

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Factores predictores de tratamiento quirúrgico en la Enfermedad de Crohn

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Curso 2016 – 2017



Universidad de Valladolid

Autoras: Concellón García, Cristina
Gómez Enjuto, Sara

Tutor: Fernández Salazar, Luis
Departamento de digestivo
Hospital Clínico Universitario
(Valladolid)

ÍNDICE

- ABSTRACT.....	2
- INTRODUCCIÓN.....	3
- OBJETIVOS.....	4
- MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
- RESULTADOS.....	6
- DISCUSIÓN.....	13
- BIBLIOGRAFÍA.....	16
- ANEXOS	

ABSTRACT

Introducción: La Enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica que conlleva una pérdida importante de calidad de vida para la mayoría de los pacientes y para la que hoy en día no se dispone de tratamiento curativo. La terapéutica se basa en el empleo de fármacos inmunosupresores y biológicos de forma cada vez más precoz, con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad y disminuir la tasa de complicaciones y la necesidad de cirugía.

Objetivos: Identificar factores demográficos, ambientales o clínicos predictores de la necesidad de cirugía y valorar si la introducción precoz de fármacos inmunosupresores modifica la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio analítico observacional retrospectivo con 172 pacientes diagnosticados de EC y atendidos en las consultas externas de Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) desde Junio de 2014 a Junio de 2016.

Resultados: Hemos comprobado que el comportamiento de la enfermedad, el tabaquismo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el empleo de inmunosupresores tiopurínicos y el tiempo superior a un año desde el diagnóstico hasta que se inicia el tratamiento con inmunosupresores, se asociaron a la necesidad de cirugía. La tasa de cirugía y el uso de inmunosupresores varían en función del tiempo de evolución. El comportamiento inflamatorio fue la única variable independiente predictora de un menor riesgo de cirugía.

Conclusiones: Con estos datos podemos concluir que aunque el comportamiento de la enfermedad es la única variable independiente predictora de cirugía, el empleo de inmunosupresores en el primer año parece ejercer un efecto protector independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) constituyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Son trastornos inflamatorios crónicos de causa desconocida que afectan al tubo digestivo.

En la etiopatogenia de la EC parecen influir factores genéticos y ambientales, pero no se conoce una etiología precisa. Su incidencia es mayor en áreas urbanas y clases socioeconómicas altas, así como en los grupos de edad 15-30 y 60-80 años.

Se caracteriza por la posible afección de cualquier parte del tubo digestivo, casi siempre la parte terminal del íleon o el colon, o ambas. La inflamación es de tipo transmural y parcheada, pudiéndose objetivar engrosamiento de la pared intestinal, ulceraciones lineales, aumento del espesor de la submucosa y granulomas epitelioides no necrosantes.

La clínica cursa en forma de brotes y remisiones y sus principales manifestaciones son: fiebre, dolor abdominal, diarrea, fatiga, pérdida de peso, fisuras, fístulas y abscesos anorrectales.

En los últimos años se ha descrito un aumento en la incidencia de dicha enfermedad, diagnosticándose a edades cada vez más tempranas y con frecuencia conduciendo a complicaciones que requieren intervención quirúrgica.

En el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se utilizan principalmente fármacos inmunosupresores y biológicos. Su uso ha experimentado un incremento significativo en los últimos años. Con el objetivo de ver modificada la historia natural de la Enfermedad de Crohn y evitar sus posibles complicaciones, se están introduciendo cada vez de manera más precoz. Por otra parte no debemos olvidar que no son fármacos exentos de riesgos y efectos adversos, que es fundamental que conozcamos.

2. OBJETIVOS

- Identificar factores demográficos, ambientales o clínicos predictores de la necesidad de cirugía en los pacientes con EC.
- Valorar si la introducción precoz de fármacos inmunosupresores modifica la necesidad de cirugía.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional en el que de manera retrospectiva se analizaron 172 pacientes diagnosticados de EC y atendidos en las consultas externas de Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) desde Junio de 2014 a Junio de 2016.

Los pacientes se identificaron a partir de una base de datos nacional anonimizada, llamada ENEIDA, creada por GETECCU (Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). El trabajo tuvo la aprobación del comité de ética del HCUV con código 17-580 (anexo).

