

Prevención de la recurrencia post-quirúrgica de la enfermedad de Crohn: revisión de la literatura a partir de un caso clínico

Camila Estay H.¹, Daniela Simian M.², Udo Kronberg³ y Rodrigo Quera P.⁴

Prevention of post-surgical recurrence in Crohn's disease: review of the literature based on a clinical case

Crohn's Disease (CD) is a chronic and progressive inflammatory bowel disease (IBD) which in some cases is characterized by bowel stenosis, fistulae and related abscesses. In the latter group of patients, surgery is an essential part of the treatment strategy. On the other hand, it is well known that surgery does not offer a definitive cure to these patients, and endoscopic and clinical recurrence at one year follow-up is observed in 72-93% and 20-30% of patients, respectively. Approximately half of the patients need another surgery within 10-20 years after their first intervention. Although colonoscopy remains being the gold-standard for the diagnosis of endoscopic post-operative recurrence, other non-invasive methods such as capsule endoscopy, imaging studies (abdominal ultrasound, CT- or MR-enterography) and biomarkers such as fecal calprotectin may be used to assess disease activity. Several strategies are being applied in order to prevent post-surgical recurrence, including mesalamine, antibiotics (metronidazol, ornidazol), immunomodulators (azathioprine/6-mercaptopurine and methotrexate) and biologic anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab). Identifying risk factors for recurrence will allow a rational use of these treatment options according to their cost, benefits and availability. The purpose of this article is to provide by means of a clinical case, useful information for an adequate management of CD patients in the postoperative setting.

Key words: Recurrence; Crohn's Disease; surgery.

¹Becada de Medicina Interna Universidad Los Andes.

²Dirección Académica Clínica Las Condes.

³Unidad de Coloproctología Clínica Las Condes.

⁴Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

Recibido: 27 de junio de 2014

Aceptado: 9 de septiembre de 2014

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Quera P.
Servicio de Gastroenterología
Clínica Las Condes,
Lo Fontecilla 441,
Las Condes, Santiago,
Chile
Tel.: [+56 2]
26108749.
rquera@clc.cl

Introducción

El tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) es la combinación de fármacos que tienden a eliminar o reducir la actividad inflamatoria y, por otro lado, la cirugía para pacientes refractarios a la terapia farmacológica y los que presenten complicaciones. A pesar del uso de inmunomoduladores (IMM) y de terapia biológica (TB), los resultados de los estudios que evalúan la necesidad de cirugía son contradictorios^{1,2}. Es probable que en pacientes con EC de reciente diagnóstico el uso de terapia agresiva (IMM y/o TB) disminuya la necesidad de cirugía en los primeros 5 años después del diagnóstico².

La recurrencia de la EC después de una resección ileo-colónica es uno de los aspectos más importantes en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y frecuentemente conduce a repetidos procedimientos quirúrgicos. Estudios han señalado que la microbiota intestinal³ y niveles basales de citocinas a nivel plasmático y de mucosas, tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , podrían jugar un rol en la patogénesis de la

EC post-quirúrgica⁴. Durante los primeros 12 meses post-quirúrgicos, la recurrencia endoscópica y clínica se ha descrito entre 72-93% y 20-30%, respectivamente, considerando que en aquellos pacientes con extensión ileal la recurrencia se presenta con mayor frecuencia comprometiendo la mucosa ileal proximal a la anastomosis⁵. Aproximadamente 50% de los pacientes desarrollarán recurrencia clínica después de 10-20 años de la cirugía⁶. En la última década, la prevención y manejo de la recurrencia endoscópica y clínica ha sido modificada por el uso de IMM y TB. Un retraso en el diagnóstico de la recurrencia post-quirúrgica puede estar asociado a un curso clínico más grave y a una mayor probabilidad de requerir cirugía, similar a lo que ocurre con el retraso en el diagnóstico de EC⁷. Por ello es importante identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia precoz y ofrecer un tratamiento eficaz con el fin de mantener la remisión y evitar de manera innecesaria los eventos adversos de las diferentes estrategias terapéuticas. Pese a esto, estudios han demostrado que gastroenterólogos y cirujanos involucrados en el tratamiento de este grupo

Artículo de Revisión

de pacientes subestiman el riesgo de recurrencia y subutilizan las estrategias para su diagnóstico⁸.

