con tiopurinas	1.95 (1.06-3.6)	<b>0.03</b>		

## Resultados

Tratamiento concomitante con tiopurinas	2.21 (1.12-4.37)	<b>0.02</b>	2.15 (1.04-4.46)	<b>0.03</b>
Al menos 1 factor de riesgo para RPQ	0.75 (0.39-1.46)	0.40		
RPQ clínica al inicio del anti-TNF	2.79 (1.34-5.80)	<b>&lt;0.01</b>	3.31 (1.51-7.28)	<b>0.03</b>
Tratamiento con infliximab para RPQ	3.17 (1.71-5.88)	<b>&lt;0.01</b>	3.16 (1.65-6.05)	<b>&lt;0.01</b>
Tiempo de la cirugía hasta inicio del anti-TNF	0.99 (0.99-1.00)	0.96		
Tiempo del diagnóstico de EC hasta la cirugía	1.00 (0.99-1.00)	0.65		

\*Tiempo expresado en meses; RPQ, recurrencia postquirúrgica; EC, enfermedad de Crohn

### 6.3.5. Factores asociados a la mejoría y remisión endoscópica

El resultado de los análisis univariable y multivariable que muestran los factores asociados a mejoría y remisión endoscópica se muestran en la **Tabla 16** y **Tabla 17**. El tratamiento con infliximab para tratar la RPQ endoscópica establecida (OR 3,16, IC 95% 1,65-6,05;  $p < 0,01$ ), el tratamiento combinado con tiopurinas (OR 2,15, IC 95% 1,04-4,46;  $p = 0,03$ ) y la presencia de RPQ clínica al inicio del anti-TNF (OR 3,31, IC 95% 1,51-7,28;  $p = 0,03$ ), fueron los factores asociados de forma independiente a la obtención de remisión endoscópica en el análisis multivariable. Por otra parte, los factores asociados con mejoría endoscópica fueron nuevamente el tratamiento con infliximab (OR 2,01, IC 95% 1,05-3,88;  $p = 0,04$ ), el tratamiento combinado con tiopurinas (OR 2,34, IC 95% 1,18-4,62;  $p = 0,01$ ) y la presencia de RPQ endoscópica avanzada al inicio del anti-TNF (OR 2,63, IC 95% 1,37-5,07;  $p < 0,01$ ).

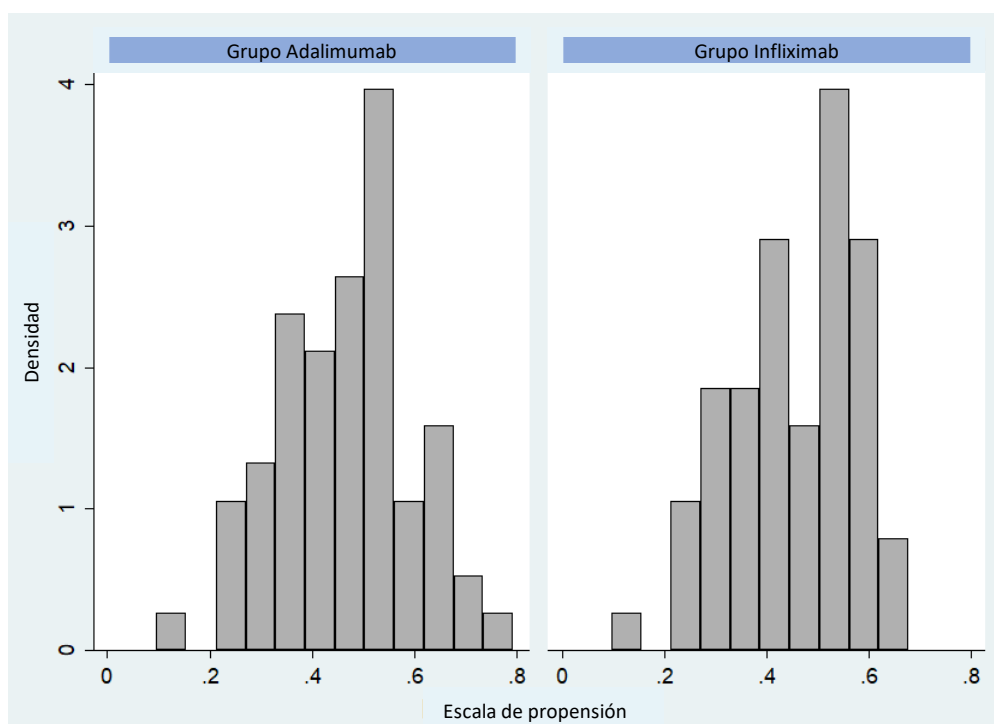
### 6.3.6. Análisis mediante puntuación de propensión

Finalmente, en un análisis secundario se desarrolló una puntuación de propensión dirigida a establecer la asociación entre el tratamiento con infliximab con los objetivos endoscópicos establecidos, de una manera no sesgada. La variable dependiente fue recibir tratamiento con infliximab. Para la elaboración de la puntuación de propensión, se realizó un modelo de regresión logística seleccionándose un total de 16 covariables (**Tabla 18**). De acuerdo con la puntuación de propensión, se seleccionaron 65 pacientes de forma apareada para cada cohorte de tratamiento (infliximab y adalimumab). La distribución de la puntuación de propensión de ambas cohortes se muestra en la **Figura 7**. Las características basales de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con infliximab y con adalimumab se muestran en la **Tabla 19**.

Se realizó un nuevo análisis multivariable, que confirmó que el tratamiento con infliximab para tratar la RPQ endoscópica se asocia de forma significativa tanto con la mejoría como con la remisión endoscópica (OR 2.2, IC 95% 1.1-4.5;  $p = 0.03$ , y OR 2.2, IC 95% 1.1-4.6;  $p = 0.03$ , respectivamente).

**Tabla 18.** Modelo de regresión logística desarrollado para crear la puntuación de propensión.

	OR (IC 95%)	valor de P
Edad, años	1.02 (0.99-1.06)	0.112
Sexo masculino	1.68 (0.82-3.42)	0.155
Patrón penetrante	0.74 (0.34-1.60)	0.444
Enfermedad perianal previo a la cirugía	1.76 (0.71-4.33)	0.221
Manifestaciones extraintestinales	0.85 (0.31-1.87)	0.679
Fumadores activos al momento de la cirugía	0.96 (0.69-1.34)	0.814
Resecciones intestinales previas	0.90 (0.34-2.33)	0.821
Exposición a anti-TNF previo a la cirugía índice	0.69 (0.33-1.45)	0.325
Al menos 1 factor de riesgo para RPQ	1.09 (0.42-2.85)	0.859
RPQ clínica al inicio del anti-TNF	0.98 (0.45-2.14)	0.962
Tiempo desde la cirugía índice hasta el inicio del anti-TNF	1.00 (1.00-1.01)	0.466
Tiempo desde el diagnóstico de la EC hasta la cirugía índice	1.00 (0.99-1.00)	0.873
Mediana (IQR) de seguimiento bajo anti-TNF (meses)	1.01 (1.00-1.02)	0.013
RPQ endoscópica avanzada	0.82 (0.42-1.60)	0.555
Prevención postquirúrgica con tiopurinas	1.51 (0.75-3.05)	0.253
Tiopurinas concomitante al tratamiento con anti-TNF	1.47 (0.70-3.10)	0.308

**Figura 7.** Distribución de densidad de las cohortes creadas para la puntuación de propensión.



**Tabla 19.** Características basales de los pacientes en la cohorte apareada mediante la puntuación de propensión.

	<b>Infliximab (n=63)</b>	<b>Adalimumab (n=63)</b>	<b>p</b>
Sexo masculino	35 (56)	32 (51)	0.59
Antecedentes familiares de EII	7 (11)	6 (10)	0.77
Fumador activo al diagnóstico	36 (57)	35 (56)	0.86
Localización de la enfermedad			
Ileal	37 (59)	36 (57)	0.86
Ileocólica	26 (41)	24 (38)	0.72
Afectación gastrointestinal alta	1 (2)	3 (5)	0.31
Comportamiento de la enfermedad			
Inflamatorio	3 (5)	4 (6)	0.70
Estenosante	30 (48)	30 (48)	1.00
Fistulizante	30 (48)	29 (46)	0.86
Manifestaciones extraintestinales	17 (27)	15 (24)	0.68
Reumatológicas	14 (22)	13 (21)	0.83
Cutáneas	4 (6)	3 (5)	0.50
Oculares	4 (6)	1 (2)	0.18
Trombóticas	1 (2)	0	0.50
Grupo de edad al diagnóstico			
<18 años	7 (11)	9 (14)	0.59
18-40 años	47 (75)	46 (68)	0.43
>40 años	9 (14)	11 (17)	0.62
Indicación de la cirugía índice			
Estenosis intestinal	37 (59)	32 (51)	0.37
Complicación intraabdominal fistulizante	20 (32)	25 (40)	0.35
Refractariedad a tratamiento médico	6 (10)	6 (10)	1.00
Exposición a tiopurinas previo a la cirugía índice	41 (65)	34 (54)	0.20
Exposición a anti-TNF previo a la cirugía índice	19 (30)	16 (25)	0.55
Fumador activo al momento de la cirugía índice	31 (49)	31 (49)	1.00
Enfermedad perianal previo a la cirugía índice	9 (14)	10 (16)	0.80
Resecciones intestinales previas a la cirugía	8 (13)	13 (21)	0.23
Al menos un factor de riesgo para RPQ	48 (76)	50 (79)	0.69
>1 factor de riesgo conocido para RPQ	22 (35)	25 (39)	0.58
Tiempo desde la cirugía hasta la ileocolonoscopia índice	16 (7-46)	15 (7-47)	0.99
Índice de Rutgeerts al inicio del anti-TNF			

	Resultados		
Rutgeerts i2	26 (41)	27 (43)	0.86
Rutgeerts i3	17 (27)	15 (24)	0.68
Rutgeerts i4	20 (32)	21 (33)	0.85
Tiempo desde la cirugía hasta el inicio del anti-TNF, <i>meses</i>	40 (20-74)	37 (12-78)	0.37
RPQ clínica al inicio del anti-TNF	14 (22)	15 (24)	0.83
Esquema de inducción de anti-TNF	62 (98)	62 (98)	1.00
Tiopurinas concomitantes	44 (70)	43 (68)	0.85
Metotrexato concomitante	6 (9)	1 (2)	0.06
Proteína C reactiva >5 mg/l	16 (30)	20 (32)	0.85

*EII, enfermedad inflamatoria intestinal; RPQ, recurrencia postquirúrgica.*



## **7. DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral intenta profundizar en diferentes escenarios de la RPQ. Un primer escenario sobre la historia natural a largo plazo de aquellos pacientes que no desarrollan RPQ precozmente, un segundo escenario sobre la eficacia de los agentes anti-TNF en la prevención de la RPQ y, por último, un tercer escenario sobre el potencial de los agentes anti-TNF en revertir o demorar la progresión de la RPQ endoscópica ya establecida.

La historia natural de la RPQ sin ninguna intervención terapéutica fue estudiada y descrita inicialmente por Rutgeerts et al.<sup>117</sup>, en un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con EC operados, describiendo tasas de RPQ endoscópica al año de la cirugía de 72%. Interesantemente, observaron que las tasas de RPQ endoscópica no aumentaban considerablemente a los 10 años de seguimiento; de hecho, la tasa de RPQ endoscópica se mantenía en torno a un 80%, de lo que se puede inferir que el primer año tras una cirugía intestinal resectiva es el período “crítico” que marcará prácticamente si un paciente desarrollará o no RPQ endoscópica. Por otra parte, observaron que las lesiones mucosas intestinales en el primer año tras la cirugía son principalmente inflamatorias caracterizadas por aftas y que, si no se realiza ninguna intervención terapéutica, progresarán a úlceras profundas y finalmente conllevarán a la aparición de estenosis o complicaciones penetrantes. Todos estos hallazgos fueron confirmados en un estudio prospectivo realizado por el mismo grupo de investigadores unos años más tarde<sup>118</sup>.

Desde entonces, pocos estudios han evaluado la historia natural de la RPQ a largo plazo, habiéndose centrado la mayoría de estudios en la evaluación de fármacos para la prevención de la RPQ. Los primeros fármacos que demostraron eficacia fueron las tiopurinas, por lo que su uso en esta indicación se implementó hace unas décadas y siguen constituyendo la principal estrategia en el manejo de la EC postoperatoria. Sin embargo, la mayoría de los estudios con tiopurinas se han focalizado en la evaluación de las tasas de RPQ a corto y medio plazo y no disponemos de datos sobre la evolución clínico-endoscópica de aquellos pacientes en los que las tiopurinas iniciadas precozmente tras la cirugía han conseguido prevenir el desarrollo de lesiones mucosas en el primer año de tratamiento. El primer estudio de la presente tesis doctoral es el único hasta la fecha que ha tenido por objetivo valorar la evolución a largo plazo de aquellos pacientes bajo tratamiento preventivo con tiopurinas que no desarrollan RPQ de forma precoz, es decir, en la primera ileocolonoscopia tras la cirugía. Tras una mediana de seguimiento endoscópico de 71 meses, durante el cual se realizaron una mediana de 3 evaluaciones endoscópicas por paciente, el 35% desarrolló RPQ endoscópica (Rutgeerts  $\geq$  i1) y solo el 15% RPQ endoscópica avanzada (Rutgeerts i3 o i4). La incidencia acumulada de RPQ endoscópica resultó de 5,76 por 100 pacientes-año (IC 95% 3,92-8,46) y de RPQ endoscópica avanzada de 1,48 por 100 pacientes-

año (IC 95% 0,74-2,96). La relevancia del desarrollo de RPQ radica en su impacto sobre el tratamiento, la calidad de vida del paciente o el incremento de riesgos sobre su salud. Por este motivo, definimos un “objetivo combinado” que incluía aquellos aspectos que pueden tener algún impacto sobre el paciente como el inicio de tratamiento con anti-TNF, el desarrollo de síntomas asociados (RPQ clínica) o la necesidad de una nueva resección intestinal (RPQ quirúrgica) en el seguimiento. La probabilidad acumulada de cumplir cualquiera de los criterios de este objetivo combinado fue del 4%, 9% y 13% a los 3, 5 y 10 años. Cabe destacar que, a pesar de que el riesgo de presentar RPQ con relevancia clínica (es decir, que cumpla cualquiera de los criterios del objetivo combinado) sea relativamente bajo, éste se mantiene estable en el tiempo. Por tanto, los resultados obtenidos justificarían la monitorización periódica de RPQ, aunque dado el bajo riesgo, la estrategia de monitorización tras una primera ileocolonoscopia normal debería basarse en herramientas no invasivas. Rivière et al.<sup>227</sup> describieron recientemente los resultados clínicos de una cohorte de pacientes con EC después de la resección ileocecal en la era biológica en una serie de práctica clínica de dos centros de referencia. A diferencia de nuestro estudio, la mayoría de los pacientes incluidos en esta cohorte no siguieron ningún tratamiento preventivo postoperatorio precoz frente a la RPQ y únicamente se proporcionaron las tasas de RPQ clínica y quirúrgica ya que no se disponía de seguimiento endoscópico. Entre los pacientes sin RPQ endoscópica (i0-i1) en la primera ileocolonoscopia (después de una mediana de 6 meses después de la cirugía), el 31% desarrolló RPQ clínica y el 6% RPQ quirúrgica tras una mediana de seguimiento de 88 meses. La definición de RPQ clínica fue similar a la utilizada en la presente tesis, sin embargo, tan solo 8% de nuestros pacientes cumplieron los criterios establecidos para RPQ clínica y únicamente 1 paciente desarrolló RPQ quirúrgica, tras una mediana de seguimiento similar. Una explicación potencial para tales diferencias podría ser el hecho de que todos nuestros pacientes siguieron terapia preventiva con tiopurinas; en este sentido, nuestros resultados sugerirían que la historia natural de la EC postoperatoria a largo plazo puede diferir en función del tratamiento de mantenimiento tras la inducción quirúrgica de la remisión.

Algunos factores se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar RPQ de forma precoz. Aunque solo el tabaquismo activo está universalmente aceptado y relacionado con la aparición de RPQ, otros factores como el patrón penetrante, la enfermedad perianal y las resecciones intestinales previas también se han asociado a una mayor probabilidad de desarrollar RPQ en los primeros 18 meses tras la cirugía. Sin embargo, estos factores son poco específicos para ser implementados como herramienta de estratificación en la toma de decisiones relativas al tratamiento preventivo o la estrategia de monitorización postoperatoria. En este sentido, un reciente estudio prospectivo, multicéntrico y observacional realizado en Francia, observó que el 43% de los pacientes que no desarrollaron RPQ endoscópica de forma precoz (18 meses) tenían

al menos un factor de riesgo conocido<sup>210</sup>. Probablemente, la dificultad para implementar el uso de factores genéticos o relativos a la microbiota en la práctica clínica, así como la ausencia de estudios que hayan evaluado factores genómicos en el desarrollo de RPQ, dificultan dicha estratificación. Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado la existencia de factores asociados al desarrollo de RPQ de forma tardía. En nuestra cohorte, y a pesar de que una elevada proporción de los pacientes presentaba alguno de los factores de riesgo de RPQ precoz, no identificamos ningún factor de riesgo asociado a RPQ tardía. Por tanto, nuestros resultados no permiten tampoco diseñar estrategias de monitorización a largo plazo en función de factores de riesgo. Sin embargo, podrían existir otros factores ya conocidos que influyan en el desarrollo temprano o tardío de la RPQ que no han sido evaluados en la presente tesis como algunos factores genéticos<sup>141-145</sup> así como ciertas características de la microbiota<sup>146, 147</sup>.

Probablemente, una de las consecuencias prácticas de los resultados del primer estudio sea la posibilidad de diseñar una estrategia adecuada de monitorización a largo plazo en aquellos pacientes sin RPQ endoscópica precoz. Esto tiene una especial relevancia dada la ausencia de recomendaciones en la actualidad. Como se ha comentado, el riesgo bajo pero mantenido de desarrollo de RPQ tardía justifica seguir una monitorización regular, pero idealmente no invasiva para el paciente y de bajo coste económico. En este sentido, la determinación de CalF ha demostrado en diversos estudios su elevado valor predictivo negativo para lesiones mucosas recurrentes. La determinación de CalF es económica, está ampliamente implementada en el sistema sanitario y es cómoda para el paciente. Sin embargo, puede presentar falsos positivos en situaciones relativamente comunes como la toma de antiinflamatorios no esteroideos, AAS o inhibidores de la bomba de protones. Además, la CalF no presenta una buena correlación con la gravedad de las lesiones<sup>218</sup>. La ecografía abdominal puede constituir una alternativa a la CalF en la monitorización a largo plazo. Diversos estudios han confirmado una adecuada correlación con el índice de Rutgeerts en pacientes con anastomosis ileocólica<sup>221</sup>. Se trata de una técnica ampliamente utilizada, relativamente económica y no invasiva; sin embargo, es explorador-dependiente y debería ser realizada por manos expertas. Al ser una exploración de interpretación un tanto subjetiva, la gradación de las lesiones podría estar afectada por una marcada variabilidad intra e interobservador. Por todo ello, parece razonable recomendar una estrategia basada en la determinación periódica de CalF, recurriendo a la ecografía en caso de posibilidad de falsos positivos o valores intermedios, antes de realizar una ileocolonoscopía.

