

Tratamiento quirúrgico de primera línea en Enfermedad de Crohn, ¿Cuándo y en quiénes?

Alex Fabián Arenas^{1,2*}

¹Unidad de Gastroenterología. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago de Chile.

²Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Gastroenterología, Santiago, Chile.

Abstract

Crohn's disease (CD) frequently requires surgery due to complications. Although traditionally reserved for complicated cases, primarily ileocecal early intestinal resection is gaining interest as an initial treatment. Studies suggest that early intestinal resection reduces relapses and the need for biological therapy compared to initial medical treatment. However, more research is needed to evaluate its long-term impact in real-world clinical practice.

Key words: Crohn diseases, surgery, primary ileocecal resection.

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) frecuentemente requiere cirugía debido a complicaciones. Aunque tradicionalmente se reserva para casos complicados, la resección intestinal temprana (RIT) a nivel ileocecal está ganando interés como tratamiento inicial. Estudios sugieren que la RIT reduce recaídas y la necesidad de terapia biológica comparado con el tratamiento médico inicial. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluar su impacto a largo plazo en la práctica clínica real.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, cirugía, resección primaria ileocecal.

La enfermedad de Crohn (EC) es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo la localización ileocecal también conocida como enfermedad L1) la más común. Al menos un tercio de los pacientes presenta enfermedad ileocecal aislada. Aunque la EC puede tener un curso clínico variable, a menudo progresa hacia complicaciones estenosantes y penetrantes, lo que incrementa la necesidad de intervenciones quirúrgicas y afecta significativamente la calidad de vida (QoL) de los pacientes. La resección quirúrgica se vuelve casi inevitable a lo largo del curso de la enfermedad,

con una probabilidad del 20-40% durante el primer año y del 30-70% a los diez años del diagnóstico. Después de 15 años, la probabilidad de cirugía asciende al 70-90%^[1]. Sin embargo, la cirugía no es curativa y la recurrencia postoperatoria sigue un patrón predecible: un año después de la resección, casi el 70% de los pacientes presentan nuevas lesiones en el íleon neoterminal (recurrencia endoscópica) y después de cinco años, entre el 20-60% desarrollarán síntomas (recurrencia clínica). Además, entre el 15-50% necesitarán una nueva resección intestinal debido a complicaciones o enfermedad refractaria (recurrencia quirúrgica)^[2].

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 15 de junio de 2024; Aceptado: 30 de junio de 2024

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024002-13>

Correspondencia a:
 Alex Fabián Arenas
aarenas@alemana.cl

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
 licencia internacional
 Creative Commons



En cuanto a las estrategias terapéuticas, el tratamiento temprano y eficaz de la EC es crucial para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo. Las mejoras en la terapia médica inicial (TMI), especialmente el uso de inmunosupresores, han favorecido un enfoque conservador en el manejo de la EC. La terapia con anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) es fundamental para el tratamiento de la EC moderada a grave^[3,4]. Actualmente, se prefiere un enfoque agresivo “*top down*” con terapia biológica como primera línea, logrando mejores tasas de remisión y menor uso de esteroides, aunque asociado con pérdida de respuesta, eventos adversos y altos costos^[5].

Aunque el tratamiento quirúrgico se recomienda tradicionalmente en casos de EC complicada (estenosis-fístulas) o para pacientes refractarios a terapia médica, el interés en la resección intestinal temprana (RIT) ha aumentado^[6,7]. Desde 1970, algunos autores han defendido la cirugía precoz como el abordaje de elección en la EC^[8]. En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) *Laparoscopic Ileocolic Resection Versus Infliximab Treatment of Recurrent Distal Ileitis in Crohn's Disease (LIR!C)*, la mejoría en la calidad de vida con la resección ileocecal fue comparable a la del infliximab al año de seguimiento como tratamiento de primera línea para pacientes con EC ileocecal limitada y no estenosante^[9]. Un análisis retrospectivo de a largo plazo (mediana de 5 años) demostró que los individuos en el grupo de resección ileocecal no requirieron nueva cirugía ni tratamiento médico, a diferencia del grupo anti-TNF, donde el 48% necesitó cirugía y el resto continuó con terapia biológica^[10]. Además, un análisis separado sobre economía de la salud mostró que los pacientes del grupo quirúrgico del ensayo LIR!C incurrieron en menores costos sanitarios directos y experimentaron más años de vida ajustados por calidad en comparación con el grupo de infliximab^[11].