Las variables recogidas fueron:

- o Sexo
- o Clasificación de Montreal de la EC (*Tabla 1*)
- o Edad
- o Localización
- o Comportamiento
- o Manifestaciones extraintestinales
 - o Articulares
 - o Oculares
 - o Hepáticas

- o Antecedentes familiares de EII
- o Consumo de tabaco
- o Embarazos
- o Serología positiva (IgG) frente al virus de Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV)
- o Tratamientos recibidos y fechas de inicio:
 - o Tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos (IM)
 - o Tratamiento con IM en el primer año de diagnóstico
 - o Tratamiento con anti-TNF α
 - o Tratamiento con anti-TNF α en el primer año de diagnóstico
- o Tiempo de evolución hasta la recogida de datos
- o Necesidad de cirugía de resección

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la EC

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1: \leq 16 años	L1: ileal	B1: no estenosante ni fistulizante (inflamatorio)
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: estenosante
A3: $>$ 40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta	P: enfermedad perianal

Las variables cualitativas se expresan con frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas con media y desviación estándar (DE) en caso de distribución normal y con mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso de distribución no normal. Para comprobar la normalidad o no de la distribución

hemos empleado el test de Kolmogoroff Smirnov.

Se compararon las diferentes variables en función de si los pacientes fueron subsidiarios o no de tratamiento quirúrgico. Para comprobar si la diferencia tenía significación estadística se han empleado las pruebas de:

- o Chi-cuadrado con la corrección de Fisher en el caso de las variables cualitativas
- o T de Student para las variables cuantitativas paramétricas (Distribución normal)
- o Mann-Whitney para las variables cuantitativas no paramétricas (Distribución no normal)

Posteriormente realizamos un análisis de regresión logística binaria multivariante para la variable dependiente *cirugía sí/cirugía no* y así poder identificar las variables predictivas independientes de cirugía y sus odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza.

Para la significación estadística se consideró un p valor < 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS versión 20 de IBM.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de los pacientes

Tras un tiempo de evolución de 14 años, el 22% de los pacientes habían sido intervenidos por lo menos en una ocasión. La edad en el momento de la recogida de los datos era cercana a los 50 años. Predominaba la localización ileal o ileocólica y el comportamiento inflamatorio de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes había recibido IM, pero algo menos de la cuarta parte en el primer año desde el diagnóstico. La tabla 2 muestra las características de

los 172 pacientes estudiados.

Tabla 2. Tabla de descripción de los pacientes

172 pacientes	
Edad al diagnóstico (años)	33,5 (25,2)
Edad (años)	48,9 (15,6)*
Sexo (H/M)	95 (55%) / 77 (45%)
A1 / A2 / A3	19 (11%) / 81 (47%) / 72 (41%)
L1 / L2/ L3	73 (42%) / 25 (14%) / 74 (43%)
B1 / B2 / B3	99 (57%) / 46 (26%) / 27 (15%)
Enfermedad perianal	34 (19%)
Antecedentes familiares	23 (13%)
Manifestaciones extraintestinales	35 (20%)
Tabaco	35 (20%)
Tratamiento con IM	96 (55%)
Tratamiento con IM en el primer año	44 (25,5%)
Tratamiento con biológicos	52 (30%)
Tratamiento con biológicos en el primer año	19 (11%)
Cirugía abdominal	38 (22%)
Tiempo a cirugía (meses)	28,5 (96)
Tiempo de evolución (años)	14 (17)
Tiempo de evolución (meses)	91,5 (128)