El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico de un paciente que sufrió una recurrencia endoscópica precoz post-cirugía, por lo que se modificó la estrategia terapéutica. A través de este caso clínico se revisa la literatura y se entrega un algoritmo de manejo para disminuir el riesgo de recurrencia precoz post-cirugía en pacientes con EC.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 33 años de edad, sin antecedentes de tabaquismo, quien presenta el diagnóstico de EC de 5 años de evolución, con un fenotipo inflamatorio con compromiso de íleon basado en el cuadro clínico de dolor abdominal, una colonoscopia con úlceras en íleon terminal

(SES-CD 6) (Figura 1), histología con presencia de granulomas y tomografía computada (TC) de abdomen-pelvis que demuestra un proceso inflamatorio de íleon terminal, siendo tratado con sulfasalazina en dosis subterapéuticas (1,5 g/día) según guías internacionales⁹. Evoluciona con episodios aislados de dolor abdominal hasta 3 años post diagnóstico, cuando es hospitalizado por dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos. El estudio de imágenes incluye una ecotomografía abdominal con engrosamiento parietal a nivel de íleon terminal, con dilatación significativa de intestino delgado proximal y TC de abdomen-pelvis que muestra una ileítis distal compatible con EC, asociada a trayectos hipodensos sugerentes de fistulas entero-enterícas. La colonoscopia muestra una mucosa erosionada con zona estenótica en relación a úlceras cubiertas por fibrina a nivel de íleon terminal (SES-CD 8) y lesiones pseudopolipoideas a nivel de sigmoides (Figura 2A y 2B). Con el fin de

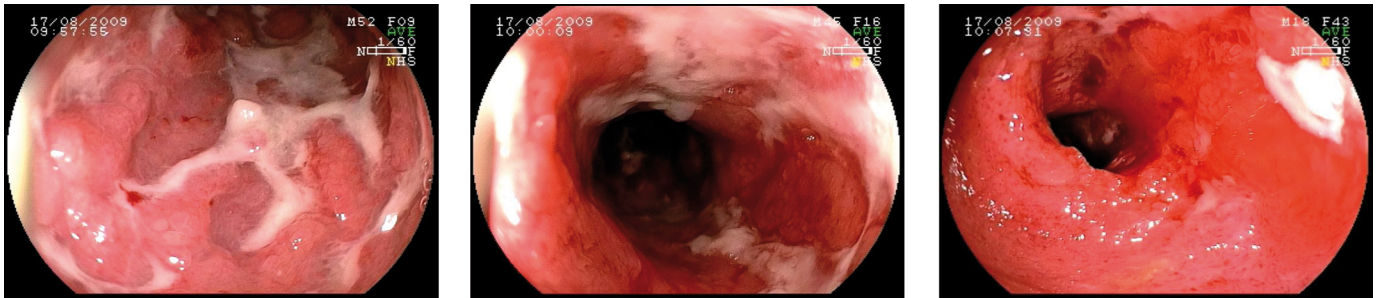


Figura 1. Colonoscopia de diagnóstico de Enfermedad de Crohn (SES-CD 6) (ref 33).