El hecho que el primer estudio de la presente tesis se basase en datos procedentes de práctica clínica y abarcara un largo período comporta algunas limitaciones. En este sentido, la evolución del conocimiento y la disponibilidad de nuevos fármacos y herramientas de



monitorización (calprotectina fecal, enterografía por resonancia magnética) indujo inevitablemente cambios en nuestra práctica clínica a lo largo del tiempo. Además, las actitudes terapéuticas y de seguimiento pueden diferir entre los médicos, incluso en un solo centro. Estos factores pueden haber influido en la decisión de en qué momento se realizaba la monitorización endoscópica en cada paciente. La falta de determinaciones rutinarias de CalF también es una limitación del estudio, y fue debido principalmente a la falta de disponibilidad de esta determinación en nuestro centro hasta 2014. Por último, la evaluación endoscópica no siempre fue realizada por el mismo endoscopista ni las imágenes estuvieron disponibles para su reevaluación.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de las tiopurinas frente a placebo y aminosalicilatos en prevenir la RPQ. Un metaanálisis publicado en 2009 ratificó su eficacia en prevenir la RPQ tanto clínica como endoscópica<sup>179</sup>. Pero no debe olvidarse que su eficacia no es completa, hasta un 40% de estos pacientes desarrollará RPQ endoscópica precoz incluso cuando se utiliza en combinación con metronidazol<sup>176, 181, 182</sup>. De hecho, en el primer estudio de la presente tesis, el 60% de los 205 pacientes a los que se les inició azatioprina o mercaptopurina de manera profiláctica desarrollaron RPQ endoscópica precoz, lo cual sugiere una eficacia incluso inferior en práctica clínica. Además, está plenamente demostrado que hasta un 20-30% de pacientes intoleran las tiopurinas<sup>179, 228</sup>. Esto justifica la evaluación de los agentes anti-TNF como profilaxis de la RPQ, especialmente en práctica clínica, escenario en el que han sido poco evaluados. De hecho, las dos guías principales de recomendaciones actuales para el manejo de la EC postoperatoria recomiendan el uso indistinto de tiopurinas o anti-TNF para la prevención precoz en pacientes con factores de riesgo de RPQ<sup>116, 212</sup>. A diferencia de lo que ocurre con las tiopurinas (de las que disponemos de varios ECA y grandes cohortes de práctica clínica), hasta la fecha solo se han publicado dos ECA que evalúan la eficacia de infliximab<sup>186</sup> y adalimumab<sup>182</sup> en el ámbito de la RPQ. Sin embargo, los criterios de selección de pacientes y las formas en que se utilizaron los anti-TNF en estos ensayos no reflejan la práctica clínica diaria. Adicionalmente, la información sobre la eficacia de los agentes anti-TNF para prevenir la RPQ en vida real también es limitada e incluye sólo pequeñas series retrospectivas o estudios prospectivos, con tasas de RPQ endoscópica altamente heterogéneas y que oscilan entre el 0% y el 45%<sup>190-210</sup> que demuestran la necesidad de datos en este escenario. Además, no existen datos comparativos sobre la eficacia preventiva de los distintos agentes anti-TNF actualmente disponibles, habiéndose publicado únicamente un metaanálisis en red de ensayos prospectivos que no incluyó el ECA más grande con adalimumab.

Por todo ello, el segundo estudio de esta tesis tuvo por objetivo el describir el uso de infliximab y adalimumab (agentes anti-TNF aprobados para la EC en España) en la prevención

de la RPQ en la práctica clínica, así como evaluar y comparar su eficacia e identificar los posibles factores de riesgo asociados al fracaso del tratamiento. Para ello, se incluyó un total de 152 pacientes tratados con infliximab o adalimumab como profilaxis de la RPQ iniciados dentro de los 3 meses posteriores a la cirugía índice, con ileocolonoscopia control realizada en los primeros 18 meses y de los cuales el 80% presentaba al menos un factor de riesgo de RPQ. Al final del período de estudio, una tercera parte de los pacientes desarrollaron RPQ endoscópica precoz, de los cuales el 14% con RPQ endoscópica avanzada, sin existir diferencias entre los pacientes tratados con infliximab y adalimumab.

En el caso de los pacientes tratados con infliximab, estas cifras se situaron en el 40% y el 11%, respectivamente. Estas tasas son superiores a las comunicadas en el único ECA con infliximab, en el que la tasa de RPQ endoscópica fue del 22% y la tasa de RPQ endoscópica avanzada del 7% a los 18 meses, a pesar de iniciarse el tratamiento con infliximab cada 8 semanas sin inducción previa y utilizando tratamiento inmunosupresor combinado en tan solo el 17% (por un 69% en nuestro estudio). Por tanto, la única explicación plausible para una menor eficacia en prevenir la RPQ es la mayor proporción de pacientes con factores de riesgo para RPQ en nuestro estudio (con una proporción de pacientes con más de un factor de riesgo de RPQ del 51% frente a 30%) y una mayor proporción de pacientes expuestos a anti-TNF antes de la cirugía (75% en nuestra cohorte frente a 25%).

Por el contrario, nuestros resultados con adalimumab fueron muy similares a los obtenidos en el único ECA publicado hasta la fecha, en el que se reportaron tasas de un 42% de RPQ endoscópica y 14% de RPQ endoscópica avanzada a las 52 semanas<sup>182</sup>, a pesar de que en nuestra serie existieron una mayor proporción de pacientes con al menos un factor de riesgo establecido para RPQ (80% frente a 64%) y con exposición a agentes anti-TNF previo a la cirugía (86% frente a 62%). Por otra parte, cabe destacar que a diferencia del ECA con infliximab, la pauta de tratamiento en este estudio incluyó pautas de inducción y mantenimiento estándar. Aunque todos los pacientes del ECA, adicionalmente, recibieron un ciclo de 3 meses de metronidazol, nuestro estudio incluyó una mayor proporción de pacientes con inmunosupresores concomitantes (del 23% frente al 0%). Todo ello podría explicar la similitud final en las tasas de RPQ.

Una de las aportaciones más importantes de nuestro estudio fue la comparación de ambos anti-TNF para la prevención de la RPQ. Lamentablemente, no se dispone de ECA que compare ambos fármacos y un reciente metaanálisis en red de nueve estudios que comparaba adalimumab o infliximab con otros medicamentos en prevención de RPQ (no incluyéndose el único ECA con adalimumab) concluyó que ambos anti-TNF muestran similar eficacia en la prevención de RPQ endoscópica y clínica<sup>229</sup>. Nuestros resultados coinciden en sugerir que ambos agentes anti-TNF

son igualmente eficaces en la prevención de la RPQ, al menos en la forma que estos se utilizan en práctica clínica. En este sentido, pocos datos relacionados con el uso de anti-TNF en vida real para la prevención de RPQ están disponibles; en un estudio danés, basado en un registro nacional entre 2003 y 2013, sólo el 3% de los pacientes con EC y sometidos a resección intestinal iniciaron terapia anti-TNF dentro de los 6 primeros meses tras la cirugía<sup>230</sup>.

Otro de los aspectos evaluados fue la utilización de tratamiento combinado de agentes anti-TNF con inmunosupresores o nitroimidazólicos junto con anti-TNF para esta indicación, del que no se dispone de ningún ECA en el ámbito de la RPQ. El ensayo SONIC mostró una eficacia claramente superior cuando se añadió azatioprina al tratamiento con infliximab para inducir remisión en la actividad luminal<sup>168</sup>. De manera similar, la adición de metronidazol a azatioprina tuvo una tendencia claramente superior pero no estadísticamente significativa hacia una mayor eficacia en la prevención de la RPQ endoscópica en comparación con azatioprina en monoterapia en un ECA<sup>181</sup>. De hecho, dos de los ECA más recientes realizados en el contexto de RPQ utilizaron la adición de un ciclo de metronidazol de 3 meses en todos sus brazos de tratamiento<sup>180,182</sup>. En nuestra cohorte, el 39% de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor concomitante y un 44% un curso corto de metronidazol. A pesar del efecto potencial sobre la eficacia de ambas estrategias, ninguna de ellas se asoció a una menor tasa de RPQ.

Otro aspecto del uso de los anti-TNF en la prevención de la RPQ que podría impactar sobre la eficacia es la exposición previa a estos fármacos, ya que la necesidad de cirugía tras la exposición podría reflejar refractariedad o pérdida de eficacia de los mismos. El 82% de pacientes en nuestra cohorte habían sido expuestos previamente no solo a anti-TNF, sino que una elevada proporción lo había sido al mismo anti-TNF que se utilizó tras la cirugía. Esto quizás pueda explicarse también en parte por la elevada proporción de pacientes que se operaron a pesar de no presentar complicaciones estenosantes o penetrantes de la EC, es decir, que se operaron por una EC con patrón inflamatorio refractaria al tratamiento médico. Comparado con la población del estudio 1 en el que tan sólo un 12% de los pacientes habían sido operados por patrón inflamatorio, esta proporción se situó en el 29% en el estudio 2. Además, un porcentaje considerable de estos pacientes no recibieron un régimen de inducción después de la cirugía en nuestra serie (40% entre los pacientes tratados con infliximab y 31% entre los pacientes tratados con adalimumab). Sin embargo, no observamos ninguna relación entre la exposición previa (ni tan solo si era al mismo fármaco) o la utilización de inducción y la eficacia en la prevención de la RPQ, en contraste con lo sugerido en un pequeño estudio retrospectivo<sup>204</sup>. Hiraoka et al.<sup>206</sup>, también evaluaron el impacto de la exposición previa en la eficacia de anti-TNF para la prevención de la RPQ en 36 pacientes con EC (27 tratados con infliximab y 9 con adalimumab). La tasa de RPQ endoscópica al año de la cirugía resultó más alta en pacientes previamente expuestos (68% frente a 14%). Por el

contrario, un estudio prospectivo reciente que evaluó los factores de riesgo de RPQ no halló efecto alguno de la exposición previa a anti-TNF sobre la eficacia de estos<sup>210</sup>. Muchos factores pueden interferir en este análisis, incluyendo el uso de régimen de inducción después de la cirugía (variable según la serie) o la disponibilidad de niveles valle de fármaco o anticuerpos contra el fármaco antes de la cirugía (no disponibles en ninguno de estos estudios).

Por último, el momento de inicio del anti-TNF tras la cirugía también puede ser crítico para su eficacia. D'Haens et al.<sup>121</sup> demostraron que la inflamación ocurre microscópicamente días después de la restauración del tránsito intestinal, lo que sugiere que las terapias de prevención deben iniciarse lo antes posible después del procedimiento quirúrgico. Por este motivo, en nuestra cohorte excluimos a aquellos pacientes en los que las terapias anti-TNF se iniciaron más allá de los 3 meses después de la cirugía en nuestra cohorte. Del total de pacientes, la mitad iniciaron la terapia anti-TNF antes de 1 mes después de la cirugía y el 75% antes de 2 meses después de la cirugía. Este intervalo fue significativamente más prolongado con infliximab que con adalimumab. La razón más plausible de esta diferencia es el hecho de que las necesidades logísticas para la administración de infliximab son mayores que las de adalimumab, con la necesidad de una unidad de infusión que puede retrasar la primera administración del fármaco. A pesar de que un intervalo mayor hasta el inicio del anti-TNF no tuvo ningún efecto sobre la eficacia del tratamiento, parece razonable planificar con tiempo suficiente el inicio de estos tratamientos para evitar demoras innecesarias.

Finalmente, intentamos identificar aquellos factores que se asociasen a la eficacia o fracaso de los anti-TNF en la prevención de la RPQ. En el estudio de López-Sanromán et al. no se hallaron factores asociados al desarrollo de RPQ endoscópica, si bien el análisis de asociación se limitó a los factores de riesgo universalmente aceptados<sup>182</sup>. En el estudio de Regueiro et al.<sup>183</sup>, solo se evaluaron factores asociados a RPQ clínica, resultando la exposición previa a anti-TNF y el antecedente de resección intestinal previa los únicos factores de riesgo. En la presente tesis evaluamos los factores asociados al desarrollo de RPQ endoscópica, hallando que los antecedentes de enfermedad perianal y de afectación rectal fueron los únicos factores de riesgo asociados. Si bien el antecedente de enfermedad perianal se ha descrito previamente como factor de riesgo y se incluye dentro de los factores de riesgo universalmente aceptados, la afectación rectal no se había identificado previamente como tal y debería corroborarse en series prospectivas amplias dada la baja incidencia de afectación rectal en la EC.

Este segundo estudio presenta también algunas limitaciones, la mayoría de ellas derivadas de su diseño retrospectivo. La evaluación endoscópica no se realizó en el mismo momento después de la cirugía en cada centro participante, y la falta de imágenes registradas impidió la

lectura central para la evaluación de la puntuación endoscópica de Rutgeerts. También desconocemos en quién, cuándo y cómo se utilizaron determinadas herramientas de monitorización como la CalF o los niveles valle del fármaco, que podrían haber inducido la realización de evaluaciones endoscópicas o cambios en la posología o incluso de fármaco biológico en algunos centros. Por último, las estrategias de prevención no se limitaron a la terapia anti-TNF en monoterapia y algunos pacientes recibieron tiopurinas, metronidazol o ambos de forma concomitante, aunque estos subgrupos eran demasiado pequeños para permitir un análisis detallado. Por el contrario, nuestro estudio tiene algunas fortalezas, incluyendo el tamaño de la muestra, la disponibilidad de evaluación endoscópica del neóleon terminal en todos los pacientes y el uso de criterios de valoración sólidos y universalmente aceptados en la prevención de la RPQ endoscópica y clínica temprana.

Los dos primeros estudios de la presente tesis muestran que, en práctica clínica, un 40% de los pacientes bajo prevención con agentes anti-TNF y un 60% de aquellos bajo prevención con tiopurinas, van a presentar RPQ endoscópica precoz. Estos datos justifican la necesidad de disponer de estudios que evalúen la eficacia de distintos fármacos en la reversión de las lesiones para evitar el desarrollo de RPQ clínica y quirúrgica, buscando preservar la calidad de vida y la función intestinal de estos pacientes. Sin embargo, no se dispone de ningún estudio que haya evaluado la eficacia de los agentes anti-TNF en la RPQ establecida. Podría argumentarse que los estudios existentes con diversos anti-TNF ya demuestran su eficacia en la inducción de la remisión clínica y una cierta eficacia en la inducción de la llamada curación mucosa en la EC no complicada. Sin embargo, los objetivos del tratamiento de la RPQ establecida son diametralmente distintos. El primer objetivo debe ser la mejoría o reversión de las lesiones mucosas evaluadas con un índice endoscópico adecuado como el índice de Rutgeerts; sin embargo, ninguno de los estudios en los que se ha evaluado la curación mucosa (habitualmente como objetivo secundario) ha utilizado este índice hasta ahora<sup>231</sup>. El segundo objetivo en este escenario debe ser la prevención del desarrollo de síntomas (RPQ clínica) en lugar de lo que habitualmente se ha evaluado en los estudios de aprobación de los agentes anti-TNF que es la desaparición o mejoría de los síntomas (remisión o respuesta clínicas).

El tratamiento de la RPQ establecida podría plantearse de dos formas distintas. En primer lugar, podría optimizarse el tratamiento mediante la adición de fármacos tan o menos eficaces que el tratamiento preventivo inicialmente prescrito. Este escenario ha sido escasamente evaluado. Zabana et al.<sup>232</sup> evaluaron la adición de mesalazina en pacientes con RPQ endoscópica leve (i2) a pesar de tiopurinas, sin demostrarse eficacia alguna. Datos similares se obtuvieron en estudios en los que mesalazina se comparó a infliximab<sup>190,225</sup> o azatioprina<sup>224</sup> y en los que

mesalazina resultó de escasa eficacia. Dentro de esta estrategia, sin embargo, no se han evaluado otras opciones como la administración (incluso periódica) de antibióticos como los nitroimidazoles que sí han demostrado cierta eficacia (a corto plazo) en prevenir la RPQ o la adición de tiopurinas en pacientes que siguen profilaxis con agentes anti-TNF.

Sin embargo, la estrategia más evaluada ha sido el escalamiento terapéutico, es decir, introducir fármacos más eficaces que aquellos que se habían prescrito (si es que se había prescrito alguno) para la prevención de RPQ. Entre las escasas posibilidades en este contexto, solo las tiopurinas se han evaluado mediante un ECA. Reinisch et al. evaluaron la eficacia de iniciar azatioprina en pacientes con RPQ endoscópica y asintomática (sin RPQ clínica) establecida y en los que no se había iniciado ningún tratamiento preventivo tras la cirugía<sup>224</sup>. En este estudio, azatioprina (que se comparó con mesalazina) demostró conseguir la mejoría endoscópica de las lesiones en el 63% de los pacientes, de los cuales el 29% alcanzaron la “remisión endoscópica” (definida por un índice de Rutgeerts i0-i1) tras 1 año de tratamiento.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la prevención con tiopurinas constituye la estrategia más ampliamente utilizada tras la resección intestinal; por tanto, esta opción no es válida en la mayoría de los pacientes en la práctica clínica. Además, las tiopurinas se caracterizan por su mecanismo de acción lento, por lo que no parece la opción más adecuada en pacientes con RPQ clínica ya existente, quedando los agentes anti-TNF como la mejor opción en este escenario. Hasta la fecha, solo están disponibles algunas series retrospectivas y estudios pequeños y abiertos que evalúen la utilidad de los agentes anti-TNF en la RPQ establecida y que han reportado tasas de remisión endoscópica con infliximab en torno a un 47-52%<sup>226,233</sup>. Los datos relativos a adalimumab para la RPQ endoscópica establecida son todavía más escasos y se limitan a los derivados de un escaso número de pacientes del estudio POCER<sup>180</sup>. Por tanto, la cohorte del tercer estudio presentada en la presente tesis doctoral representa la más amplia publicada a día de hoy en la que se evalúa la eficacia de los agentes anti-TNF como tratamiento “de rescate” para la RPQ endoscópica establecida en pacientes con EC operados. Los resultados obtenidos demostraron que los anti-TNF son capaces de mejorar las lesiones mucosas recurrentes en casi dos tercios de los pacientes y revertirlas (remisión endoscópica) hasta en el 42%. De manera esperable, tres cuartas partes de los pacientes reunían alguno de los factores de riesgo para desarrollar RPQ endoscópica y casi el 40% más de uno. En consonancia con lo expuesto con anterioridad, pudimos observar que prácticamente la mitad de los pacientes de esta cohorte habían seguido tratamiento con tiopurinas como prevención de la RPQ. Otro hallazgo relativamente inesperado fue el hecho de que los anti-TNF “de rescate” se iniciaran en nuestra cohorte de forma tardía tras la cirugía índice (mediana de 44 meses). Este hecho puede explicarse por varios motivos. En primer lugar, en los pacientes con EC operados bajo tratamiento profiláctico primario con tiopurinas con una primera ileocolonoscopia sin lesiones mucosas persiste un riesgo bajo pero

constante de desarrollar una RPQ endoscópica “tardía”. En segundo lugar, prácticamente la mitad de los pacientes que iniciaron un agente anti-TNF más allá de los 18 meses después de la cirugía índice tenían una ileocolonoscopia basal con un índice de Rutgeerts  $<i>3$ . Esta demora en el inicio de anti-TNF podría justificarse por el hecho de que en nuestro medio se aconseja el escalamiento terapéutico únicamente en caso de RPQ endoscópica avanzada (índice de Rutgeerts  $>i>2$ )<sup>116</sup>. Estos datos son concordantes con el hallazgo de que más de 2/3 de nuestros pacientes tuviesen RPQ endoscópica avanzada en la ileocolonoscopia índice, a diferencia de la mayoría de series reportadas donde la RPQ endoscópica precoz correspondía a un índice de Rutgeerts de  $i2$ .<sup>180,227</sup> Por último, también podría explicarse por la demora en la realización de la primera monitorización endoscópica (tras una mediana de 16 meses post-cirugía). De hecho, en un estudio prospectivo y multicéntrico realizado recientemente en nuestro entorno, ya se demostró que en menos de la mitad de los pacientes con EC sometidos a resección intestinal con anastomosis se realiza el control endoscópico en los primeros 12 meses tras la cirugía<sup>234</sup>, si bien la publicación de guías clínicas al respecto está marcando una tendencia en la reducción de estas cifras<sup>116</sup>. Todo ello podría inducir a pensar que una introducción más precoz de los anti-TNF pudiera ser incluso más efectiva de lo observado. Sin embargo, el haber iniciado tratamiento preventivo primario de RPQ con tiopurinas, la exposición previa a la cirugía índice a tiopurinas o a agentes anti-TNF, o un menor intervalo entre la cirugía y el inicio del anti-TNF no se asociaron con la eficacia de este en conseguir la mejoría endoscópica. Además, una serie retrospectiva reciente constató que la eficacia de la introducción de tiopurinas o anti-TNF por RPQ endoscópica leve ( $i2$  de Rutgeerts) no ofrecía beneficio clínico en comparación a no introducirlos<sup>227</sup>.