Un meta-análisis de Ryan ÉJ et al., que incluyó 7 estudios con 1.863 pacientes con EC ileocolónica, sugirió que la RIT podría estar asociada con menos recaídas y menor necesidad de terapia biológica que la TMI^[2]. Otro meta-análisis reciente de Husnoo N. et al., que incluyó 8 estudios con 1.867 pacientes con EC ileocolónica, encontró una menor necesidad de tratamiento farmacológico en el grupo de RIT, con una tasa de resección intestinal a los 5 años del 7,8% en el grupo de RIT frente al 25,4% en el grupo TMI (OR = 0,32; IC95%: 0,19-0,54; $p < 0,0001$). Estos resultados fueron consistentes en el análisis del subgrupo de pacientes con EC íleon distal o ileocecal (L1)^[13]. Dentro de las limitaciones de estas revisiones sistemáticas con meta-análisis, es la heterogeneidad de sus estudios incluidos y la predominancia de estudios observacionales, donde la RIT estuvo en algunos casos condicionada a fenotipos complicados EC (estenosante-penetrante). Sólo los dos ECAs incluidos, reportaron la cirugía temprana en EC “no complicado”. A pesar de que algunos estudios incluyeron otras localizaciones de EC, dos tercios de los pacientes incluidos en el último meta-análisis tienen localización L1^[13] (Tabla 1).

Tanto las guías americanas como las europeas respaldan considerar la RIT como una alternativa a la TMI para la EC localizada, especialmente en el íleon terminal-ileocecal^[14,15]. El mecanismo por el cual una cirugía temprana conduce a una remisión más estable no está completamente aclarado, pero se sugiere que la resección eliminaría la carga de grasa mesentérica progresiva y el intestino con inflamación crónica, modificando el comportamiento de la enfermedad y previniendo el daño intestinal acumulativo. De esta forma, la RIT podría representar una estrategia “*top down*” más agresiva, logrando un mejor control de la EC al reducir o eliminar la carga inflamatoria^[16].

A pesar de esta evidencia, el impacto a largo plazo de la RIT para la EC localizada permanece en gran medida inexplorado en el mundo real. El estudio reciente de Agrawal et al., utilizando una cohorte poblacional (1.279 pacientes incluidos), comparó los resultados a largo plazo de la resección ileocecal temprana versus la terapia con anti-TNF. Los autores reportaron que el riesgo del “*outcome*” compuesto (hospitalización, repetición de cirugía relacionada con EC, exposición a corticoides y EC perianal) fue un 33% menor en el grupo con resección ileocecal en comparación con el uso de anti-TNF como terapia primaria. De las personas que se sometieron a resección ileocecal, aproximadamente la mitad no recibieron tratamiento a los 5 años de seguimiento^[17]. En el estudio de retrospectivo multicéntrico de Avellaneda et al (LATAM *study*), compararon resultados postoperatorios después de una resección ileocecal entre pacientes con EC luminal (estrategia RIT) versus EC complicada (estenosis-fístulas). Se incluyeron 337 pacientes operados durante 8 años, donde el grupo con EC luminal se asoció con tasas más bajas de complicaciones posoperatorias generales^[18].

En el intento de responder cuándo sería el mejor momento para una cirugía primaria en pacientes con afectación luminal (fenotipo inflamatorio) ileocecal, la mayoría de los estudios reportan una “*cirugía temprana*”, pero no es del todo fácil, ya que no existe una definición universalmente aceptada. Anteriormente, se consideraba temprana si ocurría dentro del primer año tras el diagnóstico, sin embargo importante considerar que la progresión del comportamiento de la enfermedad desde inflamación luminal hacia lesiones estenóticas o penetrantes no ocurre al mismo ritmo en todos los pacientes. Algunos presentarán complicaciones estenosantes o penetrantes tempranas que pueden requerir una intervención quirúrgica inmediata, pero no necesariamente una cirugía temprana. Por lo tanto, la indicación “*temprana*” de la cirugía no debe basarse en un determinado período de tiempo desde el diagnóstico en términos de años o meses sino más bien en el fenotipo específico. Por lo tanto, la cirugía temprana debe definirse como la resección quirúrgica realizada por enfermedad inflamatoria luminal, sin resecciones previas (no relacionadas con recurrencia postoperatoria), no complicada por estenosis fibróticas o perforación en las que la cirugía es inevitable^[19].

