UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores predisponentes de morbilidad postoperatoria a corto plazo en pacientes intervenidos de cirugía intestinal por enfermedad de Crohn

Dª Blanca del Val Oliver

2024

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Factores predisponentes de morbilidad postoperatoria a corto plazo en pacientes intervenidos de cirugía abdominal por enfermedad de Crohn

Autora: Blanca del Val Oliver

Tutor: D. José Antonio Pons Miñano

Directores: D. Francisco Miguel González Valverde y

D. Enrique Bernal Morell

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR
Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Blanca del Val Oliver

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

"Factores predisponentes de morbilidad postoperatoria a corto plazo en pacientes intervenidos de cirugía intestinal por enfermedad de Crohn"

y dirigida por,

D./Dña. Francisco Miguel González Valverde (director)

D./Dña. Enrique Bernal Morell (director)

D./Dña. José Antonio Pons Miñano (tutor)

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 25 de septiembre de 2024

DEL VAL OLIVER BLANCA - [redacted]

Firmado digitalmente por DEL VAL OLIVER BLANCA - [redacted]
Fecha: 2024.09.25 19:41:33 +02'00'

Fdo.: Blanca del Val Oliver

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, los Dres. Miguel González Valverde y Enrique Bernal Morell, y a mi tutor, el Dr. José Antonio Pons Miñano, por su tiempo, sus consejos y su apoyo para completar este proyecto.

A los Digestivos y Cirujanos de los hospitales Reina Sofía, Rafael Méndez y Morales Meseguer. Por ser unos grandes profesionales que mejoran cada día la vida de los pacientes de Crohn. Me siento afortunada de aprender y crecer con vosotros.

A mis padres, ambos igual de "culpables" de haberme convertido en la persona que soy. Me conformo con que se sientan la mitad de orgullosos de mí que lo que yo me siento de ellos.

A mis tías, Albina y Flor, que sufrieron conmigo el proceso de convertirme en médico. Allá donde estén espero que sigan queriendo y apoyando a su "doztora", que ahora al fin lo será de verdad.

RESUMEN

OBJETIVOS

- Identificar aquellos factores de riesgo que se asocian a una mayor predisposición a desarrollar complicaciones postquirúrgicas a corto plazo en pacientes con EC en nuestro entorno, y cuantificar la magnitud de dicha asociación.
- Analizar las características de los pacientes de la serie intervenida por EC en nuestro entorno.
- Desarrollar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias a corto plazo.
- Comparar el riesgo de complicaciones en función de:
  - Las comorbilidades previas, los hábitos y los factores dependientes del paciente.
  - El tratamiento médico recibido previo a la cirugía y de la localización o comportamiento de la enfermedad.
  - El tratamiento quirúrgico.
- Calcular el tiempo de supervivencia global de los pacientes intervenidos por EC, y comparar la tasa de supervivencia entre los intervenidos de forma urgente frente a electiva.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes con EC sometidos a cirugía abdominal por su EII entre los años 2014 y 2022 (ambos inclusive) en 3 hospitales de la Región de Murcia.

Se evaluaron las condiciones clínicas previas, los tratamientos recibidos en los últimos 30 días y el desarrollo de complicaciones en los 30 días posteriores a la intervención.

Para el análisis estadístico descriptivo se emplearon:

- Para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas.
- Para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

La regresión logística univariante y multivariante se realizó para determinar el posible efecto de las distintas variables en el desarrollo de una complicación, así como en los distintos tipos de complicaciones más prevalentes.

El análisis de supervivencia global se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar la supervivencia entre pacientes intervenidos de forma urgente o electiva se realizó la prueba Long Rank.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Los factores de riesgo asociados a una mayor predisposición a desarrollar complicaciones postquirúrgicas a corto plazo en pacientes con EC en nuestro entorno fueron la afectación del tracto digestivo superior y los ingresos hospitalarios en los 3 meses previos.
- Las características de los pacientes nuestra serie son similares a las recogidas en la bibliografía para esta enfermedad.
- Las variables identificadas como factores de riesgo en el análisis univariante no han resultado lo suficientemente potentes para permitir desarrollar un modelo predictivo mediante regresión logística multivariante.
- En cuanto a los factores dependientes del paciente concluimos que:
  - Los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron más riesgo de presentar infecciones postquirúrgicas
  - Los pacientes que precisaron suplementación enteral presentaron más riesgo de dehiscencia que aquellos sin suplementación.
  - El tabaco se mostró como factor protector de hemorragia en el postoperatorio.
- En lo referente al tratamiento médico recibido y las características de la enfermedad.
  - Los corticoides sistémicos a dosis elevadas supusieron un riesgo significativo para la aparición de complicaciones postquirúrgicas, en especial a las infecciones.
  - Los tratamientos biológicos no influyeron en este sentido.
  - Los pacientes con afectación del tracto digestivo superior tuvieron más riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente de íleo paralítico, mientras que los pacientes con afectación colónica tuvieron mayor riesgo de hemorragia.
- En relación con el riesgo de complicación en función del tratamiento quirúrgico:
  - Los pacientes con una resección de ID presentaron más riesgo de hemorragia que aquellos con resección ileocecal.
  - Los pacientes transfundidos presentaron mayor riesgo de hemorragia en el periodo postoperatorio.
  - El tipo de anastomosis, el abordaje o la afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos no influyeron en la evolución del postoperatorio inmediato.