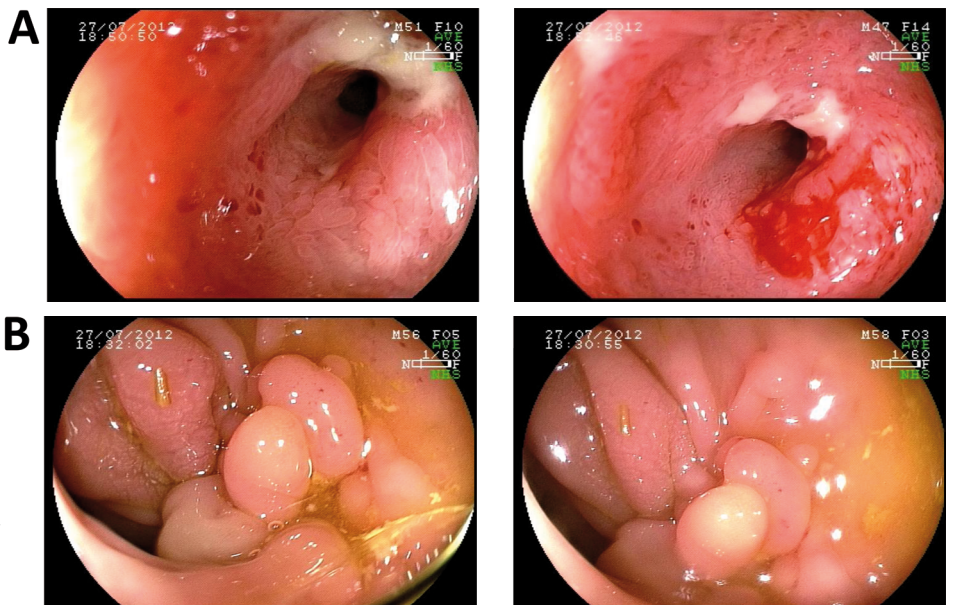


Figura 2. Colonoscopia con ileoscopia. **A.** Compromiso inflamatorio estenótico en íleon terminal asociado a úlceras (SES-CD 8) (ref 33). **B.** Presencia de pseudopólipos en sigmoides.

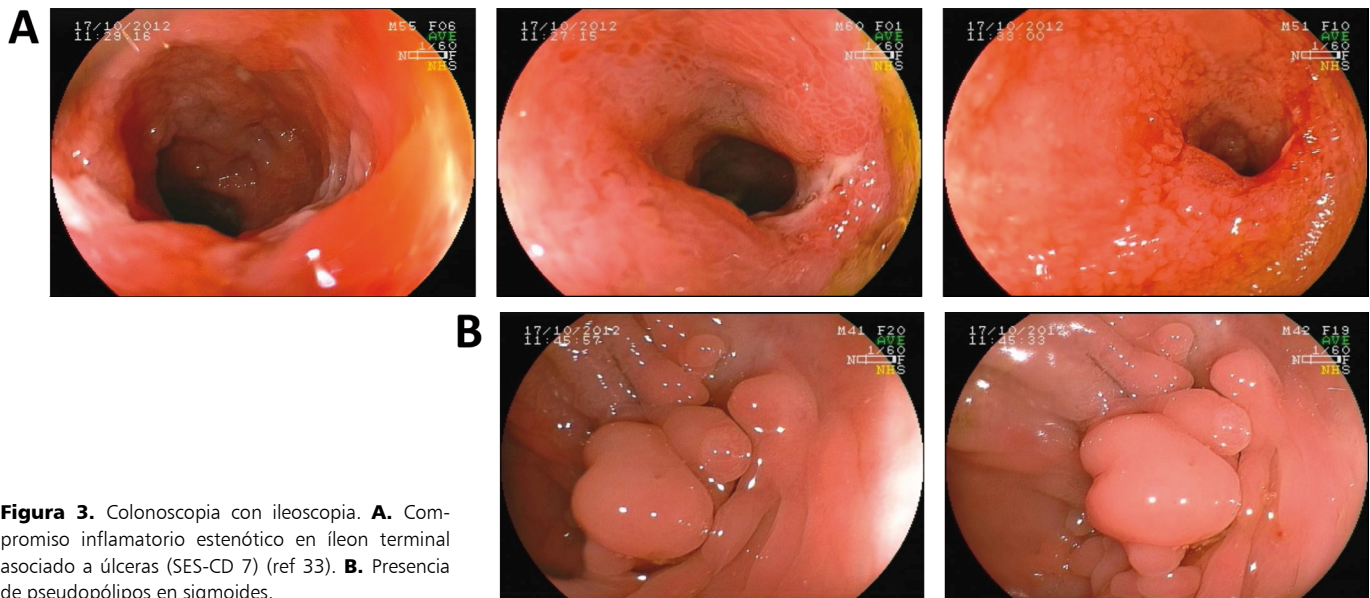


Figura 3. Colonoscopia con ileoscopia. **A.** Compromiso inflamatorio estenótico en íleon terminal asociado a úlceras (SES-CD 7) (ref 33). **B.** Presencia de pseudopólipos en sigmoides.