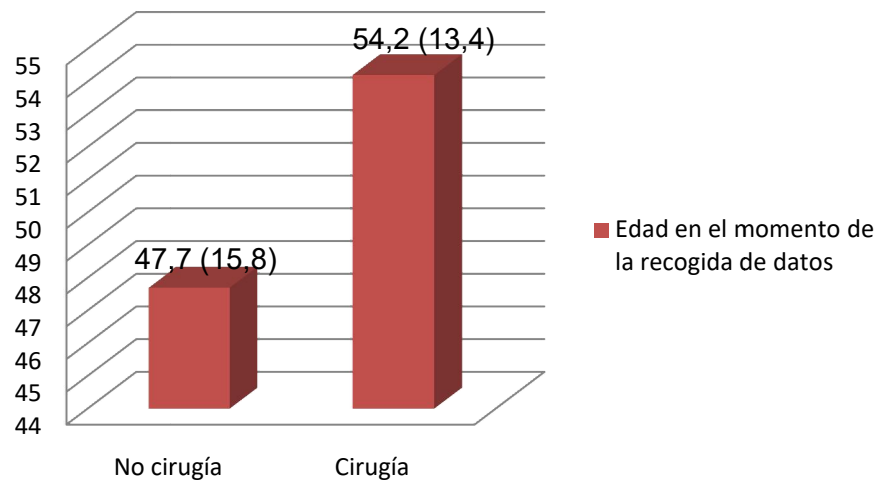
*Media y desviación estándar

4.2 Factores asociados a la necesidad de cirugía

De las diferentes variables analizadas, el sexo (mujeres no operadas: 45'45% vs operadas: 46'87%; $p= 0.855$), la edad al diagnóstico (pacientes no operados: 39 (24) vs operados: 33.5 (25.2); $p= 0.303$), la localización de la enfermedad (pacientes no operados L1: 43,18%, L2: 15,15%, L3:41,6% vs operados L1: 34,37%, L2: 12,5%, L3: 53,12%; $p= 0.503$), la presencia de enfermedad perianal (pacientes no operados: 18'93% vs operados: 25%; $p= 0.443$), la coexistencia de manifestaciones extraintestinales (no operados: 19'84 vs operados 21,87%; $p= 0.798$), los antecedentes familiares (no operados: 15'38% vs operados: 6'45%; $p= 0.193$), la seropositividad para VEB (no operados: 84'74% vs operados 100%; $p= 0.208$) y la seropositividad para CMV (no operados: 63'93% vs operados: 88'88%; $p= 0.137$) y el haber recibido tratamiento con fármacos biológicos (no operados: 34'35% vs operados: 19'35%; $p= 0.106$) no se asociaron a diferencias en la tasa de cirugía.

Sí que hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la necesidad de cirugía y las siguientes variables: la edad de los pacientes en el momento de recogida de los datos (pacientes no operados: 47'7 (15'8) vs operados: 54'2 (13'4); $p= 0.024$) (Figura 1), el comportamiento de la enfermedad (pacientes no operados B1: 68,93%, B2: 22,72%, B3: 8,33% vs operados B1: 18,75%, B2: 40,62%, B3: 40,62%; $p< 0.001$) (Figura 2), el consumo de tabaco (no operados: 16'79% vs operados: 35'48%; $p= 0.020$) (Figura 3), el haber recibido tratamiento con IM (no operados: 60'60% vs operados: 40'62%; $p= 0.041$) (Figura 4), el tratamiento con IM en el primer año desde el diagnóstico (no operados: 55,40 % vs operados: 23,07 %; $p=0.032$) (Figura 5) y el tiempo de evolución de la enfermedad (en años) desde el diagnóstico hasta la recogida de los datos (no operados: 6 (8) vs operados 14 (17); $p< 0,001$) (Figura 6).

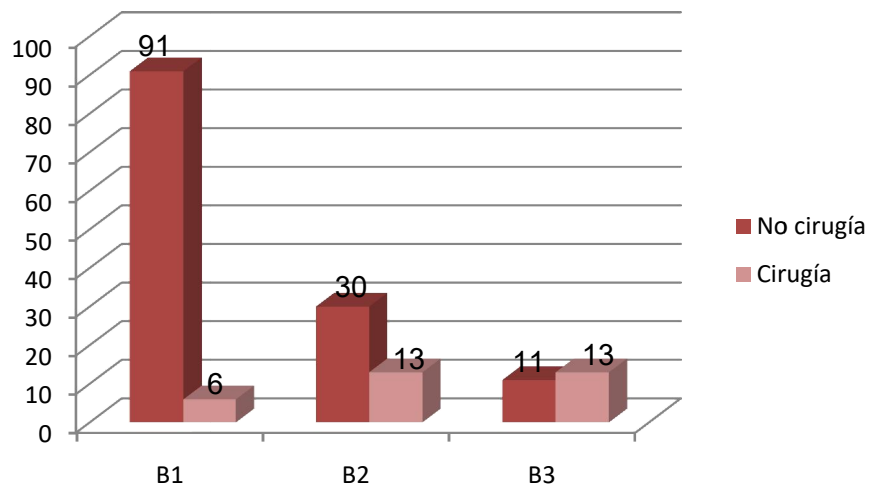
- Figura 1. Edad en el momento de la recogida de datos.