La supervivencia global de los pacientes intervenidos por EC en nuestra serie fue del 96,4%. La supervivencia fue inferior en aquellos intervenidos de urgencia.

ABSTRACT

OBJECTIVES

- To identify those risk factors associated with a greater predisposition to develop short-term postoperative complications in patients with CD in our environment, and to quantify the magnitude of this association.
- To analyze the characteristics of the patients in the series operated on for CD in our environment.
- To develop and validate a predictive model to estimate the risk of developing short-term postoperative complications.
- To compare the risk of complications based on:
  - Previous comorbidities, habits and factors dependent on the patient.
  - Medical treatment received prior to surgery and the location or disease behavior.
  - Surgical treatment.
- To calculate the overall survival time of patients operated on for CD, and to compare the survival rate between those operated on urgently versus electively.

METHODOLOGY

Retrospective, observational study of patients with CD who underwent abdominal surgery for their IBD between 2014 and 2022 (both inclusive) in 3 hospitals in the Region of Murcia.

Previous clinical conditions, treatments received in the last 30 days and the development of complications in the 30 days following the intervention were evaluated.

For the descriptive statistical analysis, the following were used:

- Absolute and relative frequencies for qualitative variables
- Minimum, maximum, mean and standard deviation values for quantitative variables.

Univariate and multivariate logistic regression was performed to determine the possible effect of the different variables on the development of a complication, as well as on the different types of most prevalent complications.

The overall survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. Long Rank test was performed to compare survival between patients undergoing urgent or elective surgery.

RESULTS AND CONCLUSIONS

- The risk factors associated with a greater predisposition to develop short-term postoperative complications in patients with CD in our setting were upper digestive tract involvement and hospital admissions in the previous 3 months.
- The characteristics of the patients in our series are similar to those reported in other literature about this disease.
- The variables identified as risk factors in the univariate analysis were not sufficiently robust to allow for the development of a predictive model using multivariate logistic regression.
- Regarding the patient-dependent factors, we concluded that:
  - Patients with hypoalbuminemia had a higher risk of postoperative infections.
  - Patients who required enteral supplementation had a higher risk of dehiscence than those without supplementation.
  - Tobacco was shown to be a protective factor against postoperative bleeding.
- Regarding the medical treatment received and the characteristics of the disease:
  - High-dose systemic corticosteroids posed a significant risk for the appearance of postoperative complications, especially infections.
  - Biological treatments did not influence this.
  - Patients with upper digestive tract involvement had a higher risk of postoperative complications, especially paralytic ileus, while patients with colonic involvement had a higher risk of bleeding.
- Regarding the risk of complications based on surgical treatment:
  - Patients with an ID resection had a higher risk of bleeding than those with ileocecal resection.
  - Transfused patients had a higher risk of bleeding in the postoperative period.
  - The type of anastomosis, the approach or the inflammatory involvement of the surgical margins did not influence the evolution of the immediate postoperative period.
- The overall survival of patients operated on for CD in our series was 96.4%. Survival was lower in those operated on urgently.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 7