Figura 4. Pieza quirúrgica. Compromiso extenso de íleon terminal, con fístula (pinza).

revertir el compromiso inflamatorio de la estenosis se inicia TB con infliximab 5 mg/kg asociado a azatioprina 2 mg/kg/día. Tras la inducción con tres dosis de infliximab, el paciente presenta dolor y distensión abdominal asociado a náuseas y deposiciones líquidas sin sangre. Reevaluado con enteroclis por TC se observa un compromiso inflamatorio de íleon terminal, fistulas entero-entéricas y entero-sigmoideas. En la colonoscopia se encuentra una estenosis infranqueable a nivel de íleon terminal asociado a dos úlceras planas (SES-CD 7) y la presencia de pseudopólipos y erosiones a nivel de sigmoides (Figura 3A y 3B). Después de 5 meses del inicio de terapia combinada, frente a la evolución clínica descrita, los hallazgos imagenológicos y endoscópicos y la falta de respuesta a TB, se decide realizar una resección ileocecal y sigmoidea en bloque con ileoascendo anastomosis y anastomosis colorrectal, sin complicaciones

postquirúrgicas precoces (Figura 4). Para prevenir la recurrencia de la EC se mantiene el tratamiento con azatioprina 2 mg/kg/día, evolucionando desde el punto de vista clínico de manera asintomática. Sin embargo, en el control por colonoscopia a los 6 meses, se observa la presencia de múltiples úlceras planas de hasta 3 mm cubiertas por fibrina, entre erosiones puntiformes (Clasificación de Rutgeerts i3) (Figura 5) (Tabla 1) a nivel del neo-íleon terminal. Dado alteraciones descritas en la colonoscopia se decide asociar TB (infliximab) con control endoscópico posterior a la fase de inducción, observando tres úlceras aftoideas de unos 3 mm en íleon terminal (Clasificación de Rutgeerts i1) (Tabla 1) (Figura 6). El paciente se encuentra actualmente asintomático con calprotectina fecal negativa y en tratamiento asociado con azatioprina 2 mg/kg/día e infliximab (séptima dosis).

Artículo de Revisión

Discusión

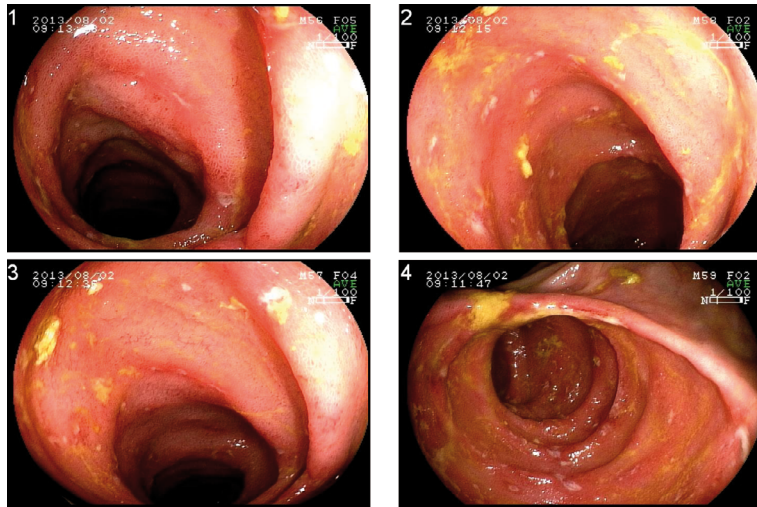


Figura 5. Colonoscopia con ileoscopia. Múltiples úlceras planas de hasta 3 mm cubiertas por fibrina, entre erosiones puntiformes en íleon terminal (Clasificación Rutgeerts i3) (ref 12).

La recurrencia puede ser definida como clínica, endoscópica, radiológica o histológica. En estudios retrospectivos, la recurrencia clínica era definida por la presencia de síntomas tales como aumento de la frecuencia intestinal, diarrea y dolor abdominal¹⁰. Sin embargo, cuando los pacientes presentan estos síntomas, es a menudo difícil determinar si están relacionados o no con la EC. Dentro del diagnóstico diferencial no relacionado con EC se debe considerar la gastroenteritis aguda, síndrome intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, enfermedad celiaca, tuberculosis intestinal, eventos adversos a fármacos, adherencias intraperitoneales o estenosis de la anastomosis. Es importante tener en cuenta que los índices clínicos Harvey-Bradshaw y *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) por sí mismos no han logrado definir la recurrencia de enfermedad. Específicamente, el CDAI, sobrediagnostica 50% de los casos identificados como recurrencia¹¹. Por otra parte, se sabe que la recurrencia endoscópica precede a la recurrencia clínica. Para evaluar la recurrencia de las lesiones de la mucosa post resección ileocecal en pacientes con EC, Rutgeerts y cols., introdujeron un sistema de evaluación endoscópica el cual ha sido establecido como *Score* de Rutgeerts¹² (Tabla 1). La colonoscopia es recomendada dentro del primer año post-cirugía con el fin de predecir el curso clínico y la necesidad de ajustar la terapia¹³. Sin embargo, otros han sugerido que ésta debiese ser realizada a los 6 meses post-cirugía, como es el caso de nuestro paciente, dado el riesgo de encontrar una recurrencia de mayor gravedad si es evaluada al año¹⁴. Un punto a considerar es la variación interindividual en la evaluación endoscópica, sugiriendo la posibilidad de un cuestionamiento al uso de este *score*¹⁵.