Uno de los hallazgos más relevantes del tercer estudio es la identificación de factores asociados a una mayor eficacia de los anti-TNF en la mejoría o reversión de las lesiones inflamatorias mucosas. Observamos que el tratamiento concomitante con tiopurinas y el uso de infliximab se asociaron tanto a la mejoría como a la remisión endoscópica. En concordancia con nuestros resultados, dos ECA previos compararon, respectivamente, infliximab y adalimumab en monoterapia o en combinación con azatioprina para el tratamiento de la EC luminal activa, demostrando que la terapia combinada alcanza mayores tasas de curación mucosa tras 6 meses de tratamiento<sup>235,236</sup>. Esta mayor eficacia del tratamiento combinado parece deberse al incremento de los niveles valle de anti-TNF y la prevención del desarrollo de anticuerpos anti-fármaco, reduciéndose así la necesidad de intensificación y sobreexposición al biológico, particularmente cuando la curación mucosa es el objetivo terapéutico primario<sup>237</sup>; sin embargo, tampoco puede descartarse un potencial efecto sinérgico de ambos fármacos ya que su mecanismo de acción no es coincidente. El incremento en la eficacia obtenida con el tratamiento combinado en el estudio 3 resultó independiente del tipo de agente anti-TNF utilizado. Por este motivo, parece razonable

que en pacientes con RPQ endoscópica establecida en los que se vaya a iniciar tratamiento con anti-TNF, este debería pautarse en combinación con tiopurinas (si no existiese contraindicación) e independientemente de que los pacientes las hayan recibido como tratamiento profiláctico. Curiosamente, en el estudio 2 (prevención de RPQ), la proporción de pacientes bajo tratamiento combinado fue significativamente superior en aquellos tratados con infliximab pero resultó igualmente utilizado con infliximab y adalimumab en el estudio 3 (tratamiento de la RPQ establecida). Esto podría ser debido al hecho de que muchos de los pacientes del estudio 3 ya seguían tratamiento con tiopurinas (es decir, estrategia de tratamiento “add-on”) o al hecho de intentar ofrecer la máxima potencia terapéutica dada la existencia de lesiones ya avanzadas.

La mayor eficacia terapéutica de infliximab en comparación con adalimumab en pacientes con RPQ endoscópica establecida fue un resultado no esperado, especialmente tras los resultados obtenidos previamente en la prevención de la misma (estudio 2). Sin embargo, el hecho de que en nuestro estudio existiese una proporción significativamente mayor de pacientes que estuvieron previamente expuestos al mismo anti-TNF en el grupo de pacientes tratados con infliximab, nos obligó a un análisis más detallado de los resultados. Así, para confirmar los resultados obtenidos en el análisis de regresión logística, se desarrolló un análisis de escala de propensión utilizando 16 covariables apareadas y como variable dependiente el tratamiento con infliximab, incluyendo un total de 130 pacientes apareados (65 pacientes tratados con infliximab y 65 pacientes tratados con adalimumab) siendo el resultado de la regresión logística final de este subanálisis el mismo del análisis inicial, demostrando así la mayor eficacia terapéutica del infliximab en comparación con adalimumab en la reversión y mejoría de lesiones mucosas en pacientes con RPQ endoscópica establecida. No disponemos de una explicación plausible para esta diferencia. Como se ha comentado, en la prevención de la RPQ ambos fármacos fueron igualmente efectivos en el estudio 2 y, aunque infliximab se utilizó más frecuentemente en combinación con tiopurinas. Además, y a pesar de la falta de estudios que comparen directamente ambos fármacos, ambos han demostrado resultados similares en la inducción de curación mucosa en el tratamiento de la EC activa (el escenario clínico más parecido a la reversión de lesiones recurrentes) en el contexto de ECA<sup>65,68</sup>.

Hay que tener en cuenta las limitaciones de este tercer estudio. Primero, y como ocurrió en el estudio 2, no se dispuso de los datos de niveles valle de los anti-TNF. Por tanto, desconocemos si algunas de las decisiones terapéuticas (intensificación o cambio de biológico) o de la falta de respuesta a los fármacos tendrían una justificación farmacocinética. Tampoco se dispuso de datos sobre la inmunogenicidad que pudiera ser particularmente relevante en relación a la eficacia en caso de reinicio del mismo anti-TNF. Todo ello podría incluso explicar las diferencias halladas entre infliximab y adalimumab. Sin embargo, estudios recientes mostraron



resultados controvertidos con respecto a la utilidad de los niveles valle del fármaco para predecir la eficacia de los anti-TNF en la prevención de la RPQ endoscópica<sup>238,239</sup>. Segundo, y también al igual que en el estudio 2, no dispusimos de las imágenes endoscópicas que permitiesen una lectura centralizada y, por tanto, la información relacionada con el índice de Rutgeerts está potencialmente influenciada por la variabilidad interobservador del propio índice. Finalmente, el tiempo para la realización de la primera evaluación endoscópica tras el inicio de los anti-TNF no estaba pre-establecido y, por tanto, la respuesta al tratamiento no fue homogéneamente evaluada.

Existen ciertas observaciones derivadas del conjunto de estudios que componen esta tesis que merecen ser comentados. Si bien era previsible que la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio 3 presentase factores establecidos de riesgo de RPQ en una elevada proporción, no esperábamos que esta proporción fuese similar a la observada en los estudios 1 y 2. De hecho, alrededor del 80% de los pacientes presentaron al menos un factor de riesgo en cualquiera de los tres estudios, y entre el 30 y el 40% más de un factor de riesgo. Esto sugiere que la estrategia de prevención “individualizada” a partir de los factores de riesgo que algunos autores propugnan<sup>210</sup> es escasamente aplicable en la práctica clínica diaria. Sin lugar a duda, disponer de factores de estratificación realmente útiles podría evitar el sobre tratamiento del 20% de pacientes que no presentará RPQ y permitiría la realización de ECA en poblaciones seleccionadas de alto riesgo para evaluar nuevos fármacos o estrategias preventivas. Parece necesario incluir en nuevos estudios aquellos factores de riesgo ya conocidos, pero no utilizados habitualmente en la práctica clínica (como la microbiota, polimorfismos genéticos o la evaluación de plexitis mientérica) así como la realización de estudios que evalúen factores de distinta naturaleza a los evaluados hasta ahora (genómicos, proteómicos o metabolómicos, entre otros).

En este mismo sentido, llama la atención la elevada tasa de tabaquismo en el momento y posteriormente a la cirugía. En el estudio 1, el 40% de los pacientes eran fumadores activos en el momento de la cirugía, lo cual indica que muy probablemente la proporción de pacientes que abandonan el tabaquismo tras el diagnóstico de EC es baja a pesar del riesgo que ello representa en relación con la evolución de la enfermedad<sup>240</sup>. En un estudio prospectivo español, tan sólo un 33% de los pacientes fumadores con EC a los que ofreció información detallada sobre los riesgos de continuar fumando sobre la evolución de su enfermedad lograron abandonar el tabaco<sup>241</sup>. Una década antes, Cosnes et al. tan solo consiguieron el cese del tabaquismo en el 12% de una cohorte de más de 400 pacientes fumadores con EC<sup>129</sup>. Sin embargo, en el primer estudio de la presente tesis tan solo uno de los pacientes que eran fumadores en el momento de la cirugía abandonó el tabaco (9%), en el estudio 2 hasta el 23% de los pacientes de la cohorte continuó fumando tras la cirugía y casi la mitad de los pacientes del estudio 3 eran fumadores en el momento de iniciar anti-TNF y tras desarrollar RPQ. Estos datos son, si cabe, todavía más sorprendentes ya que es

en el escenario postoperatorio en el que el tabaquismo ha demostrado con mayor rotundidad ser deletéreo en la EC<sup>240</sup>. Además, el abandono del tabaquismo es probablemente la única medida no farmacológica eficaz tanto para prevenir la RPQ como para favorecer la evolución de la EC<sup>242</sup> y la respuesta terapéutica<sup>243</sup>, además de la ampliamente conocida reducción en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y neoplásicas. En el campo de la EC, se ha comprobado que las medidas conductuales y farmacológicas para el abandono del tabaco son igual de seguras y tan eficaces como en la población general<sup>240</sup>. Por tanto, la elevada tasa de persistencia de fumadores activos debería interpretarse como un fracaso del sistema sanitario y obliga a plantearse campañas y programas específicos de abandono del tabaco dirigidos a estos pacientes para lograr tasas de éxito al menos comparables a las obtenidas tras un episodio de infarto de miocardio<sup>244</sup>.

Por último, el conjunto de los resultados derivados de los tres estudios de esta tesis debería permitir modificar y optimizar las actuales recomendaciones de manejo en el escenario postoperatorio de la EC. Como ya se ha mencionado, a día de hoy no parece factible la estratificación de riesgo inmediatamente tras la cirugía y, por tanto, el iniciar un fármaco preventivamente o esperar al desarrollo de RPQ para iniciarlo debe basarse en una decisión compartida de médico y paciente, salvo en aquellos pocos casos de una primera cirugía sobre una estenosis intestinal corta y fibrótica, en un paciente no fumador, en el que podemos optar por la estrategia de tratar solo en caso de RPQ establecida. En caso de que se inicie un fármaco como prevención primaria, nuestros resultados refuerzan la evidencia de que los agentes anti-TNF (tanto infliximab como adalimumab) son superiores a las tiopurinas en práctica clínica. Sin embargo, en caso de RPQ avanzada (lo que ocurrirá en alrededor del 20% con tiopurinas y del 10% con anti-TNF), el haber iniciado tiopurinas nos permite una probabilidad de mejoría en casi el 70% de los pacientes si iniciamos agentes anti-TNF, pero desconocemos si la adición de tiopurinas, la intensificación del anti-TNF o el cambio a un biológico de distinto mecanismo de acción son eficaces en pacientes que presentan RPQ a pesar de seguir tratamiento con anti-TNF. En cualquiera de los casos, la realización de una ileocolonoscopia a los 6-12 meses parece inexcusable sea cual sea la estrategia de prevención adoptada. En pacientes que, estando bajo tratamiento preventivo con tiopurinas, no presenten RPQ endoscópica en el primer control, aconsejamos una monitorización no invasiva (ya sea mediante determinación de CalF seriada o ecografía intestinal anual) mientras el paciente se halle asintomático y siga con tiopurinas. En el caso de iniciar prevención con anti-TNF, no disponemos de datos que evalúen la incidencia de RPQ tardía y, por tanto, es necesaria la realización de estudios al respecto. La presente tesis también aporta datos incuestionables sobre la eficacia de los anti-TNF (especialmente infliximab) en la mejoría endoscópica de la RPQ establecida y, particularmente, cuando se utilizan en combinación con tiopurinas.



## **8. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la hipótesis y los objetivos de la presente tesis doctoral y todo lo anteriormente expuesto a partir de los estudios realizados, se puede concluir que:

- 1) Las tasas de RPQ entre los pacientes sometidos a resección intestinal con anastomosis ileocólica, con prevención con tiopurinas posterior a la cirugía y sin lesiones significativas en la primera evaluación endoscópica, es relativamente bajo pero constante a lo largo del tiempo, lo que justifica una monitorización periódica a largo plazo de estos pacientes mediante herramientas no invasivas.
- 2) Se confirma la hipótesis de que los agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab) son eficaces en prevenir la RPQ, mostrando ambos similar eficacia tanto en la prevención de RPQ endoscópica como en la prevención de RPQ clínica, siendo la afectación rectal y la historia de enfermedad perianal, factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de RPQ endoscópica, independientemente del tratamiento anti-TNF instaurado.
- 3) Los agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab) son capaces de mejorar las lesiones mucosas recurrentes en casi dos tercios de los pacientes con EC operados y revertirlas en poco más de un 40%, destacando que el tratamiento concomitante con tiopurinas y la terapia con infliximab se asociaron a una mayor eficacia terapéutica, tanto con la mejoría como con la reversión de las lesiones mucosas.



## **9. LÍNEAS DE FUTURO**





## LÍNEAS DE FUTURO

Las futuras líneas de investigación que se ponen de manifiesto tras los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral se centrarían en los siguientes escenarios:

- Evaluar factores de riesgo diferentes a los epidemiológicos y clínicos ya establecidos para el desarrollo de RPQ, como por ejemplo la microbiota intestinal o factores genéticos que permitan estratificar de una forma más completa el riesgo de los pacientes de desarrollar RPQ endoscópica a corto y largo plazo.
- Establecer la eficacia de infliximab frente a adalimumab dentro de un ensayo clínico controlado aleatorizado, para demostrar así su mayor eficacia en el escenario del tratamiento de la RPQ endoscópica establecida.
- Estudiar el perfil de seguridad y la eficacia de los nuevos fármacos biológicos disponibles, diferentes a agentes anti-TNF, en el escenario de la prevención y del tratamiento de la RPQ endoscópica.



## **10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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 EpidemIBD 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. 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.
7. 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.
8. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 149:1163–1176.e2.
9. Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2016; 387:98–100.
10. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12:205–17.
11. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2394–400.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015; 64:1063–71.
19. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474: 298-306.
20. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 389: 1741-1755.
21. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005; 129: 50–65.
22. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* .1988; 29:588–592.
23. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int*. 1992; 5:141–154.
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. 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):5A–36A.

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, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001; 49:777-82.
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. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, van Dongen JM, et al; LIR!C study group. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. *Gut*. 2019; 68:1774-1780.
38. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. LIR!C study group. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in



- Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2:785-792.
39. 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.
40. 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.
41. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, et al. Dutch Delta IBD Group. Phenotype of Inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:2215–2222.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:650-656.
46. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43:948-954.
47. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: what does the future hold?. *Drugs.* 2013; 73:1749-59.
48. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:317-33.
49. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386:1825-34.

50. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):139-147. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.039.
51. Panaccione R, Colombel JF, Travis SPL, Bossuyt P, Baert F, Vaňásek T, et al. Tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment is cost-effective: an economic assessment of the CALM trial. *Gut*. 2020;4:658-664.
52. 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.
53. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 1:CD000542.
54. 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.
55. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30:81-8.
56. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:1180-1199.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Kimmel J, Axelrad J. The Complex Interplay Between Inflammatory Bowel Disease and Malignancy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22:13.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs*. 2014; 28:313-21.
73. Ray K. Adalimumab biosimilar comparable to originator in patients with advanced Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:676.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30:699-706.
80. 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.
81. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2000; 231:38-45.
82. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1954; 2:375-378.
83. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyjn 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.
84. 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.
85. Spinelli A, Allocca M, Jovani M, Danese S. Review article: optimal preparation for surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40:1009-22.
86. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002; 184:45-51.
87. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A, Stamos MJ. Outcomes of Bowel Resection in Patients with Crohn's Disease. *Am Surg.* 2015; 81:1021-7.

88. Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, Xu Z, Boodry CI, Swanger AA, et al. Postoperative Mortality After Nonelective Surgery for Inflammatory Bowel Disease Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg.* 2019; 269:686-691.
89. Nguyen GC, Steinhart AH. The impact of surgeon volume on postoperative outcomes after surgery for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20:301-6.
90. 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.
91. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2002; 16:23-7.
92. Ikeuchi H, Yamamura T. Free perforation in Crohn's disease: review of the Japanese literature. *J Gastroenterol.* 2002; 37:1020-7.
93. 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.
94. 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.
95. He X, Lin X, Lian L, Huang J, Yao Q, Chen Z, et al. Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49:e82-90.
96. Clancy C, Boland T, Deasy J, McNamara D, Burke JP. A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess. *J Crohns Colitis.* 2016; 10:202-8.
97. 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.
98. Khanna MP, Gordon PH. Gastrocolic fistulization in Crohn's disease: a case report and a review of the literature. *Can J Surg.* 2000; 43:53-56.
99. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2300-5.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res.* 2004; 117:71-78.
107. 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.
108. Cattan P, Bonhomme N, Panis Y, Lémann M, Coffin B, Bouhnik Y, et al. Fate of the rectum in patients undergoing total colectomy for Crohn's disease. *Br J Surg.* 2002; 89:454-9.
109. 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.
110. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006956.
111. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg.* 2014; 12:22-5.
112. Tan JJY, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50:576-85.
113. 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.

114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Rutgeerts P, Geboes 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.
120. De Cruz P, Kang S, Wagner J, Buckley M, Sim WH, Prideaux L, et al. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30:268-78.
121. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998; 114:262–267.
122. 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.
123. Sartor RB. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: how can we improve results?. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:936-9.
124. 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.
125. Lescut D, Vanco D, Bonnière P, Lecomte-Houcke M, Quandalle P, Wurtz A, et al. Perioperative endoscopy of the whole small bowel in Crohn's disease. *Gut*. 1993; 34:647-9.

126. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut*. 2006; 55:978-83.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994; 106:643-648.
131. 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.
132. Raab Y, Bergström R, Ejeerblad S, Graf W, Pählman L. Factors influencing recurrence in Crohn's disease. An analysis of a consecutive series of 353 patients treated with primary surgery. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39:918-925.
133. 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.
134. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29:495-502.
135. 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.
136. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterology*. 2008; 43:948-954.
137. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Biomed*. 2003; 74 Suppl 2:80-83.
138. 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.



139. 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.
140. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 603–606.
141. 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.
142. Sehgal R, Berg A, Polinski JI, Hegarty JP, Lin Z, McKenna KJ, et al. Mutations in IRGM are associated with more frequent need for surgery in patients with ileocolonic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55:115-121.
143. 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.
144. Germain A, Guéant RM, Chamaillard 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.

151. 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; 304:1586-1588.
152. Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut.* 1991; 32:491-495.
153. Lennard Jones JE, Stalder GA. Prognosis after resection of chronic regional ileitis. *Gut.* 1971; 8:332-336.
154. De Dombal FT, Burton I, Goligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut.* 1997; 12:519-527.
155. 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.
156. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease based on results from a regional patient group from the country of Copenhagen. *Gut.* 1985; 26:146-150.
157. Goldberg PA, Wright JP, Gerber M, Claassen R. Incidence of surgical resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36:736-739.
158. Ng SC, Lied GA, Arebi N, Phillips RK, Kamm MA. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection in a specialist unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21:551-557
159. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M; Investigators of the CAST Trial. Recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52:919-927.
160. 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.
161. 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.
162. Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijis 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.
163. 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.

164. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979; 77:847-69.
165. 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.
166. Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976; 11:651-6.
167. Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:1139-1146.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Ursing B, Kamme C. Metronidazole for Crohn's disease. *Lancet*. 1975; 1:775-777.
174. 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.
175. 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.

176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, et al. Spanish GETECCU group [APPRECIATION study]. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:1293-1301.
183. 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.
184. Ewe K, Böttger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11:277-82.
185. Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, et al. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:385-9.
186. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:135-42.

187. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*. 2006; 55:842-7.
188. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2001; 49:42-6.
189. de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, West RL, Dijkstra G, Witteman BJ, et al. Dutch-Belgian. The Effect of Vitamin D3 to Prevent Postoperative Relapse of Crohn's Disease: A Placebo-controlled Randomized Trial Study Group. High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19:1573-1582.e5.
190. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Maiero S. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1804–1807.
191. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009; 13:441–450.
192. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:591–599.
193. Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H, Okamoto S, Takaishi H, Ogata H, et al. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open labeled prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2012; 27:947–952.
194. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18:1617–1623.
195. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2012; 6:924–931.
196. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltrán B, Iborra M, Sánchez-Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:4391–4398.
197. Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, Assandri L, Savarino V. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by adalimumab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24:468–470.

198. Armuzzi A, Felice C, Papa A, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:623–9.
199. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1731–1742.
200. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Zampaletta C, Pelecca G, Faggiani R, et al. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol*. 2014; 18:1041–1046.
201. Araki T, Uchida K, Okita Y, Fujikawa H, Inoue M, Ohi M, et al. Impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single center paired case-control study. *Surg Today*. 2014; 44:291–296.
202. 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.
203. Takeshima F, Yoshikawa D, Higashi S, Morisaki T, Oda H, Ikeda M, et al. Clinical efficacy of adalimumab in Crohn's disease: a real practice observational study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16:82.
204. Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, Koriche D, Libier L, Nachury M, et al. Previous exposure to multiple anti-TNF is associated with decreased efficiency in preventing postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:281–288.
205. Allocca M, Landi R, Bonovas S, Fiorino G, Papa A, Spinelli A, et al. Effectiveness of mesalazine, thiopurines and tumour necrosis factor antagonists in preventing post-operative Crohn's disease recurrence in a real-life setting. *Digestion*. 2017; 96:166–172.
206. Hiraoka S, Takashima S, Kondo Y, Inokuchi T, Sugihara Y, Takahara M, et al. Efficacy of restarting anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents after surgery in patients with Crohn's disease. *Intest Res*. 2018; 16:75–82.
207. Fay S, Ungar B, Paul S, Levartovsky A, Yavzori M, Fudim E, et al. The association between drug levels and endoscopic recurrence in postoperative patients with Crohn's disease treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:1924–1929.
208. Fukushima K, Sugita A, Futami K, Takahashi KI, Motoya S, Kimura H, et al. Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2018; 48:584–590.

209. Asada T, Nakayama G, Tanaka C, Kobayashi D, Ezaka K, Hattori N, et al. Postoperative adalimumab maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease: a single-center, single-arm phase II trial (CCOG-1107 study). *Surg Today*. 2018; 48:609–617.
210. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, Buisson A, Pariente B, Stefanescu C, et al. REMIND Study Group Investigators. 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; 48:924–932.
211. Yamada A, Komaki Y, Patel N, Komaki F, Pekow J, Dalal S, et al. The Use of Vedolizumab in Preventing Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24:502-509.
212. 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.
213. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, D'Haens G, Vermeire S, Archavlis E, et al. International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases. Systematic versus endoscopy-driven treatment with azathioprine to prevent postoperative ileal Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:617–24.
214. Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9:55-66.
215. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys?. *Gut*. 2006; 55:426-31.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg*. 2009; 96:663-74.

221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, et al. International AZT-2 Study Group. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: Efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut.* 2010; 59:752-9.
225. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15:1460-66.
226. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, Geraci M, Avellini C, Zoli G, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab- a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2012; 57:1341-1348.
227. Rivière P, Vermeire S, Irlès-Depe M, Van Assche G, Rutgeerts P, Denost Q, et al. Rates of post-operative recurrence of Crohn's disease and effects of immunosuppressive and biologic therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 6:S1542-3565(20)30441-9. Epub ahead of print.
228. Calafat M, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, et al; ENEIDA registry of GETECCU. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50:780-788.
229. Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, Jabbour R, Hallit R, Khoury N, et al. Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2019; 53:409-417.
230. Kjeldsen J, Nielsen J, Larsen MD, Qvist N, Nørgård BM. Postoperative use of anti-TNF- $\alpha$  agents in patients with Crohn's disease and risk of reoperation-a Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:599-606.



231. Zabana Y, Mañosa M, Cabré E, Bernal I, Marín L, Lorenzo-Zúñiga V, et al. Addition of mesalazine for subclinical post-surgical endoscopic recurrence of Crohn's disease despite preventive thiopurine therapy: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29:1413–7.
232. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:1291-1302.
233. Assa A, Bronsky J, Kolho KL, Zarubova K, de Meij T, Ledder O, et al. Anti-TNF $\alpha$  Treatment After Surgical Resection for Crohn's Disease Is Effective Despite Previous Pharmacodynamic Failure. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:791-797.
234. Domènech E, Garcia V, Iborra M, Gutiérrez A, García-López S, Martín Arranz MD, et al. Incidence and management of recurrence in patients with Crohn's disease who have undergone intestinal resection: the practicrohn study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:1840–1846.
235. Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, Nakase H, Motoya S, Yoshimura N, et al; DIAMOND study group. Clinical and pharmacokinetic factors associated with adalimumab-induced mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:542–9.
236. Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, Taylor KM, Sparrow MP, et al. Review article: Determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51:612–28.
237. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: Comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:1291–302.
238. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Selvaraj F, Princen F, et al. Anti-TNF therapeutic drug monitoring in postoperative Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018; 12:653–61.
239. Fay S, Ungar B, Paul S, Levartovsky A, Yavzori M, Fudim E, et al. The association between drug levels and endoscopic recurrence in postoperative patients with Crohn's disease treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:1924–9.
240. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary?. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:3567-74.

241. Nunes T, Etchevers MJ, García-Sánchez V, Ginard D, Martí E, Barreiro-de Acosta M, et al. Impact of Smoking Cessation on the Clinical Course of Crohn's Disease Under Current Therapeutic Algorithms: A Multicenter Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111:411-9.
242. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:549-61.
243. Lee S, Kuenzig ME, Ricciuto A, Zhang Z, Shim HH, Panaccione R, Kaplan GG, Seow CH. Smoking May Reduce the Effectiveness of Anti-TNF Therapies to Induce Clinical Response and Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2021; 15:74-87.
244. Cho JH, Kwon HM, Park SE, Jung JH, Han KD, Park YG, Kim YH, Rhee EJ, Lee WY. Protective effect of smoking cessation on subsequent myocardial infarction and ischemic stroke independent of weight gain: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15:e0235276.



## **11. ANEXOS**



**11.1 Publicación 1.**

Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, González-Sueyro RC, Barrio J, Bermejo F, et al; ENEIDA registry by GETECCU. Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results From the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25:1862-1870.

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE—CLINICAL

# Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results From the ENEIDA Registry

Fiorella Cañete, MD<sup>\*,†,‡</sup>, Míriam Mañosa, MD, PhD<sup>\*,†</sup>, María José Casanova, MD, PhD<sup>†,§</sup>,  
 Ramiro C. González-Sueyro MD<sup>¶</sup>, Jesús Barrio, MD<sup>¶</sup>, Fernando Bermejo, MD, PhD<sup>\*\*</sup>, Pilar Nos, MD, PhD<sup>†,††</sup>,  
 Eva Iglesias-Flores, MD<sup>‡‡</sup>, Esther García-Planella, MD<sup>§§</sup>, José Lázaro Pérez-Calle, MD, PhD<sup>¶¶</sup>, Raquel Vicente,  
 MD<sup>¶¶</sup>, Maribel Vera, MD<sup>\*\*\*</sup>, Laura Ramos, MD<sup>†††</sup>, Montserrat Rivero, MD, PhD<sup>†††</sup>, Ruth de Francisco, MD<sup>§§§</sup>,  
 Antonia Montserrat<sup>¶¶¶</sup>, Olga Benítez, BSc<sup>¶¶¶</sup>, Pablo Navarro, MD<sup>\*\*\*\*</sup>, Carlos Taxonera, MD<sup>††††</sup>, Esther Hinojosa<sup>¶¶¶¶</sup>,  
 Lucía Márquez-Mosquera, MD, PhD<sup>§§§§</sup>, Mercè Navarro-Llavat, MD<sup>¶¶¶¶</sup>, Patricia Ramírez-de la Piscina, MD<sup>¶¶¶¶</sup>,  
 Fernando Gomollón, MD, PhD<sup>†,\*\*\*\*\*</sup>, Lorena Rodríguez-Alonso, MD, PhD<sup>†††††</sup>, Alejandro Núñez-Alonso,  
 MD<sup>¶¶¶¶¶</sup>, Luis Fernández-Salazar, MD, PhD<sup>§§§§§</sup>, Pedro Almela, MD<sup>¶¶¶¶¶</sup>, Raquel Ríos León, MD<sup>¶¶¶¶¶</sup>, Luisa De Castro,  
 MD<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Javier P. Gisbert, MD, PhD<sup>†,§</sup>, Elena Ricart, MD, PhD<sup>†,¶</sup>, Eduard Cabré, MD, PhD<sup>\*,†</sup>, Eugeni Domènech,  
 MD, PhD<sup>\*,†</sup>; on behalf of the ENEIDA registry by GETECCU

Received for publications February 10, 2019; Editorial Decision March 23, 2019.

<sup>\*</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; <sup>†</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain; <sup>‡</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>§</sup>Hospital de La Princesa, Madrid, Spain; <sup>¶</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; <sup>¶¶</sup>Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain; <sup>¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, and Instituto de Investigación Sanitaria IdiPaz, Madrid, Spain; <sup>¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla and IDIVAL, Santander, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital de Manises, Valencia, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, Álava, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitari De Bellvitge, Barcelona, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, Spain; <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; and <sup>¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain

Supported by: The ENEIDA Registry is supported by AbbVie, Takeda, Pfizer, Kern Pharmaceuticals, and MSD.

Conflicts of interest: F.C. has served as a speaker or received educational grants from Takeda, Janssen, MSD, and Ferring; M.M. has served as a speaker or received research or education funding from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Ferring, and Pfizer; J.B. has served as a speaker or received research funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, and Ferring; F.B. has served as a speaker, a consultant, and an advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Tillotts Pharma, Chiesi, and Gebro; E.I. has served as a speaker or received educational funding or advisory fees from Takeda, Janssen, MSD, and AbbVie;

E.G.-P. has served as a speaker or received research or educational funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Tillots, Falk, Faes, and Gebro; J.L.P.-C. has served as a speaker or received research or educational funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, and Ferring; Montserrat Rivero as served as a speaker, a consultant and advisory member for MSD, AbbVie and Janssen; M.V. has served as a speaker, consultant, and advisory member for and has a received research funding from MSD, AbbVie, Pfizer, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Takeda, and Janssen; L.R. has served as a speaker or received educational funding from MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, Ferring, and Shire Pharmaceuticals; C.T. has served as a speaker, a consultant, or an advisory member for MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Gebro Pharma, and Tillots Pharma; M.N.-L. has served as a speaker, a consultant, and an advisor for or received research or education funding from AbbVie, MSD, Janssen, Takeda, Ferring, Dr. Falk Pharma, and Shire Pharmaceuticals; F.G. has served as a speaker or received research or educational funding from MSD, AbbVie, Takeda, and Janssen; L.F.-S. has served as a speaker or received educational grants from AbbVie, Ferring, MSD, Janssen, and Takeda; P.A. has served as a speaker, a consultant, and advisory member for or received research funding from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, and Gebro Pharma; J.P. G. has served as a speaker, a consultant, and an advisory member for or received research funding from MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma, Almirall, Nycomed, AstraZeneca, Casen Recordati, Mayoly, and Allergan; E.R. has served as a speaker or received advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Ferring, and Shire Pharmaceuticals; E.D. has served as a speaker or received research or educational funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Celgene, Adaclyte Therapeutics, Otsuka Pharmaceuticals, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Tillots Pharma, Thermofisher, Grifols, and Gebro. All the remaining authors declared no conflict of interest.

Address correspondence to: Eugeni Domènech, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n 08916, Badalona, Catalonia, Spain (eugenidomenech@gmail.com).

© 2019 Crohn's & Colitis Foundation. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

doi: 10.1093/ibd/fzz084

Published online 22 April 2019

**Background:** Anti-tumor necrosis factor agents (anti-TNFs) are efficacious at preventing the postoperative recurrence (POR) of Crohn disease, as demonstrated in 2 randomized controlled trials. However, real-life data for infliximab or adalimumab in this setting are scarce. Our aim was to assess both the efficiency of anti-TNFs at preventing early POR of Crohn disease in clinical practice and the associated risk factors for POR.

**Methods:** Patients in whom anti-TNFs were prescribed for the prevention of POR within 3 months after ileocolonic resection and who had an endoscopic assessment within 18 months were identified from the ENEIDA registry. Clinical and endoscopic features were collected within 18 months after surgery.

**Results:** In total, 152 patients were included (55 treated with infliximab, 97 with adalimumab, and 39% with concomitant immunosuppressants). Anti-TNF treatment was started after a median time of 29 days (IQR 13–44) after surgery. Eighty-two percent of patients had at least one risk factor for POR, and 82% had been exposed to anti-TNFs before the index surgery. Overall, 34% had endoscopic POR (as defined using a Rutgeerts endoscopic score > i1); 14% had advanced endoscopic POR (>i2); and 20% had clinical POR, with no differences between infliximab and adalimumab. In the multivariate analysis, only perianal disease (odds ratio 2.73, 95% confidence interval [CI] 1.26–5.91) and rectal involvement (odds ratio 2.79, 95% CI 1.09–7.14) were independent predictors of endoscopic POR.

**Conclusions:** In clinical practice, anti-TNFs for the prevention of POR of Crohn disease are frequently used in patients experienced with anti-TNFs and with concomitant immunosuppressants. The efficacy of infliximab and adalimumab for POR prevention is similar and in accordance with the results obtained in randomized controlled trials.

**Key Words:** postoperative recurrence, Crohn disease, anti-TNFs

## INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic immune-mediated condition of unknown origin that usually leads to cumulative transmural intestinal tissue damage. This chronic inflammatory process often produces disease-related complications such as intestinal strictures and intraabdominal penetrating complications (enteric fistulae, inflammatory masses, or abscesses), most of which are managed surgically. Despite the current availability of new, potent antiinflammatory biological drugs, a noteworthy proportion of patients with CD still undergo intestinal resection.<sup>1,2</sup>

Unfortunately, up to 70% of patients develop new intestinal lesions in the neoterminal ileum within the first year after surgery if no preventive therapy is prescribed,<sup>3</sup> a process known as postoperative recurrence (POR). This figure is even higher among patients having risk factors for POR, such as active smoking, penetrating disease behavior, perianal disease, and prior intestinal resection.<sup>4,5</sup> Mucosal lesions (usually assessed by ileocolonoscopy and called endoscopic POR) develop early after surgery (within a few months)<sup>4</sup> and invariably precede the development of digestive symptoms (called clinical POR). Once POR is established, a proportion of patients will require new surgical resections (surgical POR) because of refractory or complicated disease, with the additional risk of losing intestinal functions. Postoperative CD must therefore be seen as a particularly risky clinical scenario, especially bearing in mind that these patients present previously developed disease-related complications and are at risk of disease recurrence.

The severity of endoscopic POR correlates fairly well with the likelihood of developing clinical POR in the near future,<sup>3</sup> and that is why endoscopic POR is usually used as a surrogate marker for the risk of clinical POR in clinical trials, and drives therapeutic decisions in clinical practice. Given that endoscopic POR mostly occurs within the first year after surgery, endoscopic monitoring assessment within 6 to 12 months after surgery is usually advised in the guidelines.<sup>6</sup> If advanced lesions are noticed in this endoscopic assessment, treatment escalation

is strongly advised;<sup>7,8</sup> although in the absence of lesions or in the presence of mild mucosal lesions, some guidelines recommend close posterior monitoring with noninvasive diagnostic tools.<sup>7,9</sup>

Many drugs for the prevention of POR were evaluated in randomized controlled trial (RCT) settings in early studies of the natural history of POR. Regrettably, only thiopurines and anti-tumor necrosis factor agents (anti-TNFs) demonstrated their efficacy in preventing endoscopic and clinical POR. In fact, 2 recent guidelines for the management of postoperative CD recommend the use of both drugs for early prevention in patients having risk factors for POR.<sup>7,8</sup> Unlike what happens with thiopurines (for which several RCTs and a huge number of large clinical series are available), only 2 large RCTs assessing the efficacy of infliximab<sup>10</sup> and adalimumab<sup>11</sup> have been published to date. However, patient selection criteria and the ways anti-TNFs were used in these trials do not reflect daily clinical practice. In this sense, additional information on anti-TNF efficacy for preventing POR is limited, and it includes some small retrospective series or prospective studies<sup>5,12–32</sup> demonstrating the need for real-life data in this scenario. Finally, there is also lack of comparative data for preventive efficacy of the currently available anti-TNF agents, and only a network meta-analysis of prospective trials that did not include the largest RCT with adalimumab has been published recently.<sup>33</sup>

The aim of the present study was to describe the use of infliximab and adalimumab (the only anti-TNFs approved for CD in Spain) for POR prevention in clinical practice, to assess and compare their efficiency and identify factors associated with treatment failure.