*distribución normal, media y desviación estándar, t de student.

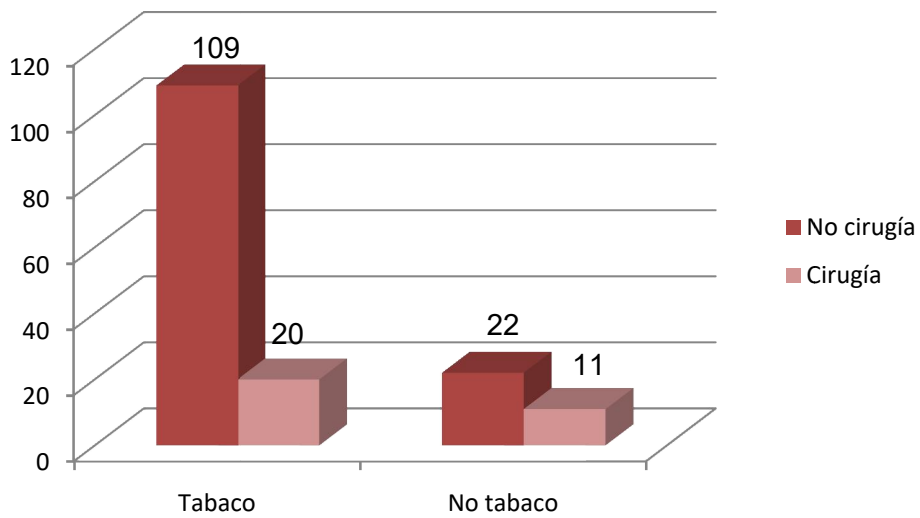
La edad en el momento de la recogida de datos se asocia a una tasa de cirugía más elevada ($p=0.303$)

- Figura 2. Comportamiento (B1, B2, B3).



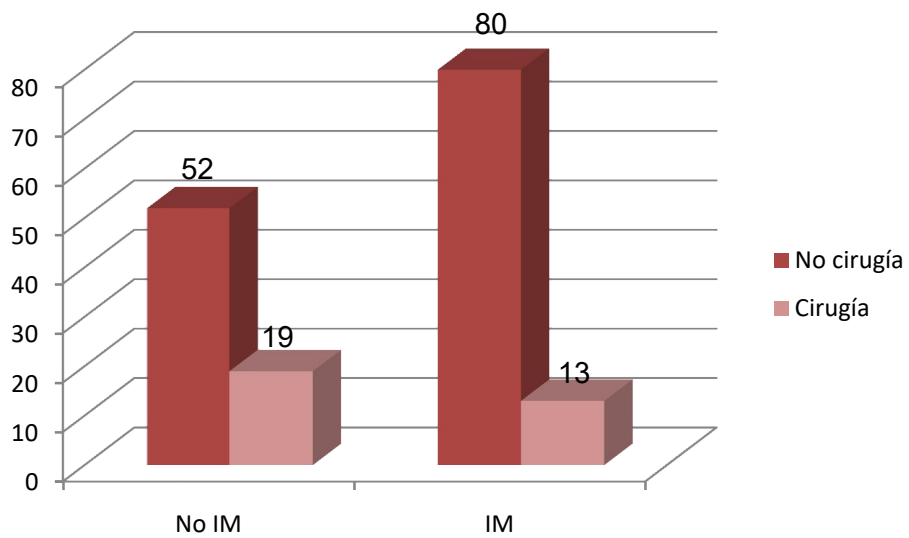
El comportamiento de la enfermedad se asocia a una tasa de cirugía más elevada ($p<0.001$)

- Figura 3. Tabaco.