Estudios retrospectivos han descrito diferentes factores de riesgo, siendo los más importantes el tabaquismo, años de enfermedad, área anatómica afectada, antecedente de resección previa, fenotipo penetrante/

Tabla 1. Clasificación de Rutgeerts: *Score* de reactivación endoscópica de Enfermedad de Crohn en íleon terminal post-cirugía (ref 12)

Score	Hallazgos endoscópico a los 6 meses	Frecuencia de la recurrencia a los 5 años
i0	Sin lesiones	5%-10%
i1	< 5 lesiones aftoideas	5%-10%
i2	> 5 lesiones aftoideas con mucosa normal entre las lesiones, áreas saltadas de lesiones grandes o lesiones confinadas dentro de un cm de la anastomosis	20%-40%
i3	Ileítis aftoidea difusa con mucosa inflamada difusamente	50%-70%
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos o estenosis	90%-100%

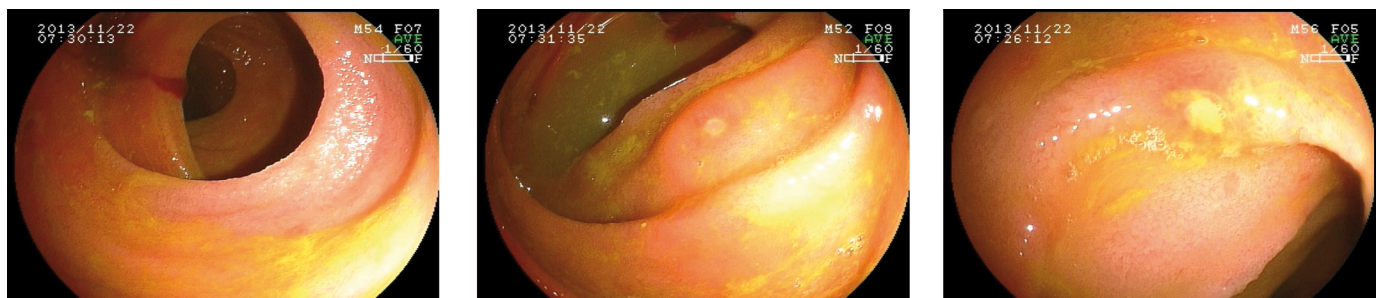


Figura 6. Colonoscopia con ileoscopia. Pequeñas úlceras aftoideas en íleon terminal (Clasificación Rutgeerts i1) (ref 12).

Tabla 2. Factores de riesgo de recurrencia de EC post-cirugía

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con la enfermedad	Factores relacionados con la cirugía
<ul style="list-style-type: none"> • Hábito tabáquico • Edad • Sexo • Antecedentes familiares de EII 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la enfermedad antes de la cirugía • Área anatómica afectada • Antecedentes de resección previa • Fenotipo al momento de la cirugía penetrante, estenosante o inflamatoria • Enfermedad perianal • Antecedentes familiares de EII edad de inicio de la enfermedad • Extensión y gravedad de la enfermedad • Esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso de los márgenes de la resección • Técnica de la anastomosis • Necesidad de transfusiones • Complicaciones perioperatorias • Plexitis mientérica en segmento resecado

Se resaltan aquellos factores que han demostrado tener un mayor impacto en el riesgo de recurrencia. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

fistulizante y enfermedad perianal (Tabla 2)¹⁶. La identificación de estos factores es fundamental para seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán de una conducta más pro-activa. Siendo el tabaco el factor de riesgo más importante y el único modificable por el paciente, es importante estimular la suspensión del hábito tabáquico. En nuestro paciente consideramos que al presentar un fenotipo estenosante-penetrante tenía más riesgo de recurrencia, por lo que mantuvimos la terapia con azatioprina, sin esperar el control endoscópico a los 6 meses.