## METHODS

### Study Population

This is a retrospective, multicenter observational, nationwide study promoted by the Spanish Working Group in inflammatory bowel disease (GETECCU). The study included



all patients with CD who underwent intestinal resection with ileocolonic anastomosis and who were further treated with anti-TNFs (infliximab or adalimumab) indicated as prevention therapy for POR. Only those patients who started infliximab or adalimumab within the first 3 months after surgery and who had at least 1 endoscopic assessment of the neoterminal ileum within the first 18 months after surgery were included. The time interval between surgery and the beginning of anti-TNF treatment, the use of concomitant immunosuppressants (thiopurines or methotrexate), and/or an initial course with oral metronidazole were all recorded. Diagnosis of CD was based on the accepted criteria of the European Crohn's and Colitis Organisation,<sup>34</sup> including clinical symptoms, endoscopy, radiology, pathology, and surgical reports. Those patients with transient or definitive ostomies at the time anti-TNF therapy was started were excluded.

### The ENEIDA Registry

Patients were identified in the GETECCU ENEIDA registry, a prospectively maintained database of patients with IBD that was initiated in 2006. After registration, physicians from Spanish IBD centers can voluntarily include their patients' data in the registry. The database prospectively records basic demographic information, age at IBD diagnosis, IBD phenotype, date of initiation, effectiveness and the adverse events of all immunosuppressants and biological drugs, and CD-related surgeries and the date of the last clinical encounter. Ileocolonoscopy reports and endoscopic activity scores can also be recorded in the registry. The study was approved by the Research Board of GETECCU and the local Ethics Committees of the participating centers. Written informed consent to participate in the ENEIDA registry was obtained from all patients.

### Outcomes

The primary outcome for the study was the development of early POR within the first 18 months after surgery. We defined *endoscopic POR* as a Rutgeerts endoscopic score  $> i1$ , and an *advanced endoscopic POR* as a Rutgeerts endoscopic score  $> i2$ .<sup>3</sup> For study purposes, all ileocolonoscopies performed within 18 months from surgery were included. When a patient had 2 or more ileocolonoscopies, if any of them showed significant lesions (Rutgeerts endoscopic score  $> i1$ ), the patient was considered to have endoscopic POR in the study period. In case anti-TNF therapy was ever changed in schedule or dose, endoscopic POR was only evaluated before the modification of treatment. *Clinical POR* was determined when a patient developed digestive symptoms together with disease activity seen at ileocolonoscopy or magnetic resonance enterography (MRE). Finally, *surgical POR* was defined as the need for a new intestinal resection because of disease-related complications or inflammatory activity.

### Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were described as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or as medians and an interquartile range for cases with skewed distribution. Normal distribution was assessed using normal Q-Q plots. Statistical differences between groups were assessed using the  $\chi^2$  test for categorical variables, the Student *t*-test or Fisher exact test for continuous variables with normal distribution, or the Kruskal-Wallis test for variables with nonnormal distribution. Univariate and multivariate logistic regression models were performed with a backward stepwise procedure to determine which variables were independent predictors of POR. Variables included in the multivariate analysis were those significantly associated with the endpoint or with a *P* value  $< 0.1$  in the univariate analysis. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CIs) are reported. Kaplan-Meier curves were performed to depict the occurrence of clinical POR during follow-up. In an exploratory analysis, a univariate logistic regression model was performed to assess clinical variables associated with the use of concomitant therapy with immunosuppressants. Differences were considered statistically significant at *P*  $< 0.05$ . All analyses were performed with STATA V.13.0 (College Station, Texas).

## RESULTS

### Baseline Characteristics

In total, 152 patients met the inclusion criteria (started prevention of POR with infliximab or adalimumab within 3 months of the index surgery and had an endoscopic assessment of the neoterminal ileum within the first 18 months). The main baseline characteristics of the cohort are summarized in Table 1. As expected, most patients had stricturing or penetrating complications. Of note, 82% of patients had been exposed to anti-TNF therapy before surgery, and the same proportion had at least one established risk factor for POR (43% more than one). Anti-TNF therapy was started after a median of 29 days from the index surgery, with 75% of patients starting within the first 2 months.

Interestingly, a larger number of patients were treated with adalimumab (*n* = 97) than with infliximab (*n* = 55); there were a number of significant differences between these 2 treatment groups of patients (Table 2), and concomitant therapy with immunosuppressants (mainly with thiopurines) was more frequently prescribed and anti-TNF therapy was started a little bit later among infliximab-treated patients. Fifty-two patients (34%) did not follow the conventional induction regimen of anti-TNFs after surgery (ie, 30 with adalimumab and 22 with infliximab; *P* = 0.28), 92% of whom had been exposed to anti-TNFs within 6 months before surgery. All of the patients but 4 followed a standard maintenance schedule (ie, infliximab 5 mg/kg every 8 weeks or adalimumab 40 mg every other week); the

**TABLE 1.** Baseline Characteristics of Patients, Expressed as Raw Numbers (Frequencies) and Mean Values (Standard Deviation)

	Overall (n = 152)	Adalimumab (n = 97)	Infliximab (n = 55)	P
Age at the time of surgery, years	40.6 ± 13.9	40.3 ± 13.5	41.0 ± 14.8	0.785
Male sex	85 (56)	50 (52)	35 (64)	0.149
Upper GI tract involvement	31 (21)	15 (16)	16 (29)	0.049
Rectal involvement	24 (16)	15 (16)	9 (16)	0.926
Disease behavior				
Inflammatory	43 (29)	28 (30)	15 (27)	0.744
Stricturing	40 (27)	27 (29)	13 (24)	0.499
Penetrating	66 (44)	39 (41)	27 (49)	0.367
Extraintestinal manifestations	30 (20)	22 (23)	8 (15)	0.215
Anti-TNF exposure before surgery	124 (82)	83 (86)	41 (75)	0.092
Risk factors for postoperative recurrence				
Previous intestinal resections	66 (44)	37 (39)	29 (53)	0.091
Active smokers after surgery	35 (23)	23 (24)	12 (22)	0.764
Penetrating behavior	66 (44)	39 (41)	27 (49)	0.367
Perianal disease ever	42 (28)	26 (28)	16 (29)	0.851
At least 1 risk factor	125 (82)	78 (80)	47 (85)	0.434
More than 1 risk factor	65 (43)	37 (38)	28 (51)	0.126

**TABLE 2.** Main Features of Preventive Therapy of Postoperative Recurrence With Anti-TNF, Expressed as Raw Numbers (Frequencies) and Median Values (Interquartile Range)

	Overall (n = 152)	Adalimumab (n = 97)	Infliximab (n = 55)	P
Time from surgery to anti-TNF start, days	29 (13–44)	21 (6–33)	31 (22–61)	<0.001
Concomitant immunosuppressants	60 (39)	22 (23)	38 (69)	<0.001
Thiopurines	50 (33)	19 (20)	31 (56)	<0.001
Methotrexate	8 (14)	2 (9)	6 (17)	0.417
3-month course of oral metronidazole	66 (44)	42 (44)	24 (44)	0.978
Anti-TNF dose escalation	37 (24)	25 (26)	12 (22)	0.585
Reasons for anti-TNF dose escalation				0.235
Endoscopic POR	19 (51)	15 (58)	4 (36)	
Clinical POR	18 (49)	11 (42)	7 (64)	
Anti-TNF discontinuation	36 (24)	20 (21)	16 (29)	0.238
Reasons for anti-TNF discontinuation				0.763
Absence of endoscopic POR	11 (31)	6 (30)	5 (31)	
Endoscopic POR	13 (36)	8 (40)	5 (31)	
Clinical POR	7 (19)	4 (20)	3 (19)	
Adverse events	1 (3)	1 (5)	0	
Other reasons	4 (11)	1 (5)	3 (19)	

remaining 4 patients (all of them on anti-TNF therapy within the 6 months preceding surgery) followed a dose-escalated maintenance schedule at the start of postoperative anti-TNF therapy, one of them without an induction regimen. The strategies for POR prevention included anti-TNF monotherapy in 32% (n = 48; 9 with infliximab and 39 with adalimumab,  $P = 0.003$ ), anti-TNFs associated with a 3-month course of metronidazole

in 29% (n = 44; 8 with infliximab and 36 with adalimumab,  $P = 0.003$ ), a combination therapy featuring anti-TNFs and immunosuppressants in 25% (n = 38; 22 with infliximab and 16 with adalimumab,  $P = 0.002$ ), and combination therapy together with a 3-month course of metronidazole in 14% (n = 22; 16 with infliximab and 6 with adalimumab,  $P = 0.002$ ). The use of combination therapy with immunosuppressants was

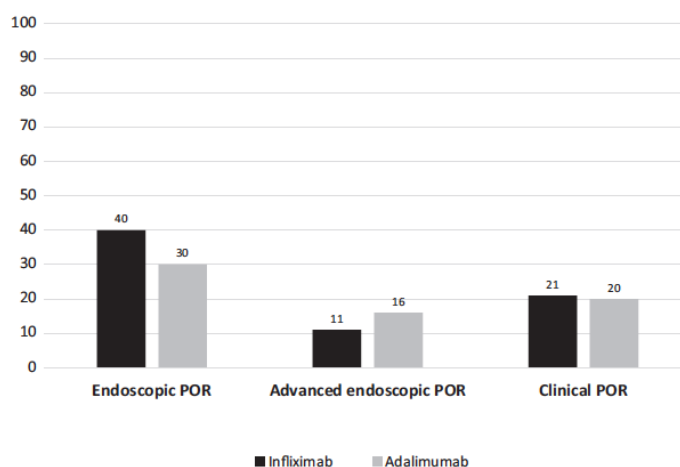


FIGURE 1. Rates of postoperative recurrence for different types of anti-TNFs.

associated with prior exposure to anti-TNFs ( $P = 0.013$ ), a history of extraintestinal manifestations ( $P = 0.017$ ), and the use of infliximab prophylactic therapy ( $P < 0.0001$ ).

### Endoscopic and Clinical Outcomes

Forty-four (29%) patients had their first endoscopic assessment within the first 6 months after surgery; 81 (53%) between 6 and 12 months; and 27 (18%) between 12 and 18 months. In the first endoscopic assessment, 32% of patients ( $n = 48$ ) had endoscopic POR, and 12% ( $n = 18$ ) had advanced endoscopic POR. Twenty-seven patients (18%) had more than one endoscopic examination within the first 18 months (23 had two ileocolonoscopies, and 4 had three ileocolonoscopies). In total, at the end of the study period (18 months), 34% of patients ( $n = 51$ ) developed endoscopic POR, with no differences between infliximab and adalimumab treated patients (40% vs. 30%;  $P = 0.2$ ). Similarly, at 18 months 14% of patients ( $n = 22$ ) developed advanced endoscopic POR, again with no differences between both therapeutic groups (11% for infliximab vs. 16% for adalimumab,  $P = 0.34$ ) (Fig. 1). Regarding clinical POR, 30 patients (20%) met the established criteria at the discretion of the treating physician. Figure 2 shows the cumulative probability of developing clinical POR within the first 18 months after surgery. At the end of follow-up, none of the patients had undergone a new intestinal resection.

The anti-TNF regimen was modified in almost half of the patients (Table 2). In 37 patients (24%), therapy was dose escalated, and attributable in all cases to endoscopic or clinical POR. Only 8 out of these 37 patients underwent further endoscopic assessments after anti-TNF dose escalation, showing endoscopic healing (Rutgeerts score  $< i2$ ) in 2 of them. Three patients were dose escalated in the absence of previous endoscopic POR because of suspected clinical POR, with an

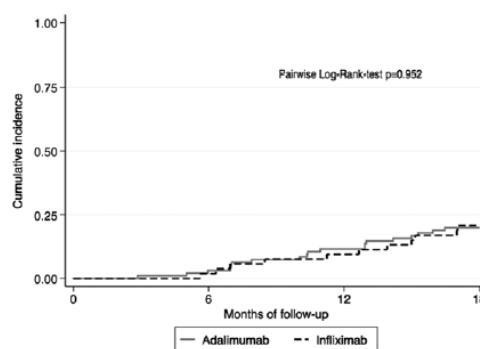


FIGURE 2. Cumulative probability of clinical postoperative recurrence.

absence of endoscopic POR in the second endoscopic assessment in all cases. In 36 additional patients (24%), anti-TNF therapy was discontinued. Endoscopic or clinical POR was the reason for treatment discontinuation in 20 of these cases, but in 11 patients, the reason was the absence of endoscopic lesions (sustained remission). Finally, 14 patients without POR at initial endoscopy underwent at least 2 endoscopic assessments with no changes to their anti-TNF treatments schedule in between; 11 of these cases remained without endoscopic lesions.

### Risk Factors for Endoscopic Postoperative Recurrence

Among all of the clinical characteristics, pancolonic involvement, rectal involvement, and perianal disease were significantly associated with endoscopic POR in the univariate

**TABLE 3.** Risk Factors for Endoscopic Postoperative Recurrence While Under Anti-TNF Therapy

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Postoperative prevention with infliximab	1.56 (0.78–3.13)	0.206		
Age	1.01 (0.98–1.03)	0.670		
Female sex	0.84 (0.42–1.65)	0.609		
Upper GI tract involvement	1.14 (0.50–2.62)	0.753		
Pancolonic involvement	3.75 (1.16–12.14)	0.028		
Rectal involvement	3.64 (1.48–8.96)	0.005	2.79 (1.09–7.14)	0.033
Disease behavior				
Inflammatory	1.13 (0.54–2.40)	0.741		
Stricturing	1.54 (0.72–3.26)	0.264		
Penetrating	0.63 (0.31–1.27)	0.195		
Perianal disease ever	3.26 (1.54–6.87)	0.002	2.73 (1.26–5.91)	0.011
Extraintestinal manifestations	1.01 (0.43–2.36)	0.977		
Previous intestinal resections	1.15 (0.58–2.27)	0.690		
Active smokers after surgery	1.22 (0.55–2.67)	0.631		
Anti-TNF exposure before a surgery	2.08 (0.79–5.53)	0.138		
Concomitant thiopurines	0.51 (0.24–1.09)	0.083		
3-month course of oral metronidazole	1.60 (0.81–3.17)	0.180		
Induction regimen of anti-TNF	0.90 (0.44–1.83)	0.776		
Anti-TNF initiated within 1 month after surgery	0.74 (0.38–1.46)	0.384		

analysis (Table 3). However, only rectal involvement (OR 2.79, 95% CI 1.09–7.14,  $P = 0.033$ ) and a history of perianal disease (OR 2.73, 95% CI 1.26–5.91,  $P = 0.011$ ) were shown to be independent risk factors for endoscopic POR in the multivariate analysis, despite anti-TNF therapy.

### DISCUSSION

In this retrospective, nationwide, multicenter study, we found that anti-TNFs (namely infliximab and adalimumab) allowed 66% of patients to avoid early endoscopic POR (within 18 months after surgery). Moreover, advanced endoscopic lesions (ie, those of clinical relevance that often lead to treatment escalation) were observed in only 14% of patients. Regueiro et al<sup>10</sup> treated 147 high-risk patients with infliximab in the largest placebo-controlled trial to date to assess the efficacy of an anti-TNF agent for POR prevention (the PREVENT study), and found a rate of endoscopic POR of 22% and of advanced endoscopic POR of 7% at 76 weeks. However, heterogeneous results were reported in several small open series or prospective studies, with endoscopic POR rates ranging from 0% to 45%<sup>5, 12–16, 20, 22, 23, 26–31</sup> (Table 4). Our figures were slightly worse than were those obtained in the PREVENT study, despite the fact that an infliximab regimen was used in 60% of patients in our cohort induction, whereas in the PREVENT study, all of the patients were treated with infliximab infusions every 8 weeks without a prior induction schedule. Moreover, 69% of our cohort used concomitant immunosuppressants, compared

to only 17% in the PREVENT study. These differences in efficacy can therefore only be explained by a more difficult-to-treat population in our study, as reflected by a higher proportion of patients exposed to anti-TNFs before surgery (75% in our cohort vs. 25% in the PREVENT study) and a higher proportion of patients with more than one risk factor for POR (51% vs. 30%, respectively). In contrast, our figures with adalimumab were very similar to those reported in previous studies. In the only large RCT in the same scenario published to date (the APPRECIA study), López-Sanromán et al<sup>11</sup> found 42% of endoscopic POR at 52 weeks in a prospective, controlled trial in which adalimumab (induction with 160 mg-80 mg followed by 40 mg qow) plus a 3-month course of metronidazole was compared with azathioprine plus metronidazole in 84 patients with CD and undergoing ileocolonic resection. Data from small studies or retrospective series have reported rates of endoscopic POR ranging from 0% to 45%<sup>5, 17–19, 21, 22, 24–30, 32</sup> (Table 4). We found a 30% rate of endoscopic POR, although 23% of patients in our cohort used concomitant immunosuppressants and there was a higher proportion of patients with at least one risk factor for POR (80% vs. 64%) and exposure to anti-TNFs before index surgery (86% vs. 62%) than in the APPRECIA study.