Tabla 1. Estudios que comparan los resultados de la resección intestinal temprana y el tratamiento médico (o cirugía tardía) para la enfermedad de Crohn ileocecal

Autor (año de publicación)	Tipo de estudio, período de seguimiento	Criterios de inclusión	Resección intestinal temprana	Terapia médica inicial o cirugía tardía	Puntos finales
Aratari (2007) ²⁰	Cohorte retrospectiva; Mediana de 147 meses (12-534)	Resección quirúrgica previa para EC ileal (EC con o sin compromiso colon)	Cirugía temprana en el momento del diagnóstico por una presentación aguda de EC (n = 83)	Cirugía tardía durante el curso de la enfermedad (n = 124)	1. Tasa de clínica recurrente 2. Necesidad de inmunosupresores, necesidad de resección quirúrgica
Latella (2009) ²¹	Cohorte retrospectiva 1980-2005; EBR: Mediana 167.8 meses (12-468), TMI: Mediana 138,0 meses (32-540)	Pacientes con una nueva diagnóstico de EC	RIT el momento del diagnóstico por una presentación aguda de EC (abdominal aguda) (n = 115)	TMI (n = 375)	1. Necesidad de la primera resección intestinal desde el diagnóstico 2. Necesidad de terapia médica
Goloivcs (2013) ²²	Cohorte retrospectiva 1977-2008; Mediana 11.4 años	Pacientes con un nuevo diagnóstico de EC	RIT dentro de 1 año del diagnóstico (n = 63)	TMI durante el primer año de diagnóstico (n = 428)	Curso de la enfermedad, exposición de drogas, necesidad de cirugía y tasas de nueva cirugía
An (2016) ²³	Cohorte retrospectiva 1995-2014; Mediana 67-97 meses	Pacientes con EC ileal o ileocecal	RIT al diagnóstico para la presentación aguda de EC, o cirugía dentro de 6 meses del diagnóstico de EC (n = 62)	TMI (n = 116) "Terapia diferida" - Subgrupo que tuvo cirugía después de 6 meses (n = 62)	Necesidad de cirugía recurrente, 2. Número y duración de hospitalizaciones, necesidad de terapia médica
Gerdin (2016) (Swedish Crohn's trial) ²⁴	ECA 1999-2007 1, 3, 5 años	Pacientes con EC ileal o ileocecal diagnosticados < 1 año antes de la inclusión y que no habían recibido ninguna terapia médica previa	Resección ileocecal abierta (n = 18)	Inducción de la remisión con infliximab y tratamiento con azatioprina o 6MP (n = 18)	Actividad EC (CDAI) a 1, 3 y 5 años. 2. Calidad de vida con SF-36 y una escala analógica visual
Ponsioen (2017) (LIRIC trial) ⁹	ECA 2008-2015; 12 meses	EC activa del íleon terminal, con al menos 3 meses de tratamiento médico inmunosupresor	Resección ileocólica laparoscópica (n = 73)	Infliximab (n = 70)	1. Puntaje QoL evaluado con SF-36. 2. días sin licencia por enfermedad, tasa de cirugía, costos de atención médica por QALY
Stevens (2020) (LIRIC retrospective follow-up of LIRIC trial) ¹⁰	Cohorte retrospectiva 2008-2015; Mediana 63,5 meses	EC activa del íleon terminal, con al menos 3 meses de tratamiento médico inmunosupresor	Resección ileocecal laparoscópica (n = 69)	Infliximab (inducción seguida de mantenimiento) (n = 74)	Necesidad de cirugía/resección recurrente o anti-TNF, duración de la primera terapia, tasa de factores que afectaron a la necesidad de una resección adicional, calidad de vida
Keim (2021) ²⁵	Cohorte retrospectiva 2006-2017; 2 años	Resección ileocecal previa debido a EC íleon terminal	Resección primaria (n = 29)	Resección siguiendo un período de TMI (n = 29)	1. Necesidad de TMI dentro de 2 años después de la cirugía 2. Tiempo entre resección primaria y resección de seguimiento
Agrawal (2023) ¹⁷	Cohorte retrospectiva 2003-2018; 5 años seguimiento	EC ileal o ileocecal	Resección ileocecal (n = 581)	TMI anti-TNF (n = 698)	El outcome primario fue la combinación de los siguientes resultados > 30 días postterapia: hospitalización relacionada con la EC, exposición a corticosteroides, cirugía mayor relacionada con la EC y EC perianal