Pacientes con EC y curación de la mucosa presentan un mejor pronóstico con menor número de cirugías, recaídas y complicaciones. Por lo tanto, parece razonable monitorizar la enfermedad de acuerdo a la actividad endoscópica. Sin embargo, la repetición periódica de colonoscopias implica riesgos y costos para el paciente, por lo que la utilidad de la calprotectina fecal como biomarcador confiable y no invasivo de actividad es de gran interés. Existen escasos datos sobre el valor de calprotectina fecal como marcador de recurrencia endoscópica de EC post-cirugía. Recientemente, Lobanton y cols., han señalado que calprotectina fecal medida por técnicas diferentes, es más efectiva para determinar recurrencia endoscópica post-cirugía que marcadores clínicos y serológicos¹⁷. En nuestro paciente, calprotectina fecal ha sido utilizada para evaluar actividad inflamatoria post-cirugía. Por otra parte, técnicas no invasivas como endoscopia por cápsula, ecotomografía abdominal y enteroclis por TC abdomen-pelvis o RM abdomen-pelvis han mostrado resultados promisorios en el estudio de la recurrencia post-cirugía en la EC determinando incluso su gravedad^{18,19}.

La estrategia terapéutica para prevenir la recu-

rrencia post-quirúrgica en la EC ha sido ampliamente recomendada, proponiéndose diferentes opciones farmacológicas. Aunque la curación de la mucosa es el objetivo final del tratamiento, hay que considerar la exposición a eventos adversos y calidad de vida, sobre todo cuando no hay evidencias clínicas o endoscópicas de enfermedad. Una activa participación del paciente y familiares parece ser necesaria para tomar la mejor opción terapéutica. Estudios han demostrado el escaso rol que cumple la mesalazina en la prevención de la recurrencia endoscópica precoz¹⁴, esto no debe parecer extraño si consideramos el modesto beneficio que posee esta estrategia terapéutica en la EC fenotipo inflamatorio. Tampoco ha demostrado ser efectiva al asociarla con azatioprina²⁰. En pacientes de bajo riesgo (primera cirugía, fenotipo inflamatorio o estenosante), el uso de antibióticos nitroimidazólicos (metronidazol/ornidazol) por 3 meses (si es tolerado y no se presentan eventos adversos) ha sido sugerido en algunos estudios²¹. A pesar de su uso en este grupo de pacientes, la eficacia de azatioprina en prevenir la recurrencia post-cirugía no está aún aclarada²². Recientemente Riss y cols., en un estudio retrospectivo concluyeron que el uso de azatioprina/6-MP por un período mayor de tres meses disminuyó la probabilidad de recurrencia post-quirúrgica²³. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por otros²⁴. Esta discordancia no debe llamar la atención si consideramos que estudios recientes han puesto en duda el papel de azatioprina/6-MP en el manejo de la EC, específicamente en aquellos con diagnóstico reciente, situación que uno puede extrapolar a la de un paciente con EC recientemente operado²⁵. En relación a budesonida, esteroide utilizado en crisis leve a moderada con compromiso inflamatorio de íleon terminal-colon

Artículo de Revisión

ascendente, estudios han demostrado que la recurrencia clínica y endoscópica no difiere de la de placebo²⁶. Los probióticos tampoco han demostrado un beneficio en la prevención de recurrencia endoscópica al compararlos con placebo²⁷.

La TB anti-TNF ha demostrado ser eficaz en la prevención de la EC post-resección intestinal²². Sin embargo, es importante considerar que la mayoría de estos estudios han sido enfocados en resultados endoscópicos/clínicos hasta tres años. Recientemente, Regueiro y cols., demostraron en un estudio prospectivo abierto con un seguimiento de 5 años, que la recurrencia endoscópica post-cirugía fue menor en el grupo tratado con infliximab comparado con aquellos que recibieron placebo (9% y 85%, respectivamente)²⁸. La recurrencia endoscópica fue similar en pacientes que recibieron infliximab monoterapia o en combinación con azatioprina/6-MP. Además, estudios han confirmado que el inicio precoz de la TB post-quirúrgica conduce a una disminución de la recurrencia clínica/endoscópica y del riesgo de otra cirugía^{28,29}. Se ha sugerido comenzar la TB entre dos a cuatro semanas post cirugía^{27,28}, sin que ello implique un mayor riesgo de complicaciones²⁹. Dosis menores de infliximab (3 mg/kg) han sido señaladas para pre-