One of the most important features of our study was that we were able to compare infliximab and adalimumab for the prevention of POR in a real-life setting. Unfortunately, no large, face-to-face controlled studies are available. Only a recent network meta-analysis combining direct and indirect evidence

**TABLE 4.** Prospective and Retrospective Studies Assessing the Efficacy of Anti-TNFs for the Prevention of Crohn Disease Postoperative Recurrence

Reference	Anti-TNFs (Regimen)	Study Design	N	Endoscopic POR (%)	Clinical POR (%)
Sorrentino 2007 <sup>12</sup>	IFX (I)	Prospective	7	0 at 2 years	0 at 2 years
Regueiro 2009 <sup>13</sup>	IFX (I)	Prospective	11	9 at 1 year	0 at 1 year
Sorrentino 2010 <sup>14</sup>	IFX (M)	Prospective	12	0 at 3 years	0 at 3 years
Sakuraba 2012 <sup>15</sup>	IFX (M)	Prospective	11	---	40 at 2 years
Yoshida 2012 <sup>16</sup>	IFX (I)	Prospective	15	21 at 1 year	13 at 1 year 20 at 3 years
Papamichael 2012 <sup>17</sup>	ADA (I)	Prospective	8	12 at 6 months 25 at 2 years	12 at 6 months 12 at 2 years
Aguas 2012 <sup>18</sup>	ADA (I)	Prospective	29	21 at 1 year	14 at 1 year
Savarino 2012 <sup>19</sup>	ADA (I)	Retrospective	6	0 at 3 years	0 at 3 years
Armuzzi 2013 <sup>20</sup>	IFX (I)	Prospective	11	9 at 1 year	9 at 1 year
Savarino 2013 <sup>21</sup>	ADA (I)	Prospective	16	6 at 2 years	12 at 2 years
Tursi 2014 <sup>22</sup>	IFX (I)	Prospective	10	20 at 1 year	10 at 1 year
Tursi 2014 <sup>22</sup>	ADA (I)	Prospective	10	10 at 1 year	10 at 1 year
Araki 2014 <sup>23</sup>	IFX (I)	Retrospective	50	---	12 (median of 36 months)
De Cruz 2015 <sup>24</sup>	ADA (I)	Prospective	28	21 at 6 months	18 at 6 months
Takehima 2016 <sup>25</sup>	ADA (I)	Retrospective	16	36 (median of 25 months) (endoscopy in 14 patients)	6 (median of 32 months)
Collins 2017 <sup>26</sup>	IFX (U) ADA (U) Certolizumab (U)	Retrospective	20 35 2	24 at 1 year 38 at 2 years (endoscopy in 39 patients)	13 at 1 year 20 at 2 years
Alloca 2017 <sup>27</sup>	IFX (25% I)	Retrospective	28	45 (median of 20 months)	---
Alloca 2017 <sup>27</sup>	ADA (50% I)	Retrospective	16	45 (median of 20 months)	---
Hiraoka 2017 <sup>28</sup>	IFX (25% I)	Retrospective	27	48 at least 1 year	---
Hiraoka 2017 <sup>28</sup>	ADA (50% I)	Retrospective	9	44 at least 1 year	---
O'Connor 2017 <sup>29</sup>	Anti-TNF agent	Retrospective	24	---	25 (median of 22 months)
Fay 2017 <sup>30</sup>	IFX	Retrospective	32	44 (median of 15 months)	---
Fay 2017 <sup>30</sup>	ADA	Retrospective	41	29 (median of 15 months)	---
Fukushima 2018 <sup>31</sup>	IFX (I)	Prospective	19	23 at 2 years (endoscopy in 12 patients)	---
Asada 2018 <sup>32</sup>	ADA (I)	Prospective	26	35 at 1 year	17 at 1 year
Auzolle 2018 <sup>5</sup>	ADA (U) IFX (U)	Prospective	49 15	24 at 1 year	---

Abbreviations: IFX, infliximab; ADA, adalimumab; I, induction followed by maintenance schedule; U, unknown schedule; M, maintenance without induction schedule.

and including 9 prospective studies comparing adalimumab or infliximab with other drugs in a POR- prevention setting (among which the APPRECIA study comparing adalimumab to azathioprine was not included), concluded that they demonstrate similar efficacy in preventing endoscopic and clinical POR.<sup>33</sup> In agreement with the scarce evidence available supporting the proposal that both infliximab and adalimumab can be used equally as first-line prevention for POR, we found no differences between the treatments.

Few data related to real life anti-TNF use for POR prevention are available. Two recent cohorts of patients with CD in a postoperative setting from Spain and the UK included only 14 patients treated with anti-TNFs.<sup>29, 35</sup> In a Danish study,

based on a nationwide registry between 2003 and 2013, 94 of a total of 2833 patients with CD and undergoing intestinal resection (3%) started therapy with anti-TNFs within 6 months of their operations (63 patients had been exposed to anti-TNFs therapy before surgery), although the authors did not specify the precise indication for anti-TNF therapy, and no data regarding early POR were provided.<sup>36</sup> Alloca et al reported the outcomes of 44 patients with CD treated with anti-TNFs (28 with infliximab and 16 with adalimumab) for POR prevention in 2 centers in Italy, observing an overall rate of endoscopic POR of 45%.<sup>27</sup> No prospective study has compared combination therapy with immunosuppressants or imidazolic antibiotics to anti-TNF monotherapy for this indication.

However, the SONIC trial showed a clearly increased efficacy when azathioprine was added to infliximab for the induction of luminal activity.<sup>37</sup> Similarly, the addition of metronidazole to azathioprine had a clear but not statistically significant trend toward a higher efficacy at preventing endoscopic POR as compared with azathioprine alone in a RCT.<sup>38</sup> In fact, 2 of the more recent RCTs performed in the setting of POR used the addition of a 3-month course of metronidazole in all of their treatment arms.<sup>11,39</sup> Based on those results, and in contrast with the Italian cohort,<sup>27</sup> concomitant immunosuppressants and a short course of imidazolic antibiotics were used in our cohort in 39% and 44%, respectively.

Another important aspect to consider is that, in clinical practice, a high proportion of patients treated with anti-TNFs to prevent POR were exposed to anti-TNF therapy before surgery, occurring in 64% of cases in the Italian study and 82% in ours. We did not observe any relationship between previous exposure to anti-TNFs and success at preventing POR, in contrast to what was suggested by a small, retrospective study that was recently published.<sup>26</sup> Hiraoka et al<sup>28</sup> also assessed the impact of prior exposure on the efficacy of anti-TNFs for POR prevention in 36 patients with CD (27 treated with infliximab and 9 with adalimumab). The rate of endoscopic POR within 1 year after surgery proved to be higher in previously exposed patients (68% vs. 14%). In contrast, a recent prospective study evaluating risk factors for POR failed to find any effect of prior exposure on efficacy.<sup>5</sup> Many factors might have interfered in this analysis, including the use of induction schedule after surgery. In fact, a considerable percentage of patients (mainly those who were anti-TNFs experienced) did not receive an induction regimen after surgery in our series (40% among infliximab-treated patients and 31% among adalimumab-treated patients), and this percentage is even larger in the above-mentioned study (75% and 50%, respectively). However, none of the patients in the RCT assessing the efficacy of infliximab received an induction regimen, and only 22% developed endoscopic POR after 18 months.<sup>10</sup>

The time of anti-TNF initiation after surgery may also be a critical issue for efficacy. D'Haens et al demonstrated that inflammation occurs microscopically within days after the restoration of intestinal transit, suggesting that prevention therapies must be started as soon as possible after the surgical procedure.<sup>40</sup> For this reason, we excluded those patients in whom anti-TNF therapies were initiated later than 3 months after surgery; in our cohort, half of the patients started anti-TNF therapy before 1 month after surgery, and 75% before 2 months after surgery. We observed that time to start treatment with infliximab was significantly longer than with adalimumab, apparently without any effect on treatment efficacy. The most plausible reason for this difference in timing is the fact that the logistical needs for infliximab are greater than those of adalimumab, with the requirement of an infusion unit that may delay the first administration of the drug.

Finally, we searched for risk factor for endoscopic POR in our cohort. Among many variables and well-established risk factors, only history of perianal disease and rectal involvement were associated with treatment failure. It is noteworthy that more than 80% of our patients had at least 1 risk for POR, and 43% of them had more than 1 (a condition that has been found as additive in a recent study<sup>5</sup>), and this also may have skewed the analysis.

We are aware of the limitations of our study, most of which are derived from its retrospective design. Endoscopic assessment was not performed at the same time point after surgery at each participating center, and the lack of recorded ileocolonoscopies precluded a central reading of the evaluation of the Rutgeerts endoscopic score. Another limitation is the unknown (and probably heterogeneous) use of some monitoring tools, such as fecal calprotectin or drug trough levels, which might have driven the performance of endoscopic assessments or have induced dose escalation or even a switch of biological therapy at some centers. The performance of capsule endoscopy or MRE for assessing small bowel lesions was also not evaluated, and the omission of these tests could underdiagnose significant lesions, as recently postulated.<sup>41,42</sup>

Finally, prevention strategies were not limited to anti-TNF monotherapy, and some patients concomitantly received thiopurines, metronidazole, or both, although these subgroups were too small to allow for a detailed analysis. In contrast, our study has some strengths, including its sample size, the availability of endoscopic assessment of the neoterminal ileum in all of the patients, and the use of strong and universally accepted endpoints in POR prevention, such as early endoscopic and clinical POR.

In summary, to the best of our knowledge, this is the largest series assessing the use of anti-TNFs for POR prevention in clinical practice. We confirm the efficacy of infliximab and adalimumab at preventing early endoscopic and clinical POR, and we observed no differences between them in terms of efficacy. Further, the concomitant use of immunosuppressants or an initial short course of metronidazole does not seem to increase their efficacy in the medium term. Of note, patients with a history of perianal disease and those with rectal involvement are at higher risk of developing endoscopic POR despite anti-TNF therapy for prevention.

## ACKNOWLEDGMENTS

F.C. received a research grant from the Societat Catalana de Digestologia.

## REFERENCES

1. Bossuyt P, Debeuckelaere C, Ferrante M, et al. The operative risk and natural history after the diagnosis of ileal penetrating Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:539–545.
2. Doménech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32:320–327.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956–963.

4. Domènech E, Mañosa M, Lobatón T, et al. Optimizing post-operative Crohn's disease treatment. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:313–319.
5. Auzolle C, Nancy S, Tran-Minh ML, et al.; REMIND Study Group Investigators. 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;48:924–932.
6. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al.; ECCO. 3<sup>rd</sup> European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135–149.
7. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, 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 post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:472–483.
8. Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hiran I, et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017;152:271–275.
9. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, et al.; en representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:514–529.
10. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al.; PREVENT Study Group. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology*. 2016;150:1568–1578.
11. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, et al. Spanish GETECCU group [APPRECIATE study]. Adalimumab vs Azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. A GETECCU randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1293–1301.
12. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, et al. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:1804–1807.
13. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;134:441–450.e1; quiz 716.
14. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, et al. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:591–599.e1; quiz e78.
15. Sakuraba A, Sato T, Matsukawa H, et al. The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:947–952.
16. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1617–1623.
17. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2012;6:924–931.
18. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*. 2012;18:4391–4398.
19. Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by adalimumab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:468–470.
20. Armuzzi A, Felice C, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. *J Crohns Colitis*. 2013;7:623–9.
21. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalazine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1731–1742.
22. Tursi A, Elisei W, Picchio M, et al. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol*. 2014;18:1041–1046.
23. Araki T, Uchida K, Okita Y, et al. Impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. *Surg Today*. 2014;44:291–296.
24. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, 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.
25. Takeshima F, Yoshikawa D, Higashi S, et al. Clinical efficacy of adalimumab in Crohn's disease: a real practice observational study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:82.
26. Collins M, Sarter H, Gower-Rousseau C, et al. Previous exposure to multiple anti-TNF is associated with decreased efficiency in preventing postoperative Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis*. 2017;11:281–288.
27. Allocca M, Landi R, Bonovas S, et al. Effectiveness of mesalazine, thiopurines and tumour necrosis factor antagonists in preventing post-operative Crohn's disease recurrence in a real-life setting. *Digestion*. 2017;96:166–172.
28. Hiraoka S, Takashima S, Kondo Y, et al. Efficacy of restarting anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents after surgery in patients with Crohn's disease. *Intest Res*. 2018;16:75–82.
29. O'Connor A, Hamlin PJ, Taylor J, et al. Postoperative prophylaxis in Crohn's disease after intestinal resection: a retrospective analysis. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8:203–209.
30. Fay S, Ungar B, Paul S, et al. The association between drug levels and endoscopic recurrence in postoperative patients with Crohn's disease treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1924–1929.
31. Fukushima K, Sugita A, Futami K, et al.; Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2018;48:584–590.
32. Asada T, Nakayama G, Tanaka C, et al. Postoperative adalimumab maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease: a single-center, single-arm phase II trial (CCOG-1107 study). *Surg Today*. 2018;48:609–617.
33. Bakouny Z, Yared F, El Rassy E, et al. Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2018. [Epub ahead of print].
34. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7–27.
35. Domènech E, Garcia V, Iborra M, et al. Incidence and management of recurrence in patients with Crohn's disease who have undergone intestinal resection: the practicrohn study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1840–1846.
36. Kjeldsen J, Nielsen J, Larsen MD, et al. Postoperative use of anti-TNF- $\alpha$  agents in patients with Crohn's disease and risk of reoperation—a Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:599–606.
37. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–1395.
38. Mañosa M, Cabré E, Bernal I, 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.
39. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomized trial. *Lancet*. 2015;385:1406–1417.
40. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262–267.
41. Sorrentino D, Nguyen VQ. Clinically significant small bowel Crohn's disease might only be detected by capsule endoscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1566–1574.
42. González-Suárez B, Rodríguez S, Ricart E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance enterography for the assessment of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:775–780.

**11.2 Publicación 2.**

Cañete F, Mañosa M, Pérez-Martínez I, Barreiro-de Acosta M, González-Sueyro RC, Nos P, et al; INFLIRECU study. Antitumor Necrosis Factor Agents to Treat Endoscopic Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Nationwide Study With Propensity-Matched Score Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11:e00218.



# Antitumor Necrosis Factor Agents to Treat Endoscopic Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Nationwide Study With Propensity-Matched Score Analysis

Fiorella Cañete<sup>1,2,3</sup>, Miriam Mañosa<sup>1,2</sup>, Isabel Pérez-Martínez<sup>4</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>5</sup>, Ramiro C. González-Sueyro<sup>6</sup>, Pilar Nos<sup>2,7</sup>, Eva Iglesias-Flores<sup>8</sup>, Ana Gutiérrez<sup>9</sup>, Luis Bujanda<sup>2,10</sup>, Jordi Gordillo<sup>11</sup>, Raquel Ríos León<sup>12</sup>, María José Casanova<sup>2,13</sup>, Albert Villoria<sup>2,3,14</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>15,16</sup>, Pilar López Serrano<sup>17</sup>, Antonio García-Herola<sup>18</sup>, Patricia Ramírez-de la Piscina<sup>19</sup>, Mercè Navarro-Llavat<sup>20</sup>, Carlos Taxonera<sup>21,22</sup>, Jesús Barrio<sup>23</sup>, Laura Ramos<sup>24</sup>, Pablo Navarro<sup>25</sup>, Olga Benítez-Leiva<sup>26</sup>, Margalida Calafat<sup>1,3</sup> and Eugeni Domènech, MD, PhD<sup>1,2</sup>, on behalf of the INFLIRECU study

**INTRODUCTION:** Patients with Crohn's disease experiencing endoscopic postoperative recurrence (POR) may benefit from antitumor necrosis factor (TNF) agents but scarce data on this are available. Our aim was to assess the efficacy of anti-TNF in improving mucosal lesions in patients with endoscopic POR.

**METHODS:** Multicenter, retrospective, study of patients with Crohn's disease who underwent therapy with anti-TNF agents for endoscopic POR (Rutgeerts score > i1). Treatment outcomes were assessed by the findings in the last ileocolonoscopy performed after anti-TNF therapy was initiated. Endoscopic improvement and remission were defined as any reduction in the baseline Rutgeerts score and by a Rutgeerts score < i2, respectively.

**RESULTS:** A total of 179 patients were included, 83 were treated with infliximab and 96 with adalimumab. Median time on anti-TNF therapy at the last endoscopic assessment was 31 months (interquartile range, 13–54). Endoscopic improvement was observed in 61%, including 42% who achieved endoscopic remission. Concomitant use of thiopurines and treatment with infliximab were associated with endoscopic improvement (odds ratio [OR] 2.15, 95% confidence interval [CI] 1.04–4.46;  $P = 0.03$ , and OR 2.34, 95% CI 1.18–4.62;  $P < 0.01$ , respectively) and endoscopic remission (OR 3.16, 95% CI 1.65–6.05;  $P < 0.01$ , and OR 2.01, 95% CI 1.05–3.88;  $P = 0.04$ , respectively) in the multivariable logistic regression analysis. These results were confirmed in a propensity-matched score analysis.

**DISCUSSION:** In patients with endoscopic POR, anti-TNF agents improve mucosal lesions in almost two-thirds of the patients. In this setting, concomitant use of thiopurines and use of infliximab seem to be more effective in improving mucosal lesions.

**SUPPLEMENTARY MATERIAL** accompanies this paper at <http://links.lww.com/CTG/A339>, <http://links.lww.com/CTG/A340>, and <http://links.lww.com/CTG/A341>

*Clinical and Translational Gastroenterology* 2020;11:e00218. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000218>

<sup>1</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; <sup>2</sup>CIBERehd, Madrid, Spain; <sup>3</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; <sup>5</sup>Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain; <sup>6</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Clínic, Barcelona, Spain; <sup>7</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; <sup>8</sup>UGC Digestivo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; <sup>9</sup>Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain; <sup>10</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Donostia, Instituto Bionostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, Spain; <sup>11</sup>Gastroenterology Department, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>12</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; <sup>13</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain; <sup>14</sup>Gastroenterology Department, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain; <sup>15</sup>Gastroenterology Department, Hospital de Galdakao, Galdakao, Spain; <sup>16</sup>Gastroenterology Department, Biocruces Health Research Institute, Barakaldo, Vizcaya, Spain; <sup>17</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Spain; <sup>18</sup>Gastroenterology Department, Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Alicante, Spain; <sup>19</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario Araba, Vitoria, Spain; <sup>20</sup>Gastroenterology Department, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, Spain; <sup>21</sup>Gastroenterology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; <sup>22</sup>Gastroenterology Department, Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain; <sup>23</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain; <sup>24</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain; <sup>25</sup>Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; <sup>26</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain. **Correspondence:** Eugeni Domènech, MD, PhD. E-mail: [eugenidomenech@gmail.com](mailto:eugenidomenech@gmail.com). A complete list of the affiliations of the INFLIRECU study investigators are listed in the Appendix 1.

**Received February 21, 2020; accepted June 29, 2020; published online August 3, 2020**

© 2020 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The American College of Gastroenterology

## INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic condition of unknown origin which leads, in most patients, to cumulative transmural intestinal tissue damage that causes disease-related complications, including intestinal strictures and intra-abdominal penetrating complications. These complications often require a surgical approach, and, despite the current availability of new, potent anti-inflammatory biological drugs, a noteworthy proportion of patients with CD must still undergo intestinal resection (1,2). Unfortunately, surgery is not curative and 70% of patients go on to develop new intestinal lesions in the neoterminal ileum within the first year if no therapy is prescribed early after surgery (3), a process known as post-operative recurrence (POR).

Active smoking, penetrating disease behavior, perianal disease, and previous intestinal resection have been identified as risk factors for POR (4,5). Nonetheless, these factors do not afford an adequate prediction of POR nor a stratification of patients for prevention strategies, and patients may be overtreated or undertreated if a systematic policy is followed in this scenario. Therefore, the appropriateness of preventive therapies is still a matter of debate, even in patients at a high risk of POR (6). The fact that mucosal lesions (as assessed by ileocolonoscopy and called endoscopic POR) occur early after surgery and always precede the development of symptoms (clinical POR) (4), and the existence of a fine correlation between their severity and the likelihood of developing clinical POR (3), are the main arguments for advising early endoscopic monitoring in these patients, regardless of the fact that preventive therapy has been initiated (7–9). In the absence of lesions or in cases of mild mucosal lesions, some guidelines recommend a conservative attitude, together with a close monitoring with non-invasive diagnostic tools afterward (8,10). By contrast, if severe lesions are noticed in this endoscopic assessment, treatment escalation is strongly recommended (8,9).

