

# Rol de la cirugía para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileocecal en la era de las drogas biológicas

Nicolás Avellaneda, Mariano Vaingurt, Juan Pablo Muñoz  
Nueva Proctología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en general, y de la enfermedad de Crohn en particular, se han visto revolucionados desde el descubrimiento del rol que desempeña el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en el inicio y progresión de la enfermedad.<sup>1</sup> Luego de este hallazgo, el desarrollo de drogas destinadas a bloquear su acción ha logrado modificar radicalmente la actividad de la enfermedad.<sup>2</sup> Tal es el caso del Infiximab, un anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón de subclase IgG1 con acción anti TNF- $\alpha$ .<sup>3</sup>

El objetivo primario de estas drogas es inducir la remisión de la actividad en la enfermedad y sostenerla en el tiempo, en pacientes con afectación moderada-severa que no responden a fármacos de primera línea.<sup>4</sup> Sabemos que hasta un 70 % de los enfermos con Crohn requerirán más de una intervención quirúrgica para el tratamiento de sus complicaciones (estenosis, fístula) a lo largo de su vida,<sup>5</sup> por lo que el objetivo secundario radica en reducir esta alta tasa de cirugías.

La enfermedad de Crohn (EC) se presenta con afectación de la región ileocecal hasta en 2/3 de los casos.<sup>6</sup> Cuando el patrón clínico es inflamatorio los fármacos anti-TNF representan una segunda línea de tratamiento en las siguientes situaciones:<sup>7</sup>

1. Falta de respuesta a las drogas convencionales (Corticoides, tiopurinas).
2. Resistencia a corticoides (paciente con enfermedad activa luego de dosis equivalentes a Prednisolona 1 mg/kg por 4 semanas).
3. Dependencia a corticoides (paciente incapaz de reducir una dosis de Prednisolona por debajo de 10 mg/día o Budesonida 3 mg/día luego de 3 meses de tratamiento sin recaída de su enfermedad o aquel que sufre una recaída antes de los 3 meses de haber suspendido corticoideoterapia).

Independientemente del fármaco utilizado, más de 1/3 de los pacientes con enfermedad restringida a la región ileocecal requieren tratamiento quirúrgico antes de los 5 años de haber empezado con la medicación, ya sea por resistencia al tratamiento o por complicaciones de la enfermedad (estenosis o fístulas). Estos números han cambia-

do poco con el advenimiento de los fármacos anti-TNF.<sup>8,9</sup>

Los pacientes en los que han fracasado los fármacos de primera línea o aquellos corticoideo resistentes o dependientes, y en ausencia de complicaciones asociadas (estenosis, fístulas), son candidatos tanto a biológicos como a la resección quirúrgica del segmento afectado.

Se desarrollarán los argumentos a favor y en contra de cada alternativa.

Con respecto al Infiximab, si bien tiene un alto grado de respuestas, conlleva un costo asociado significativo. Un metaanálisis del año 2011 analizó estudios que contemplaban esta variable en hospitales de Inglaterra, concluyendo que durante la fase de inducción el costo para el sistema de salud asciende a £17-92 millones por año y £140-200 millones anuales durante el mantenimiento del tratamiento.<sup>10</sup>

Por otro lado, su uso crónico para sostener la remisión de la enfermedad tiene un impacto para el paciente. Existe un aumento de la tasa de infecciones graves, así como la incidencia tumores en piel y trastornos linfoproliferativos.<sup>11</sup> Otras complicaciones graves que se han registrado (aunque en menor medida) son accidentes cerebro vasculares y embolias pulmonares.<sup>12</sup>

El uso sostenido de Infiximab se relaciona con pérdida de la efectividad a largo plazo, requiriendo aumento de dosis y/o acortamiento de intervalos entre infusiones. Según una revisión publicada en el American Journal of Gastroenterology, esta disminución en la efectividad se da a razón de 13 % por paciente por año.<sup>13</sup>

Cabe destacar, que el tratamiento con biológicos debe administrarse a intervalos regulares, lo cual implica un traslado a unidades hospitalarias y un correcto monitoreo y seguimiento a largo plazo. Jones et al. han estudiado el impacto directo en la calidad de vida y el estado mental de los pacientes, haciendo hincapié en aquellos que residen lejos de sus centros de salud.<sup>14</sup>