venir la recurrencia post cirugía³⁰. También ha sido demostrado que luego de la suspensión de TB existe recurrencia endoscópica precoz, confirmando la necesidad de mantener esta terapia de manera crónica³⁰. Por otra parte, adalimumab ha demostrado también ser más efectivo en disminuir el riesgo de recurrencia endoscópica al compararlo con azatioprina y mesalazina (6,3% vs 64,7% y 83%, respectivamente)³¹. Sin embargo, Armuzzi y cols., no obtuvieron diferencias significativas al comparar TB y azatioprina con respecto a la recurrencia clínica y endoscópica, situación que se puede explicar por el pequeño número de pacientes incluidos en ambos grupos³².

En conclusión, el éxito de la prevención de la recurrencia resulta ser el foco de la terapia de la EII en el paciente post-quirúrgico. Aunque la TB anti-TNF ha probado ser efectiva en el manejo de los pacientes con EC, su utilización en todos los pacientes tendría importantes implicancias económicas. La adecuada estratificación según riesgo de recurrencia y la capacidad de predecir quiénes tendrán un curso más desfavorable, permitirá crear un algoritmo más costo-efectivo en el manejo post-quirúrgico. Un posible algoritmo en base a los factores de riesgo de los pacientes se muestra en la Figura 7.

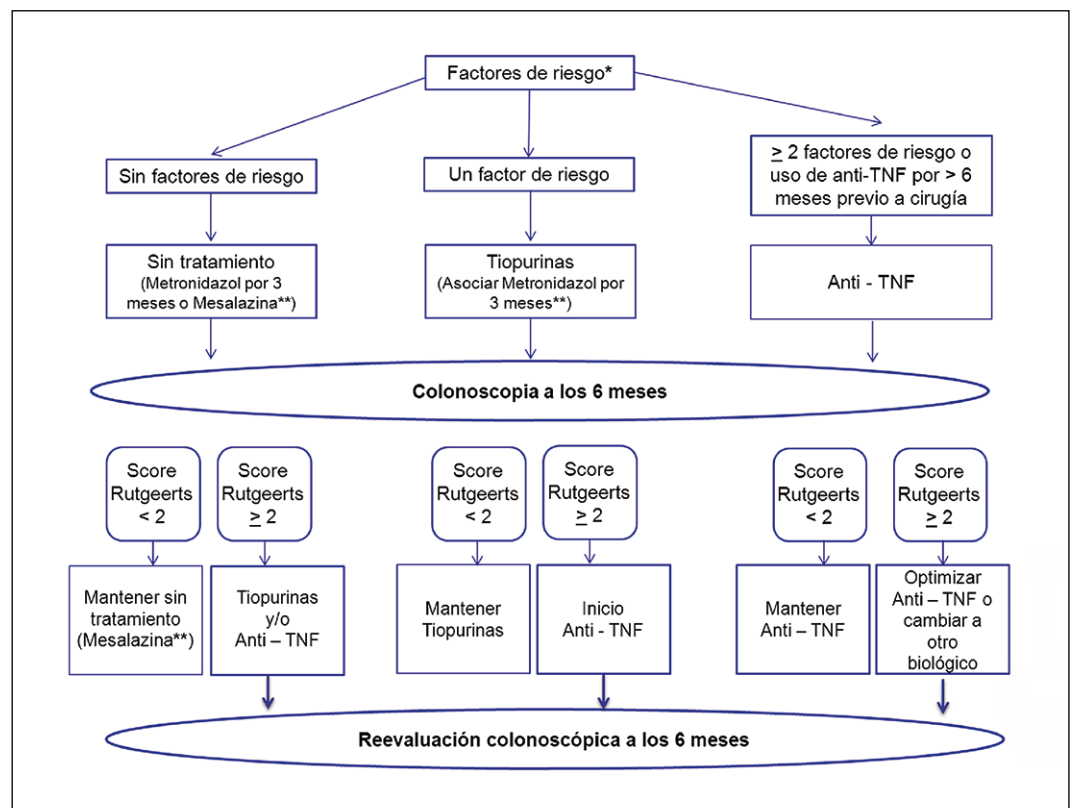


Figura 7. Algoritmo de manejo para prevenir la recurrencia de la Enfermedad de Crohn post-cirugía. *Factores de riesgo con mayor impacto en el riesgo de recurrencia (hábito tabáquico, fenotipo penetrante, enfermedad perianal, antecedente de resección previa y enfermedad de intestino delgado extenso). El hábito tabáquico debe ser suspendido en todos los pacientes. **Utilidad no completamente demostrada en la literatura.