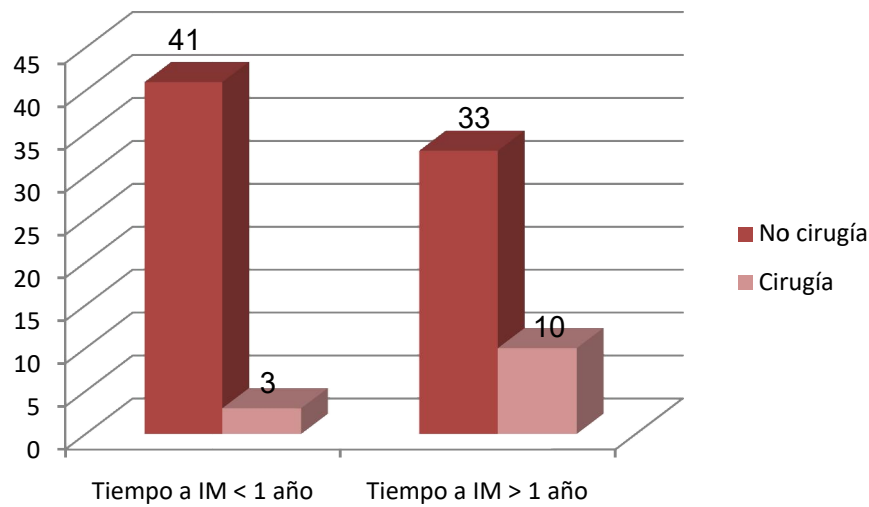
El tabaquismo supone una tasa de cirugía más elevada ($p=0.020$)

- Figura 4. Tratamiento con Inmunosupresores.



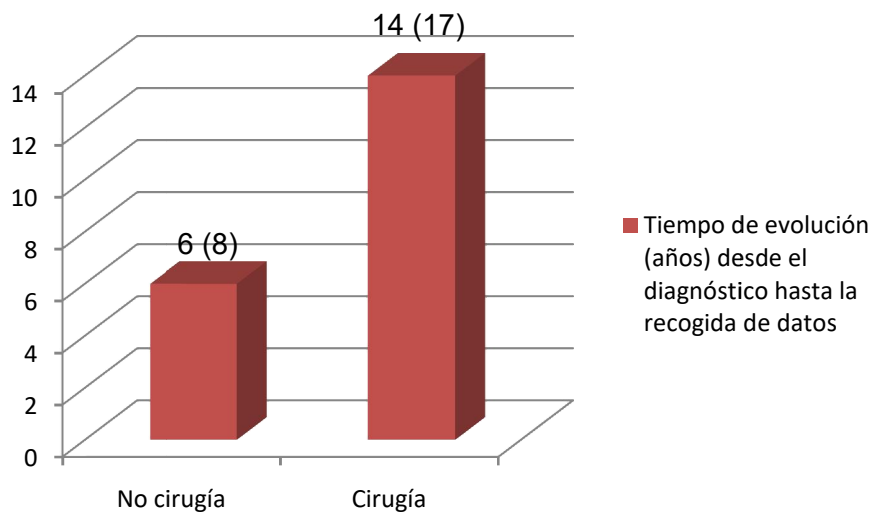
El empleo de inmunosupresores tiopurínicos se asocia a una menor necesidad de cirugía ($p=0.041$)

- Figura 5. Tratamiento con IM en el primer año del diagnóstico.



El empleo de inmunosupresores el primer año de diagnóstico se asocia a una menor necesidad de cirugía (p=0.032)

- Figura 6. Tiempo de evolución de la enfermedad (en años) desde el diagnóstico hasta la recogida de datos.