Por el contrario, los resultados de la cirugía electiva para pacientes con enfermedad de Crohn ileocecal han demostrado ser satisfactorios. Realizados por un equipo experimentado y por vía laparoscópica, se registra un alto grado de bienestar por parte de los enfermos y una mejora significativa de la calidad de vida sostenida en el tiempo, con una morbilidad baja y un rápido retorno a las actividades habituales.<sup>15-17</sup> Hasta un 50 % de estos pacientes han

*Nicolas Avellaneda*

*n.avellaneda86@gmail.com*

*Recibido: julio de 2020. Aceptado: septiembre de 2020*

demostrado permanecer asintomáticos y sin tratamiento hasta por 7 años después de la cirugía.<sup>18</sup>

El ensayo "LIRIC", el cual involucra 29 hospitales de Holanda y el Reino Unido, incluyó pacientes con EC ileocecal con patrón clínico inflamatorio y extensión en íleon no mayor a 40 cm. Se randomizaron los enfermos con fracaso a la primera línea de tratamiento en 2 brazos, uno recibió Infliximab y el otro cirugía (resección ileocecal laparoscópica).<sup>19</sup> Estudiaron como variable de resultado la calidad de vida de los pacientes usando 2 cuestionarios (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire y Short Form-36) y la morbilidad de ambos tratamientos. La conclusión fue que ambas alternativas válidas, no habiendo diferencias significativas para ninguno de los 2 grupos. En una segunda etapa, se estudiaron los costos asociados al tratamiento y el resultado arrojó una diferencia promedio de €8931 en gastos del sistema de salud a favor de los pacientes sometidos a cirugía durante el primer año.<sup>20</sup>

Nuestro grupo ha evaluado la calidad de vida de pacientes antes y después de ser sometidos a resección ileocecal laparoscópica basándonos en los mismos cuestionarios, contestados por los pacientes antes y 4 meses después de la cirugía. En un período de 30 meses, 20 pacientes fue-

ron resecados a causa de complicaciones de su enfermedad (estenosis o fístula) y ante el fracaso de tratamiento médico de segunda línea. Cabe destacar que un importante número de pacientes fue intervenido con un status subóptimo debido a prolongados tratamientos conservadores. Como resultado, ambos cuestionarios reflejaron una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida, con una baja morbilidad y un alto índice de satisfacción (trabajo en etapa de revisión).

En nuestra opinión, la enfermedad de Crohn ileocecal no complicada genera un contexto propicio para el tratamiento quirúrgico electivo, independientemente del advenimiento de los fármacos anti-TNF o como alternativa a los mismos. Consideramos que una resección quirúrgica temprana puede ofrecer excelentes resultados, evitando el deterioro del paciente que fracasa a distintas alternativas médicas y por consiguiente es operado tardíamente, mejorando los resultados y reduciendo los costos para el sistema de salud.

Por otro lado, creemos importante el rol de los fármacos anti-TNF en el postoperatorio con el objetivo de reducir el número de recidivas.

## REFERENCIAS

1. Van Deventer SJH. Tumor necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-48.
2. Brynskov J, Nielsen OH, Ahnfelt-Ronne I, Bendtzen K. Cytokines (immunoinflammatory hormones) and their natural regulation in inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis): a review. *Dig Dis* 1994;12:290-304.
3. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
4. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
5. Michelassi, F, Balestracci, T, Chappell, R, Block, GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-38.
6. Thoreson R, Cullen J. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: An overview. *Surg Clin North Am* 2007;87:575-85.
7. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*;2017:3-25.
8. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011;60:1178-81.
9. Burke J, Velupillai Y, O'Connell PR, Coffey JC. National trends in intestinal resection for Crohn's disease in the post-biologic era. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:1401-06.
10. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15:1-252.
11. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:493-501.
12. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW Jr, et al. Infliximab for Crohn's disease: more than 13 years of real-world experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:490-501.
13. Gisbert J, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: 2009; 104(3):760-7.
14. Jones J, Nguyen GC, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Kaplan GG, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Quality of Life. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2 (Suppl 1):S42-S8.
15. Thirlby RC, Sobrino MA, Randall JB. The long-term benefit of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 2001;136:521-27.
16. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Effect of intestinal resection on quality of life in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:452-62.
17. Nordgren SR, Fasth SB, Öresland TO, Hultén LA. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1122-28.
18. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland J, O'Donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1369-73.
19. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomized controlled, open-label, multicenter trial. *Lancet* 2017; 2:785-92.
20. de Groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, van Dongen H, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIRIC Trial. *Gut* 2019; 68:1774-80.