Abreviaciones: EC, enfermedad de Crohn; RIT, resección intestinal temprana; TMI, terapia médica inicial; QALY, *quality-adjusted life year*; SF-36, SF, encuesta breve de 36 ítems; CDAI, *Crohn's disease activity index*; QoL, calidad de vida; ECA, ensayo clínico aleatorizado

Como conclusiones, existiría evidencia significativa a favor de una resección intestinal temprana en el manejo de una EC luminal (fenotipo inflamatorio) con afectación ileocecal. Esto traería un cambio de paradigma, trayendo a la cirugía temprana como una real alternativa frente al inicio de terapia biológica, ofreciendo a los pacientes un cambio en el curso de su enfermedad. Integrar esta estrategia será todo un desafío para la medicina de precisión.

Referencias

- Moum B, Ekblom A, Vatn MH, 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 Southeast Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1005-12.
- 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;25:665-72.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741-55.
- Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, et al. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology* 2021;161:47-65.
- Noor NM, Lee JC, Bond S, et al. PROFILE Study Group. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(5):415-27. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38402895; PMCID: PMC11001594.
- Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnicki A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-86.
- Bashir NS, Walters TD, Griffiths AM, et al. Cost-effectiveness and clinical outcomes of early anti-tumor necrosis factor- α intervention in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1239-50.
- Krause U. Early or late operation in the treatment of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1971;6:479-81.
- Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785-92.
- Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, et al. 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(10):900-7. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30117-528.
- de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C trial. *Gut*. 2019;68(10):1774-80. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317539.
- Ryan ÉJ, Orsi G, Boland MR, Syed AZ, et al. Meta-analysis of early bowel resection versus initial medical therapy in patient's with ileocolonic Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(3):501-12. doi: 10.1007/s00384-019-03479-9. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31915984.
- Husnoo N, Gana T, Hague AG, Khan Z, Morgan JL, Wyld L, et al. Is early bowel resection better than medical therapy for ileocolonic Crohn's disease? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2023;25(6):1090-01. doi: 10.1111/codi.16502. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36727928.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27
- Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutic strategies in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187.
- Maruyama BY, Ma C, Panaccione R, Kotze PG. Early laparoscopic ileal resection for localized ileocecal Crohn's disease: hard sell or a revolutionary new norm? *Inflamm Intest Dis*. 2022;7(1):13-20. https://doi.org/10.1159/00051595935.
- Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, et al. Early Ileocecal Resection for Crohn's Disease Is Associated With Improved Long-term Outcomes Compared With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2023;165(4):976-85.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.051. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37321356; PMCID: PMC10527197.
- SURGICAL IBD LATAM CONSORTIUM. Earlier surgery is associated to reduced postoperative morbidity in ileocaecal Crohn's disease: Results from SURGICROHN - LATAM study. *Dig Liver Dis*. 2023;55(5):589-94. doi: 10.1016/j.dld.2022.09.011. Epub 2022 Oct 28. PMID: 37113020.
- Maruyama BY, Ma C, Panaccione R, Kotze PG. Early Laparoscopic Ileal Resection for Localized Ileocecal Crohn's Disease: Hard Sell or a Revolutionary New Norm? *Inflamm Intest Dis*. 2021;7(1):13-20. doi: 10.1159/000515959. PMID: 35224013; PMCID: PMC8820134.
- Aratari A, Papi C, Leandro G, et al. Early versus late surgery for ileocaecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1303-12. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x.
- Latella G, Cocco A, Angelucci E, et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):269-76. https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.09.010.
- Golovics PA, Lakatos L, Nagy A, et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7701-10. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7701.
- An V, Cohen L, Lawrence M, et al. Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(7):492-500. https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i7.492.
- Gerdin L, Eriksson AS, Olaison G, et al. The Swedish Crohn trial: a prematurely terminated randomized controlled trial of thiopurines or open surgery for primary treatment of ileocaecal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):50-4. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv184.
- Kelm M, Anger F, Eichlinger R, et al. Early ileocecal resection is an effective therapy in isolated Crohn's disease. *J Clin Med*. 2021;10(4):1-12. https://doi.org/10.3390/jcm10040731.