Un menor tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la recogida de datos se asocia a una menor necesidad de cirugía (p< 0.001)

4.3 Análisis de regresión logística

En el análisis de regresión logística multivariante se han incluido las variables asociadas estadísticamente a la cirugía: B1 (comportamiento inflamatorio), tabaco, uso de IM en el primer año y tiempo de evolución junto al sexo, edad al diagnóstico y localización de la EC. El comportamiento es la única variable predictora independiente de cirugía aunque se comprueba cómo el uso de inmunosupresores después del primer año podría ser una variable predictora favorecedora de cirugía independiente del tiempo de evolución. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Análisis de regresión binario multivariante para la variable dependiente "cirugía sí".

	p	OR	IC
Sexo	0,516	0,333	0,073 - 1,519
Edad al diagnóstico	0,089	1,050	0,993 - 1,111
Localización	0,166	0,148	0,010 - 2,146
B1	0,043	0,134	0,019 - 0,943
Tabaco	0,801	1,254	0,215 - 7,301
Tiempo a IM > 1 año	0,088	4,852	0,788 - 29,863
Tiempo de evol. (décadas)	0,771	1,197	0,357 - 4,006

5. DISCUSIÓN

La EC es una enfermedad crónica y progresiva que, más allá de la gravedad de los síntomas, puede conducir a un daño irreversible de la estructura intestinal, dando lugar a complicaciones como estenosis, fístulas o abscesos que requerirán cirugía con mucha frecuencia. De hecho, en la serie de pacientes que analizamos, ésta fue necesaria en el 22% con un seguimiento de 14 años de mediana.

Un estudio llevado a cabo por Andreu et al (1) demostró que la agregación familiar en la EC se asocia a una aparición más temprana de la enfermedad, a un fenotipo más grave y a mayor número de manifestaciones extraintestinales.

En lo referente a las serologías de VEB y CMV no hemos encontrado estudios en los que se haya investigado sobre ello, pero lo esperado era no encontrar relación entre la seropositividad para estos virus y la necesidad de tratamiento quirúrgico dada la elevada prevalencia de portadores que hemos observado en nuestros pacientes, similar a la de la población general.

El tabaquismo es un factor de riesgo bien conocido, que lleva a peores resultados en la evolución de la EC. En el reciente trabajo de procedencia húngara de Lakatos et al (2) se comprueba que el tabaquismo se asoció con una mayor progresión hacia un comportamiento fistulizante de la enfermedad. Sin embargo en la publicación realizada por Solberg et al (3) no se pudo confirmar esta asociación debido al reducido tamaño de la cohorte de fumadores.

En cuanto a la localización de la enfermedad, éste mismo estudio demostró que no hubo diferencias en cuanto a desarrollar enfermedad avanzada entre los pacientes con afectación ileocólica (L3) y los que presentaban localización exclusivamente cólica (L2). Este hallazgo difiere de los resultados obtenidos en el estudio poblacional sobre la evolución de la EC de Thia et al (4), en el que

tanto los pacientes con enfermedad ileocólica (L3) como aquellos con enfermedad ileal (L1) en el momento del diagnóstico, mostraron una elevación significativa del riesgo de desarrollar complicaciones en comparación con aquellos con enfermedad colónica (L2) en el momento del diagnóstico. Sin embargo es importante destacar que el estudio de Thia et al fue una revisión retrospectiva de registros médicos, lo que puede aumentar la probabilidad de sesgos. Debido a la influencia de la localización de la enfermedad detectada en algún trabajo decidimos incluir esta variable en el análisis multivariante aunque nosotros no habíamos encontrado esta asociación.

En lo que concierne al sexo, el estudio de D' Haens et al (5) no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en lo referente a la respuesta al tratamiento inmunosupresor en función del sexo del paciente.

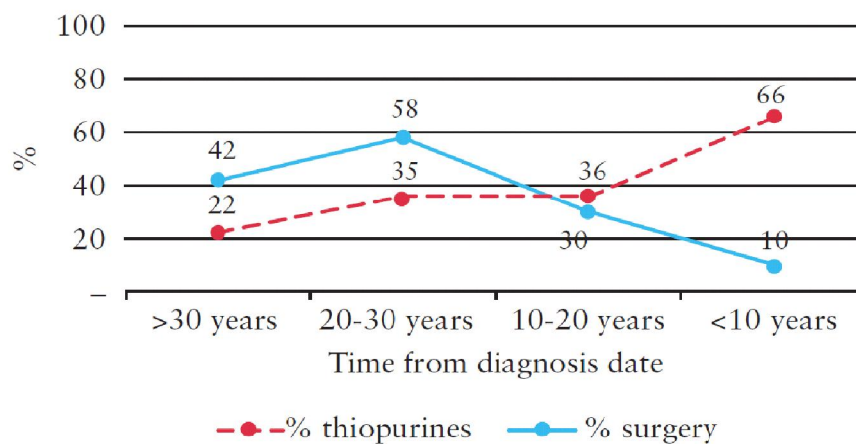
Diferentes estudios han tratado de demostrar qué efectos tiene el empleo de IM, así como el momento de su introducción en el tratamiento de la EC. Un estudio de procedencia canadiense realizado por Moran et al (6) demostró que la introducción tardía de tratamiento inmunomodulador se relacionó con una mayor necesidad de tratamiento quirúrgico.