Among the many drugs that have been tested in this clinical setting, only thiopurines and antitumor necrosis factor (TNF) agents have proven to be efficient in preventing endoscopic and clinical POR (11,12). The POCER study, a randomized clinical trial (RCT) designed to compare early vs conventional endoscopic monitoring, demonstrated that early treatment escalation in patients with severe lesions results in a better short-term outcome even if they were on preventive therapy with thiopurines or adalimumab (13). It therefore seems reasonable that anti-TNF agents should be used in patients developing endoscopic POR while on thiopurines or even in those patients who did not undergo any preventive therapy. Nevertheless, in the setting of asymptomatic patients with endoscopic POR, only one RCT comparing the usefulness of azathioprine and oral aminosalicylates 5-ASA in the prevention of clinical POR has been published to date, and no other drugs have been evaluated by the means of RCTs for the treatment of confirmed endoscopic POR (14). For anti-TNF agents, only some retrospective series and small, open studies are available, reflecting the need for further data on this issue (15–17), and the number of patients starting adalimumab therapy for endoscopic POR in the POCER study was rather small (13).

The aim of this study was to describe the use of infliximab and adalimumab for the treatment of endoscopic POR in clinical practice, to assess and compare their effectiveness, and to identify the factors associated with treatment outcomes.

## METHODS

### Study population

This is a retrospective, multicenter, observational study including all those patients with CD who underwent an intestinal resection with ileocolonic anastomosis and who were treated with anti-TNF agents (infliximab or adalimumab) after a diagnosis of endoscopic POR (defined by a Rutgeerts endoscopic score  $> i1$ ) (3), regardless of concurrent clinical symptoms. Patients were identified from the local IBD databases of each participating center. CD diagnosis was based on the accepted criteria of the European Crohn's and Colitis Organization (18). To be included in the study, patients had to have undergone an endoscopic examination at least 6 months after starting anti-TNF therapy for POR. Exclusion criteria were the presence of transient or definitive ostomy at the time anti-TNF therapy was started, a Rutgeerts endoscopic score  $< i2$  at the last endoscopic examination before anti-TNF treatment, anti-TNF therapy indicated for primary prevention of POR, and less than 6 months of treatment with anti-TNF therapy at the time of the last endoscopic assessment. The collected variables and the case record database (19) are detailed in the Supplemental Digital Content 1 (<http://links.lww.com/CTG/A339>).

The study was approved by the Ethics Committee of the coordinating center (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain).

### Outcomes and definitions

Endoscopic response to treatment was assessed in those ileocolonoscopies performed during anti-TNF therapy or within the first 3 months after anti-TNF discontinuation. *Endoscopic remission* was defined as a Rutgeerts score  $< i2$ , whereas *endoscopic improvement* was defined by any reduction in the baseline Rutgeerts score. Finally, we defined *advanced endoscopic POR* as a Rutgeerts endoscopic score of  $i3$  or  $i4$ .

We also assessed the induction of clinical remission in patients with clinical POR at the beginning of anti-TNF therapy and the development of clinical POR during anti-TNF therapy or within the 3 months after treatment discontinuation. For this purpose, and given that no clinical score has been validated to date for clinical POR and these patients may develop chronic diarrhea as a consequence of ileocolic resections (i.e., intestinal bacterial overgrowth and bile salt malabsorption), we defined *clinical POR* as the presence of 2 of the following 3 criteria: weight loss, increase in stool frequency of at least 2 bowel movements/day, and new onset of abdominal pain.

### Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were described as means  $\pm$  SD or as medians and interquartile range for cases with a skewed distribution. Normal distribution was assessed using normal Q-Q plots. Statistical differences between groups were assessed using the  $\chi^2$  test for categorical variables, the Student *t* test, or the Fisher exact test for continuous variables with normal distribution or the Kruskal-Wallis test for variables with a non-normal distribution. Univariable and multivariable logistic regression models were performed applying the backward stepwise procedure to determine which variables were independent predictors of endoscopic improvement and remission. Variables included in the multivariable analysis were those significantly associated with the end point or

with a  $P$  value  $< 0.05$  in the univariable analysis. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) are reported.

In a secondary analysis and considering the difficulty of quantifying the association of infliximab or adalimumab with endoscopic improvement and remission in an unbiased manner, a propensity score analysis was also performed with a logistic regression model. The dependent variable was receipt treatment with infliximab, and a total of 17 covariates were selected (see Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CTG/A340>). According to the propensity score, patients were selected by 1:1 matching without replacement using the nearest neighbor method. A caliper width of 0.2 standardized differences was used for matching. The balance of the baseline characteristics' distribution between the 2 groups was evaluated using the absolute standardized differences. Differences were considered statistically significant at  $P < 0.05$ . All analyses were performed with STATA V.13.0 (College Station, TX).

## RESULTS

### Baseline characteristics

A total of 179 patients were included, 96 (54%) of whom were undergoing treatment with adalimumab and 83 (46%) with infliximab because of endoscopic POR as conventionally defined by a Rutgeerts endoscopic score  $> i1$ . Table 1 summarizes the baseline characteristics of the included patients, and Supplemental Digital Content 2 (see Table, <http://links.lww.com/CTG/A340>) details the baseline characteristics of patients in the propensity score-matched cohorts. Of note, almost two-thirds had been exposed to thiopurines and one-third to anti-TNFs before the index surgery. As expected, 76% of patients had at least one well-established risk factor for POR (active smoking, penetrating disease behavior, previous intestinal resections, or history of perianal disease) and more than one-third had more than one risk factor, active smoking at surgery being the most common one. Regarding CD treatment, 28% of the patients did not follow any preventive therapy for POR after the index surgery, 16% followed long-term mesalazine or a short course of metronidazole, whereas 56% were on thiopurines (alone or together with a 3-month course of metronidazole). All these demographic and clinical characteristics were evenly distributed between the 2 treatment groups.

The first endoscopic assessment after the index surgery was performed after a median of 16 months (IQR, 8–56); however, the index ileocolonoscopy demonstrating endoscopic POR before starting anti-TNF therapy was performed after a median of 41 months (IQR, 13–78) from surgery. Of note, 63% of the cohort had advanced endoscopic POR at the baseline endoscopy (Rutgeerts score  $> i2$ ). Furthermore, 39 patients (22%) met the arbitrarily predefined criteria for clinical POR at the beginning of the anti-TNF therapy. Despite the presence of mucosal inflammatory lesions, not all patients exhibited biological evidence of disease activity; C-reactive protein measurements were available in all the patients at the time anti-TNF therapy was started, and only 31% of them showed levels  $> 5$  mg/L (Table 2).

### Main features of anti-TNF therapy

Tables 2 and 3 summarize the main clinical and therapeutic characteristics at the beginning of anti-TNF therapy and during follow-up, respectively. The median interval from surgery to the beginning of anti-TNF therapy was 44 months, with more than 77% of patients starting beyond the first year after surgery. The

median time from the index ileocolonoscopy to the beginning of anti-TNF therapy was 2 months (IQR, 1–5), without differences between infliximab and adalimumab-treated patients (2 [IQR, 1–6] vs 2 [IQR, 1–5] months, respectively;  $P = 0.08$ ). As mentioned previously, 53 patients had been exposed to anti-TNF before the index surgery; of them, 24 (45%) were further treated with the same anti-TNF for endoscopic POR, particularly among those previously exposed to infliximab (67% vs 31%;  $P = 0.01$ ). Almost all the patients followed a conventional induction and maintenance regimen schedule for each anti-TNF drug (5 mg/kg at weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks for infliximab and 160 mg followed by 80 mg and 40 mg every 2 weeks, for adalimumab). The use of concomitant immunosuppressants was common among both infliximab and adalimumab-treated patients.

The median time of follow-up while on anti-TNF therapy was 51 months. One-third of patients were dose escalated, almost in half of them because of a lack of endoscopic improvement or biological activity and a large proportion for the development of symptoms attributed to disease activity. Moreover, one-third discontinued the initial anti-TNF treatment, mainly because of clinical, biological, or endoscopic worsening or the development of drug-related adverse events. Once again, none of these features differed between infliximab and adalimumab-treated patients.

### Treatment outcomes

During the follow-up, all the patients underwent at least one endoscopic assessment (55% one, 31% two, and 14% three or more colonoscopies). The first endoscopic assessment was performed after a median of 16 months (interquartile range [IQR], 11–31) from the initiation of anti-TNF therapy (no differences between treatment groups), whereas the last endoscopic assessment was performed after a median of 31 months (IQR, 13–54). At the last endoscopic assessment performed while on anti-TNF therapy, 109 of 179 patients (61%) had achieved endoscopic improvement, including 65 patients (42%) who achieved endoscopic remission. Infliximab-treated patients showed significantly higher rates of endoscopic response (70% vs 53%;  $P = 0.02$ ) and endoscopic remission (57% vs 29%;  $P < 0.01$ ) (Figure 1).

Among the 39 patients who also had clinical POR at the beginning of anti-TNF therapy, 23 (59%) achieved clinical remission at the end of the follow-up (61% with infliximab and 57% with adalimumab;  $P = 0.80$ ). On the other hand, among the 140 patients who were asymptomatic despite having mucosal lesions at the beginning of anti-TNF therapy, 15 (11%) met the criteria for clinical POR (12% with infliximab and 9% with adalimumab) after a median time of 31 months (IQR, 7–44). The cumulative probability of remaining free of clinical POR was 96%, 91%, and 86% at 1, 3, and 5 years, respectively. No differences were observed between infliximab and adalimumab-treated patients.

### Factors associated with treatment outcomes

The results of the univariable and multivariable factors associated with endoscopic improvement and endoscopic remission are shown in Table 4. Infliximab therapy (as opposed to adalimumab) for endoscopic POR (OR 3.16 [95% CI 1.65–6.05];  $P < 0.01$ ), concomitant thiopurines (OR 2.15 [95% CI 1.04–4.46];  $P = 0.03$ ), and the presence of clinical POR at the start of anti-TNF therapy (OR 3.31 [95% CI 1.51–7.28];  $P = 0.03$ ) were the factors independently associated with endoscopic remission in the multivariable analysis. Moreover, endoscopic improvement was independently associated with having advanced endoscopic POR

## 4 Cañete et al.

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

**Table 1. Baseline characteristics of patients including clinical features at index surgery**

	Overall (n = 179)	Infliximab (n = 83)	Adalimumab (n = 96)	P Value
Male gender	98 (55)	51 (61)	47 (49)	0.09
Familial with inflammatory bowel disease	18 (10)	8 (10)	10 (11)	0.85
Active smoking at CD diagnosis	103 (58)	53 (64)	50 (52)	0.11
Disease location				
Ileal	97 (54)	47 (57)	50 (52)	0.54
Ileocolonic	82 (46)	36 (43)	46 (48)	0.54
Upper gastrointestinal involvement	5 (3)	2 (2)	3 (3)	0.77
Disease behavior				
Inflammatory	14 (8)	6 (7)	8 (8)	0.78
Stricturing	78 (44)	38 (46)	40 (42)	0.58
Penetrating	87 (49)	39 (47)	48 (50)	0.69
Extraintestinal manifestations				
Rheumatologic	40 (22)	15 (18)	25 (26)	0.20
Cutaneous	13 (7)	5 (6)	8 (8)	0.55
Ocular	5 (3)	4 (5)	1 (1)	0.13
Thrombotic	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0.28
Age group at diagnosis				
<18 yr	19 (11)	7 (8)	12 (13)	0.38
18–40 yr	130 (73)	60 (72)	70 (73)	0.92
>40 yr	30 (17)	16 (19)	14 (15)	0.40
Indication of index surgery				
Intestinal stenosis	92 (51)	48 (58)	44 (46)	0.11
Intra-abdominal penetrating complication	67 (37)	25 (30)	42 (44)	0.06
Refractoriness to medical therapy	20 (11)	10 (12)	10 (10)	0.73
Thiopurines exposure before index surgery	100 (56)	50 (60)	50 (52)	0.27
Anti-TNF exposure before index surgery	53 (30)	21 (25)	32 (33)	0.24
Active smoking at index surgery	86 (48)	44 (53)	42 (44)	0.22
Heavy smokers (>10 cigarettes/d)	54 (30)	27 (33)	27 (28)	0.68
Penetrating behavior	87 (49)	39 (47)	48 (50)	0.69
Perianal disease before index surgery	30 (17)	16 (19)	14 (15)	0.40
Intestinal resections before index surgery	30 (17)	14 (17)	16 (17)	0.97
Median (range)	1 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–3)	
At least 1 risk factor for POR	136 (76)	63 (76)	73 (76)	0.75
>1 known risk factor for POR	66 (37)	31 (37)	35 (36)	0.90
Primary prevention for POR after index surgery				
None	51 (28)	20 (24)	31 (32)	0.23
Mesalazine	11 (6)	2 (2)	9 (9)	0.06
Metronidazole	17 (10)	10 (12)	7 (7)	0.58
Thiopurines	81 (45)	40 (48)	41 (43)	0.46
Thiopurines + metronidazole	19 (11)	11 (13)	8 (8)	0.29

CD, Crohn's disease; POR, postoperative recurrence; TNF, tumor necrosis factor.

**Table 3. Follow-up features and outcomes of anti-TNF therapy for endoscopic postoperative recurrence**

	Overall (n = 179)	Infliximab (n = 83)	Adalimumab (n = 96)	P Value
Median (IQR) follow-up time on anti-TNF (mo)	51 (30–79)	58 (30–83)	47 (27–64)	0.08
Median (IQR) time between anti-TNF start and first endoscopic assessment (mo)	16 (11–31)	17 (11–29)	14 (10–32)	0.32
Time between anti-TNF start and first endoscopic assessment < 18 mo	99 (55)	45 (54)	54 (56)	0.79
Median (IQR) time between anti-TNF start and last endoscopic assessment (mo)	31 (13–54)	32 (16–58)	31 (12–47)	0.24
Anti-TNF dose escalation	66 (37)	27 (33)	39 (41)	0.26
Reasons for anti-TNF dose escalation (could be more than one)				
Lack of endoscopic improvement	30 (45)	7 (26)	23 (59)	<b>0.01</b>
Digestive symptoms	42 (64)	19 (70)	23 (59)	0.34
Raised inflammatory biomarkers	10 (15)	3 (11)	7 (18)	0.35
Anti-TNF discontinuation	53 (30)	25 (30)	28 (29)	0.89
Main reasons for anti-TNF discontinuation				
Clinical, biological or endoscopic worsening	23 (49)	11 (48)	12 (50)	0.88
Adverse events	14 (30)	7 (30)	7 (29)	0.92
Other	10 (21)	5 (22)	5 (20)	0.94
Any C-reactive protein >5 mg/L <sup>a</sup>	21 (12)	11 (13)	10 (11)	0.57
Any fecal calprotectin >100 mg/kg <sup>b</sup>	29 (30)	13 (33)	16 (29)	0.68

Bold indicates statistical significance with a P value less than 0.05.  
 IQR, interquartile range; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>Available for 176 patients.  
<sup>b</sup>Available for 96 patients.

index surgery, were not associated with a lower efficacy of anti-TNF therapy once POR occurred. Another reason for the delay in starting anti-TNF agents could have been the fact that treatment

escalation for POR in Spain is advised only for advanced endoscopic POR (8); for that matter, almost two-thirds of our patients had advanced endoscopic POR at the index ileocolonoscopy,

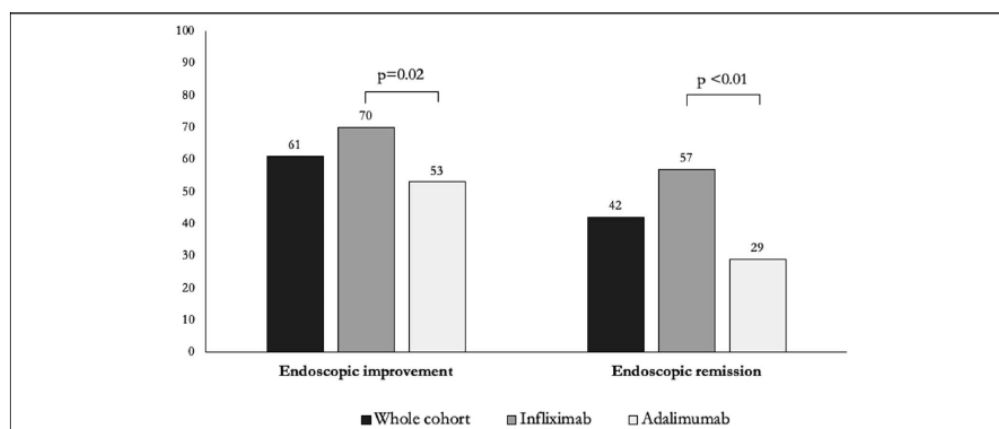


Figure 1. Proportion of treatment success per type of antitumor necrosis factor.

**Table 2.** Main features at the beginning of anti-TNF therapy for endoscopic POR

	Overall (n = 179)	Infliximab (n = 83)	Adalimumab (n = 96)	P Value
Time from index surgery to index ileocolonoscopy (mo)	41 (13–78)	40 (18–77)	46 (12–81)	0.85
Rutgeerts score at the beginning of anti-TNF				
Rutgeerts i2	65 (36)	30 (36)	35 (36)	0.96
Rutgeerts i3	47 (26)	23 (28)	24 (25)	0.68
Rutgeerts i4	67 (37)	30 (36)	37 (39)	0.74
Median time (IQR) from surgery to anti-TNF (mo)	44 (18–87)	41 (20–84)	47 (15–96)	0.82
Clinical POR at anti-TNF start	39 (22)	18 (22)	21 (22)	0.98
Exposure to the same anti-TNF prior to index surgery	24 (45)	14 (67)	10 (31)	<b>0.01</b>
Anti-TNF induction schedule	176 (98)	82 (99)	94 (98)	0.65
Concomitant immunosuppressants				
Thiopurines	124 (69)	62 (75)	62 (65)	0.14
Methotrexate	11 (6)	6 (7)	5 (5)	0.57
C-reactive protein >5 mg/L	55 (31)	24 (29)	31 (33)	0.63
Hemoglobin < 12 g/dL (men) or <11 g/dL (women)	23 (13)	11 (13)	12 (13)	0.88
Faecal calprotectin >100 mg/kg <sup>a</sup>	36 (65)	17 (71)	19 (61)	0.46

Bold indicates statistical significance with a *P* value less than 0.05.  
 IQR, interquartile range; POR, postoperative recurrence; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>Only available for 55 patients.

(OR 2.63 [95% CI 1.37–5.07];  $P < 0.01$ ), concomitant use of thiopurines (OR 2.34 [95% CI 1.18–4.62];  $P = 0.01$ ), and infliximab therapy for endoscopic POR (OR 2.01 [95% CI 1.05–3.88];  $P = 0.04$ ). In a secondary analysis, and to establish the association of infliximab with the outcome in an unbiased manner, a propensity score analysis was performed. Propensity score yielded 65 matched pairs of patients from both groups (infliximab and adalimumab). The distribution of created propensity score is presented in Supplemental Digital Content 3 (see Figure, <http://links.lww.com/CTG/A341>). Infliximab therapy for POR was significantly associated with endoscopic improvement and remission (OR 2.2 [95% CI 1.1–4.5];  $P = 0.03$ , and OR 2.2 [95% CI 1.1–4.6];  $P = 0.03$ , respectively).