Resumen

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica progresiva que puede manifestarse por estenosis, fístulas y abscesos. Es en este grupo de pacientes donde la cirugía juega un papel fundamental como estrategia terapéutica. Sin embargo, uno de los temas a considerar es que la resección de las lesiones no significa un tratamiento definitivo, y la recurrencia endoscópica y clínica puede ser observada en 72-93% y 20-30%, respectivamente, al año de la cirugía. Por otra parte, aproximadamente 50% de los pacientes necesitarán una nueva operación luego de 10-20 años de la primera cirugía. Aunque la colonoscopia sigue siendo el *gold standard* para evaluar la recurrencia endoscópica post-quirúrgica, otras técnicas no invasivas como la endoscopia por cápsula, estudios de imágenes [ecotomografía abdominal, enteroclinis por tomo-

grafía computada (TC) abdomen-pelvis, enteroclinis por resonancia magnética (RM) abdomen-pelvis] y biomarcadores como calprotectina fecal pueden ser utilizadas para evaluar a este grupo de pacientes. Para prevenir la recurrencia post-quirúrgica varias estrategias han sido sugeridas, tales como el uso de mesalazina, antibióticos nitroimidazólicos (metronidazol y ornidazol), inmunomoduladores (IMM; azatioprina/6-mercaptopurina y metotrexato) y terapia biológica (TB) anti-TNF (infliximab y adalimumab). El evaluar el riesgo de recurrencia según factores de riesgo permitirá un uso racional de estas estrategias terapéuticas, considerando su disponibilidad, costos y beneficios. El objetivo de este artículo es entregar, a través de un caso clínico, la información que permita un manejo adecuado de los pacientes con EC post-cirugía.

Palabras clave: Recurrencia; enfermedad de Crohn; cirugía.

Referencias

- van Overstraeten ABD, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3828-32.
- Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014; 63: 1607-16.
- Dey N, Soergel DAW, Repo S, Brenner SE. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 131.
- Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C, Achkar JP. Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 553-62.
- Olaison G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33: 331-5.
- Peyrin-Biroulet L, Lostus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-97.
- Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1744-53.
- Burke JP, Doherty GA, O'Connell PR. A survey of current practices used to maintain surgically induced remission following intestinal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1073-9.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
- Li Y, Zhu W, Zuo L, Zhang W, Ging J, Gu L, et al. Frequency and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after intestinal resection in the Chinese population. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1539-47.
- 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.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-63.
- van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations: *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.
- Orlando A, Mocciano F, Renna S, Scimeca D, Rispo A, Scribano ML, et al. Early post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients: Data from an Italian Group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) study on a large prospective multicenter cohort. *J Crohns Colitis* 2014 [Publicación electrónica en avance].
- Smedh K, Olaison G, Jönsson KA, Johansson KE, Skullman S, Hallböök O. Interobserver variation of colonoileoscopic findings in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 81-6.
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 625-33.
- Lobanton T, López-Garcías A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative

Artículo de Revisión

- recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e641-51.
- 18.- Kono T, Hida N, Nogami K, Iimuro M, Ohda Y, Yokoyama Y, et al. Prospective postsurgical capsule endoscopy in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 6: 88-98.
 - 19.- Cammarota T, Ribaldone D, Resegotti A, Repici A, Danese S, Fiorino G, et al. Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 552-5.
 - 20.- 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.
 - 21.- 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: 1617-21.
 - 22.- Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Arnott ID, Satsangi J. Systematic review: the use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance-progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1253-65.
 - 23.- Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, et al. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 365-71.
 - 24.- Ardizzone S, Maconi G, Samoietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalazine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-40.
 - 25.- Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-74.
 - 26.- Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Lofberg R, Malchow H, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999; 116: 294-300.
 - 27.- Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, et al. Failure of symbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 385-9.
 - 28.- Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with Infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 [Publicación electrónica en avance].
 - 29.- Araki T, Uchida K, Okita Y, Fujikawa H, Inoue M, Ohi M, et al. The 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: 291-6.
 - 30.- 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: 591-9.
 - 31.- Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, 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: 1731-42.
 - 32.- 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: e623-9.
 - 33.- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 55-12.