Un estudio español llevado a cabo por González - Lama et al (7) que incluyó a 422 pacientes seguidos durante más de 10 años, sugirió que cada mes de retraso en el inicio del tratamiento con tiopurinas a partir del momento del diagnóstico podría añadir riesgo de cirugía a lo largo del seguimiento, concluyendo que el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento con tiopurina o anti-TNF se asoció con un mayor riesgo de cirugía abdominal en la EC. En este estudio sin embargo no se tuvo en cuenta la influencia del momento del diagnóstico y por tanto el tiempo de evolución y la frecuencia con la que se prescribieron los IM precozmente, lo que sí hemos analizado nosotros. Por último el estudio de Picco et al (8) defiende que el uso de IM se

asocia con un menor riesgo de primera cirugía entre los pacientes con EC no penetrante y que la terapia inmunomoduladora temprana puede ser beneficiosa para prevenir la primera cirugía en los pacientes que aún no han desarrollado complicaciones penetrantes o fistulizantes.

El empleo precoz de IM ha sido mucho más frecuente en los últimos años y por lo tanto en pacientes con menor tiempo de evolución. Cabe la posibilidad de que la menor tasa de cirugía en estos pacientes no se deba tanto al empleo de estos fármacos precozmente como al menor tiempo de evolución. Ambos factores se asocian, como hemos comprobado, con diferencias en la tasa de cirugía (Figura 7).

-Figura 7.



El tiempo de evolución desde el diagnóstico influye en la frecuencia con la que se usan los inmunosupresores ($p=0.001$) y en la tasa de cirugía ($p=0.001$)

El análisis multivariante, sin embargo, pone de relieve que a pesar de que el comportamiento es la única variable predictora, el empleo precoz de IM previene la cirugía independientemente del tiempo de evolución.

6. BIBLIOGRAFÍA

1 - Andreu M, Márquez L., Domènech E, Gisbert J, García V, Marín-Jiménez I, Peñalva M, et al. Disease severity in familial cases of IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8(3): 234-239.

2 – Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (28): 3504-3510.

3 - Solberg I, Cvančarova M, Vatn M, Moum B. Risk Matrix for Prediction of Advanced Disease in a Population-based Study of Patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflammatory Bowel Diseases*. (2014); 20(1): 60-68.

4 - Thia K, Sandborn W, Harmsen W, Zinsmeister A, Loftus E. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-1155.

5 - D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*. 2008;371(9613):660-667.

6 - Moran G, Dubeau M, Kaplan G, Yang H, Seow C, Fedorak R et al. Phenotypic Features of Crohn's Disease Associated With Failure of Medical Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(3):434-442.

7 - González-Lama Y, Suárez C, González-Partida I, Calvo M, Matallana V, de la Revilla J et al. Timing of Thiopurine or Anti-TNF Initiation Is Associated with

the Risk of Major Abdominal Surgery in Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;10(1):55-60.

8 - Picco M, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi J, Shelton D. Immunomodulators Are Associated With a Lower Risk of First Surgery Among Patients With Non-Penetrating Non-Stricture Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(11):2754-2759.

9 - Dignass A, Van Assche G, Lindsay J, Lémann M, Söderholm J, Colombel J et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):28-62.

10 - Dias C. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(24):3866.

11 - Etchevers M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(36):5512.

12 - Cosnes J. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54(2):237-241.

13 - Lovasz B. Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(14):2217.

14 - Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R et al. Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2002;8(4):244-250.

15 – Concellón C, Gómez-Enjuto S, Fernández-Salazar L. Early Thiopurine Treatment Is Probably Beneficial but Time From Diagnosis Must Be Evaluated. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017.