## DISCUSSION

Current guidelines on the postoperative management of CD recommend the primary prevention of POR in all patients except those with pure fibrotic and short ileal stenosis (8,9). However, the need for systematic primary prophylaxis for POR is under debate, with some authors posing the use of an endoscopic-driven strategy in which only those patients showing mucosal lesions would be treated (6). With this strategy, up to 55% of patients without primary prevention will need rescue therapy within the first year after surgery. On the other hand, even in patients who start thiopurines early after surgery, endoscopic POR occurs in up to 40% within 1 year (11,20,21). Beyond the early postoperative management of CD, it is a fact that approximately half of these patients develop early mucosal lesions that put them at risk of clinical POR. Mesalazine has demonstrated a very limited efficacy

in this setting (14–16,22). Thiopurines, although useful (14), are hampered by a high rate of intolerance and their slow active mechanism, and they may not be the most suitable option in patients with already existing clinical POR. Therefore, biological agents seem to be the best potential choice in this clinical scenario. In previous small series, the reported rate of endoscopic remission with infliximab ranged from 47% to 52% (15,17). To the best of our knowledge, this is the largest cohort assessing the usefulness of anti-TNF agents as rescue therapy for endoscopic POR in CD, and we observed that anti-TNFs are able to improve or revert recurrent mucosal lesions in more than half of the patients.

As expected, most of our patients were at a high risk of POR. Although smoking is probably the greatest and most repeatedly found risk factor for POR, a great proportion of patients keep on smoking after surgery, reflecting that beyond the prescription of efficient drug therapies, there is still room for improvement in preventive measures by physicians and nurses in this particularly risky clinical scenario. We also observed that half of the patients in our cohort were treated with anti-TNF agents for endoscopic POR despite preventive therapy with thiopurines. This might explain that in a high proportion of our patients, anti-TNF agents were initiated beyond the first year after the index surgery; in fact, it has been recently reported that there is a steady risk of endoscopic POR over time among those patients on preventive thiopurines with a first ileocolonoscopy without mucosal lesions (23). In fact, almost half of those patients who started anti-TNF beyond 18 months after surgery had an initial ileocolonoscopy with a Rutgeerts score < i3. Anyway, preventive thiopurine therapy for POR, and exposure to thiopurines or anti-TNF agents before the

Table 4. Factors associated with treatment outcomes

	Endoscopic remission				Endoscopic improvement			
	Univariable analysis		Multivariable analysis		Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age at surgery	1.02 (0.99–1.05)	<b>0.05</b>			1.02 (0.99–1.04)	0.16		
Female gender	0.90 (0.29–1.64)	0.75			0.70 (0.38–1.29)	0.26		
Penetrating behavior	0.89 (0.44–1.45)	0.46			0.69 (0.38–1.26)	0.22		
Perianal disease before surgery	1.26 (0.57–2.78)	0.56			1.35 (0.59–3.08)	0.48		
Extraintestinal manifestations	2.36 (0.74–7.53)	0.14			1.53 (0.77–3.05)	0.23		
Active smokers at index surgery	0.91 (0.50–1.65)	0.75			1.33 (0.97–1.83)	0.08		
Previous intestinal resections	0.91 (0.41–2.02)	0.82			0.96 (0.43–2.13)	0.91		
Anti-TNF exposure before a surgery	1.22 (0.64–2.33)	0.55			1.96 (0.98–3.93)	0.06		
Advanced endoscopic POR	0.68 (0.37–1.28)	0.24			2.38 (1.27–4.45)	<b>&lt;0.01</b>	2.63 (1.37–5.07)	<b>&lt;0.01</b>
Postoperative prevention with thiopurines	1.95 (1.06–3.6)	<b>0.03</b>			1.63 (0.89–2.98)	0.12		
Concomitant thiopurines	2.21 (1.12–4.37)	<b>0.02</b>	2.15 (1.04–4.46)	<b>0.03</b>	2.26 (1.18–4.32)	<b>0.01</b>	2.34 (1.18–4.62)	<b>0.01</b>
At least 1 risk factor for POR	0.75 (0.39–1.46)	0.40			0.60 (0.29–1.25)	0.17		
Clinical POR at anti-TNF start	2.79 (1.34–5.80)	<b>&lt;0.01</b>	3.31 (1.51–7.28)	<b>0.03</b>	2.18 (0.98–4.81)	0.06		
Infliximab therapy for POR	3.17 (1.71–5.88)	<b>&lt;0.01</b>	3.16 (1.65–6.05)	<b>&lt;0.01</b>	2.05 (1.10–3.79)	<b>0.02</b>	2.01 (1.05–3.88)	<b>0.04</b>
Time from index surgery to anti-TNF start <sup>a</sup>	0.99 (0.99–1.00)	0.96			1.00 (0.99–1.01)	0.99		
Time from CD diagnosis to index surgery <sup>a</sup>	1.00 (0.99–1.00)	0.65			1.00 (0.99–1.00)	0.72		
Endoscopic POR >12 mo from surgery	0.85 (0.42–1.73)	0.65			0.92 (0.44–1.89)	0.81		

Bold indicates statistical significance with a P value less than 0.05.  
 CD, Crohn's disease; CI, confidence interval; OR, odds ratio; POR, postoperative recurrence; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>Time expressed in months.

whereas most of early endoscopic POR correspond to i2 in reported series (13,20).

One of the most interesting findings of this study are those factors associated with a higher efficacy of anti-TNF for improving or reverting postoperative mucosal lesions. We found that concomitant use of thiopurines increased the efficacy of anti-TNF agents. Two RCTs comparing, respectively, infliximab and adalimumab in monotherapy or in combination with azathioprine for the treatment of active luminal CD showed that combination therapy increased the rate of mucosal healing after 6 months (24,25). Moreover, combination therapy is associated with higher trough levels of anti-TNF, preventing underexposure to the drug and potentially increasing their efficacy, particularly when mucosal healing is the therapeutic end point (26). Hence, it seems reasonable that in patients with endoscopic POR in whom anti-TNF will be started, this should be in combination with thiopurines whenever possible, and regardless, the patients was on preventive thiopurine therapy.

We also found a greater efficacy of infliximab over adalimumab. Despite the lack of face-to-face studies, both drugs have shown similar results in inducing mucosal healing in the setting of RCTs in luminal CD (27). In our study, there was a significant higher proportion of patients who had been previously exposed to the same anti-TNF in the infliximab group; this would have been an

advantage (if any) for the adalimumab-treated patients who might benefit the most from a “switch strategy,” although we lack the information on immunogenicity data. To confirm the results of the logistic regression analysis, we performed a propensity score analysis using 16 covariates for matching and treatment with infliximab as the dependent variable, including 130 matched patients (65 treated with infliximab and 65 with adalimumab), and the results remained the same. Therefore, it seems that at least in the postoperative setting, infliximab is superior to adalimumab for improving recurrent lesions.

Finally, we are aware of some additional limitations of our study. First, the lack of therapeutic drug measurements. This might affect in several ways: treatment dosing was not changed because of therapeutic drug monitoring in most patients, and we do not know whether those patients who discontinued therapy before surgery did it because of primary or secondary loss of response, with or without dosing adjustments based on therapeutic drug monitoring findings. Moreover, we did not have data on immunogenicity that might be particularly relevant in the case of reinitiation of infliximab, which might have favored adalimumab. However, recent studies showed controversial results regarding the utility of trough drug levels to predict the efficacy of anti-TNF in preventing endoscopic POR (28–30). Second, endoscopic images were not recorded, and no central reading was possible; therefore, the information regarding

the Rutgeerts endoscopic score relied on local endoscopic reports. Finally, the time point for endoscopic assessment was not pre-established and the response to treatment was not homogeneously assessed in all patients. Despite this, there were no differences between the 2 treatment groups regarding the time to therapeutic endoscopic assessment.

In summary, anti-TNF therapy for endoscopic POR resulted in a complete reversal of mucosal lesions in half of the patients and clinical improvement in more than half of the symptomatic patients. We also found that the combination therapy of infliximab and thiopurines resulted in a higher rate of mucosal improvement.

#### CONFLICTS OF INTEREST

**Guarantor of the article:** Eugeni Domènech, MD, PhD.

**Specific author contributions:** F.C. and E.D. designed the study, performed statistical analyses, interpreted the results, and drafted the manuscript. Germán Cediél designed, performed, and helped in the interpretation of the statistical analysis. The remaining authors collected data and critically reviewed the manuscript. All authors are aware and agree to the content of the manuscript and accept their authorship.

**Financial support:** None to report.

**Potential competing interests:** F.C. has served as a speaker or has received educational grants from Takeda, Janssen, MSD, and Ferring. M.M. has served as a speaker, has received research or educational funding or advisory fees from Danone, Allergan, Almirall, MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, and Ferring. R.C.G.-S. has served as a speaker or has received educational grants from AbbVie, Takeda, and Janssen. M.B.d.A. has served as a speaker, a consultant, and an advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Kern Pharma, Ferring, Faes Pharma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, and Tillotts Pharma; Pilar Nos. Educational activities, research projects, and scientific meetings sponsored by AbbVie, MSD, Janssen, Takeda, Otsuka, Kern Pharma, and Pfizer. E.I.-F. has served as a speaker or has received educational funding or advisory fees from Takeda, Janssen, MSD, and AbbVie. A.G. has served as a speaker, a consultant or advisory member for MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Pharma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, and Tillotts Pharma. M.J.C. has received education funding from Pfizer, Janssen, MSD, Ferring, and AbbVie. M.N.-L. has served as a speaker, has received research or educational funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, and Ferring. A.V. has served as a speaker, or has received educational funding from MSD, AbbVie, Takeda, Tillots, and Shire Pharmaceuticals. C.T. has served as a speaker, a consultant or advisory member for MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Pharma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Gebro Pharma, and Tillots Pharma. M.V.D. has served as a speaker, has received research or educational funding from MSD, AbbVie, Takeda, Janssen, Kern Pharma, and Ferring. A.H.C. has served as a speaker or has received educational funding from AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, and Kern Pharma. L.R. has served as a speaker, or has received educational funding from MSD, AbbVie, Takeda, Pfizer, Janssen, Ferring, and Shire Pharmaceuticals; Ramón Pajares has received fees as a speaker from Janssen and Salvat. M.D.M.-A. has received fees as a speaker, consultant, an advisory member for, and has received research funding from MSD, AbbVie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Shire Pharmaceuticals, Tillotts Pharma, and Faes Pharma. A.A. has served as a speaker, has received research grant or advisory fees from MSD, Lilly, Roche,

Takeda, and Janssen. M.R. as served as a speaker, a consultant, and advisory member for MSD, AbbVie and Janssen. E.D. has served as a speaker or has received research or educational funding or advisory fees from MSD, AbbVie, Takeda, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Celgene, Adaclyte Therapeutics, Otsuka Pharmaceuticals, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Tillots, Thermofisher, Grifols, and Gebro. All the remaining authors declared no conflicts of interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

Fiorella Cañete received a research grant from the Societat Catalana de Digestologia.

#### Appendix 1. INFLIRECU study investigators' complete affiliations

Alicia Algaba, Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Spain); and Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Paz (IdiPaz) (Madrid, Spain); Manuel Barreiro de Acosta, Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela, Spain); Jesús Barrio, Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, Spain); Olga Benítez-Leiva, Hospital Universitari Mútua Terrassa (Terrassa, Catalonia, Spain); Luis Bujanda, Hospital Universitario de Donostia, Instituto Biodonostia (San Sebastián, Spain), and Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (San Sebastián, Spain), and CIBERehd (Madrid, Spain); Margalida Calafat, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Catalonia, Spain), and Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona, Catalonia, Spain); Patricia Camo, Hospital General San Jorge (Huesca, Spain); Fiorella Cañete, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Catalonia, Spain), and CIBERehd (Madrid, Spain), and Universitat Autònoma de Barcelona; María José Casanova, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP) (Madrid, Spain) and CIBERehd (Madrid, Spain); Germán Cediél, Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Catalonia, Spain); Pedro G Delgado-Guillena, Hospital General de Granollers (Granollers, Catalonia, Spain); Eugeni Domènech, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Catalonia, Spain), and CIBERehd (Madrid, Spain); Antonio García-Herola, Hospital Marina Baixa de Villajoyosa (Alicante, Spain); Ramiro C González-Sueyro, Hospital Universitari Clínic (Barcelona, Catalonia, Spain); Jordi Gordillo, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Catalonia, Spain); Ana Gutiérrez, Hospital General Universitario de Alicante (Alicante, Spain); Alejandro Hernández-Camba, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife, Spain); Esther Hinojosa, Hospital de Manises (Valencia, Spain); Eva Iglesias-Flores, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), and Hospital Universitario Reina Sofía, and Universidad de Córdoba (Córdoba, Spain); Pilar López Serrano, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Alcorcón, Spain); Míriam Mañosa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Catalonia, Spain), and CIBERehd (Madrid, Spain); María Dolores Martín-Arranz, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPaz) (Madrid, Spain); Carmen Muñoz-Villafranca, Hospital Universitario Basurto (Bilbao, Spain); Pablo Navarro, Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia, Spain); Mercè Navarro-Llavat, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Sant Joan Despí, Catalonia, Spain); Pilar Nos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain) and CIBERehd (Madrid, Spain); Ramón Pajares, Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Spain); Isabel Pérez-Martínez, Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Spain); Marta Piqueras, Consorci Sanitari de Terrassa (Terrassa, Catalonia,



Spain); Alejandra F. Pordomingo, Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca, Spain); Patricia Ramírez-de la Piscina, Hospital Universitario Araba (Vitoria, Spain); Laura Ramos, Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, Spain); Raquel Ríos-León, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, Spain); Montserrat Rivero, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla and IDIVAL (Santander, Spain); Iago Rodríguez-Lago, Hospital de Galdakao (Galdakao, Spain), and Biocruces Health Research Institute, Barakaldo (Vizcaya, Spain); Empar Sáinz-Arnau, Hospital Arnau de Vilanova (Lleida, Catalonia, Spain); Manuela Sampedro, Hospital de Mataró (Mataró, Catalonia, Spain); Katja Serra, Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Catalonia, Spain); Carlos Taxonera, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) (Madrid, Spain); Leyanira Torrealba, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta (Girona, Catalonia, Spain); Paola Torres, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona, Catalonia, Spain; Marina Valls-Gandía, Hospital General Universitario de Castellón (Castellón, Spain); Manuel Van Domselaar, Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz, Spain); Cristina Verdejo Gil, Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real, Spain); Albert Villoria, Hospital Parc Taulí (Sabadell, Catalonia, Spain), and Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona, Catalonia, Spain), and CIBERehd (Madrid, Spain).

## Study Highlights

### WHAT IS KNOWN

- ✓ Seventy percent of patients with CD develop POR within the first year if no therapy is prescribed early after surgery.
- ✓ Thiopurines and anti-TNF agents have proven to be efficient in preventing endoscopic and clinical POR.
- ✓ Whether universal prevention or endoscopy-driven therapy is the best strategy is still under debate.
- ✓ No data are available on the efficacy of anti-TNF agents in the setting of asymptomatic patients with endoscopic POR.

### WHAT IS NEW HERE

- ✓ Anti-TNF therapy for endoscopic POR achieves a complete reversal of mucosal lesions in almost half of the patients.
- ✓ Combination therapy with thiopurines increases the likelihood of improving mucosal lesions.
- ✓ In the postoperative setting, infliximab seems to be superior to adalimumab for improving recurrent lesions. However, face-to-face prospective studies are needed in this setting.

### TRANSLATIONAL IMPACT

- ✓ Since this article is not a pre-clinical study we have not made a translational impact.
- ✓ In the instructions and guidelines of the original article, said "if your manuscript is pre-clinical, briefly explain how the results may impact future clinical practice."

## REFERENCES

1. Bossuyt P, Debeuckelaere C, Ferrante M, et al. The operative risk and natural history after the diagnosis of ileal penetrating Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:539–45.
2. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory Bowel disease. *Dig Dis* 2014;32:320–7.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
4. Domènech E, Mañosa M, Lobatón T, et al. Optimizing post-operative Crohn's disease treatment. *Ann Gastroenterol* 2014;27:313–9.
5. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML, 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;48:924–32.
6. Ferrante M, Papamichael K, Duricova D, et al. Systematic versus endoscopy-driven treatment with azathioprine to prevent postoperative ileal Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis* 2015;9:617–24.
7. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135–49.
8. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:472–83.
9. Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152:271–5.
10. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:514–29.
11. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. A GETECCU randomised trial. *J Crohns Colitis* 2017;11:1293–301.
12. Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, et al. Adalimumab or infliximab for the prevention of early postoperative recurrence of Crohn disease: Results from the ENEIDA registry. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1862–70.
13. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
14. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: Efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2016;59:752–9.
15. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: Partial benefit by infliximab—a pilot study. *Dig Dis Sci* 2012;57:1341–8.
16. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: A prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(10):1460–6.
17. Assa A, Bronsky J, Kolho KL, et al. Anti-tnf $\alpha$  treatment after surgical resection for Crohn's disease is effective despite previous pharmacodynamic failure. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:791–7.
18. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144–64.
19. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–81.
20. Mañosa M, Cabré E, Bernal I, 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;19:1889–95.
21. Rivière P, Vermeire S, Irls-Depe M, et al. Rates of post-operative recurrence of Crohn's disease and effects of immunosuppressive and biologic therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;pii: S1542-3565(20)30441-9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.064. [Epub ahead of print April 6, 2020.]
22. Zabana Y, Mañosa M, Cabré E, et al. Addition of mesalazine for subclinical post-surgical endoscopic recurrence of Crohn's disease despite preventive thiopurine therapy: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1413–7.
23. Mañosa M, Puig M, Torres PF, et al. Risk of long-term post-operative recurrence (POR) in Crohn's disease patients with a first postoperative normal endoscopic assessment under thiopurine prevention. *J Crohns Colitis* 2019;13(suppl 1):S275.

24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
25. Watanabe K, Matsumoto T, Hisamatsu T, et al. Clinical and pharmacokinetic factors associated with adalimumab-induced mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:542–9.
26. Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, et al. Review article: Determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(6):612–28.
27. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: Comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291–302.
28. Sorrentino D, Marino M, Dassopoulos T, et al. Low dose infliximab for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: Long-term follow-up and impact of infliximab trough levels and antibodies to infliximab. *PLoS One* 2015;10:e0144900.
29. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Anti-TNF therapeutic drug monitoring in postoperative Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:653–61.
30. Fay S, Ungar B, Paul S, et al. The association between drug levels and endoscopic recurrence in postoperative patients with Crohn's disease treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1924–9.

**Open Access** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.