RESUMEN 11

OBJETIVOS 13

METODOLOGÍA 13

RESULTADOS y CONCLUSIONES 14

ABSTRACT 15

OBJECTIVES 17

METHODOLOGY 17

RESULTS AND CONCLUSIONS 18

íNDICE 19

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS 31

Índice de tablas 33

Índice de figuras 35

ABREVIATURAS 37

1. INTRODUCCIÓN 41

1.1. DEFINICIONES 44

1.1.1. Enfermedad activa: Brote y Gravedad 44

1.1.2. Respuesta y remisión 44

1.1.3. Curación mucosa e histológica 45

1.1.4. Recidiva y recurrencia 45

1.1.5. Corticodependencia y corticorrefractariedad 46

1.1.6. EC localizada o extensa 46

1.2. CLASIFICACIÓN 46

1.3. EPIDEMIOLOGÍA 48

1.4. ETIOPATOGENIA Y FACTORES RIESGO 49

1.4.1. Factores genéticos e inmunológicos 50

1.4.2. Factores ambientales 50

1.4.2.1. Microbiota 50

1.4.2.2. Dieta 51

1.4.2.3. Lactancia materna 51
1.4.2.4. Tabaco 51
1.4.2.5. Apendicectomía 52
1.5. DIAGNÓSTICO 52
1.5.1. Manifestaciones clínicas 52
1.5.1.1. Diarrea crónica 52
1.5.1.2. Dolor abdominal 52
1.5.1.3. Pérdida de peso 53
1.5.1.4. Fiebre 53
1.5.1.5. Rectorragia 53
1.5.1.6. Enfermedad perianal 53
1.5.1.7. Manifestaciones extraintestinales 54
1.5.1.8. Anemia 54
1.5.1.9. Síntomas crónicos inespecíficos 54
1.5.2. Endoscopia 54
1.5.2.1. Ileocolonoscopia 54
1.5.2.2. Video – cápsula endoscópica 56
1.5.2.3. Enteroscopia 56
1.5.2.4. Gastroscopia 56
1.5.2.5. Endoscopia tras la cirugía 56
1.5.2.6. Seguimiento de displasia 57
1.5.3. Histología 57
1.5.3.1. Procesamiento de las muestras[1] 57
1.5.3.2. Características diagnósticas 58
1.5.3.2.1. Características microscópicas 58
1.5.3.2.2. Número de características requerido para el diagnóstico 58
1.5.3.3. Histología y actividad de la enfermedad 58
1.5.4. Radiología 59
1.5.4.1. Entero-TC 59
1.5.4.2. Entero-RM 60
1.5.4.2.1. EC inflamatoria 60
1.5.4.2.2. EC estenosante 60
1.5.4.2.3. EC penetrante 60
1.5.4.2.4. EC quiescente 60
1.5.4.3. Ecografía abdominal e intestinal 61
1.5.5. Biomarcadores 61

1.5.5.1. Marcadores serológicos 61
1.5.5.1.1. Proteína C reactiva 61
1.5.5.1.2. Velocidad de sedimentación globular 62
1.5.5.1.3. Otros marcadores serológicos 62
1.5.5.2. Marcadores inmunológicos 62
1.5.5.3. Marcadores fecales 63
1.5.5.3.1. Calprotectina fecal 63
1.5.5.3.2. Lactoferrina fecal 63
1.5.5.4. Marcadores futuros de nueva generación 64
1.6. TRATAMIENTO MÉDICO 64
1.6.1. Consideraciones generales 64
1.6.2. Fármacos en la enfermedad de Crohn 65
1.6.2.1. Corticoides 65
1.6.2.1.1. Budesonida 67
1.6.2.1.2. Corticoides sistémicos 67
1.6.2.2. Inmunosupresores 68
1.6.2.2.1. Tiopurinas 68
1.6.2.2.2. Metotrexato 70
1.6.2.3. Anticuerpos monoclonales 71
1.6.2.3.1. Anti-TNF 71
1.6.2.3.1.1. Infliximab (IFX) 72
1.6.2.3.1.2. Adalimumab (ADA) 72
1.6.2.3.1.3. Certolizumab (CTZ) 72
1.6.2.3.1.4. Biosimilares 72
1.6.2.3.2. Moléculas de adhesión: Vedolizumab 74
1.6.2.3.3. Inhibidores de interleuquinas 75
1.6.2.3.3.1. Ustekinumab 76
1.6.2.3.3.2. Risankizumab 77
1.6.2.4. Moléculas pequeñas 77
1.6.2.4.1. “JAK – inhib” 77
1.6.2.4.1.1. Upadacitinib 78
1.6.2.5. Tratamientos complementarios 79
1.6.2.5.1. Hierro, vitamina B12, ácido fólico 79
1.6.2.5.2. Calcio y vitamina D 80
1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 80
1.7.1. Consideraciones generales 80

1.7.1.1. Optimización preoperatoria 81
1.7.2. Indicaciones quirúrgicas 82
1.7.2.1. Fracaso del tratamiento médico 83
1.7.2.2. Prevención o tratamiento del cáncer 83
1.7.2.3. Complicaciones debidas a la EC 83
1.7.2.3.1. Obstrucción intestinal 83
1.7.2.3.2. Sepsis – absceso intraabdominal 84
1.7.2.3.3. Fístulas 85
1.7.2.3.4. Perforación libre 85
1.7.2.3.5. Hemorragia masiva 85
1.7.2.3.6. Uropatía obstructiva 85
1.7.2.3.7. Megacolon tóxico 85
1.7.3. Técnicas quirúrgicas 85
1.7.3.1. Estricturoplastia 86
1.7.3.2. Bypass intestinal 86
1.7.3.3. Resección yeyunal o ileal 87
1.7.3.4. Resección ileocecal 87
1.7.3.5. Resección segmentaria de colon 87
1.7.3.6. Colectomía total o subtotal 88
1.7.3.7. Anastomosis 88
1.7.3.7.1. Anastomosis clásicas 88
1.7.3.7.1.1. Mecánicas vs manuales 88
1.7.3.7.1.2. Termino-terminal vs Latero-lateral 89
1.7.3.7.2. Anastomosis de Kono-S 89
1.7.3.7.2.1. El papel del mesenterio 89
1.7.3.7.2.2. Comparación con técnicas clásicas. 90
1.7.3.8. Estomas 90
1.8. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA ACTIVIDAD Y LOCALIZACIÓN 91
1.8.1. Inducción de la remisión 92
1.8.1.1. Enfermedad leve - moderada 92
1.8.1.2. Enfermedad moderada - grave 92
1.8.2. Mantenimiento de la remisión 93
1.8.3. Aspectos a considerar para establecer la estrategia terapéutica 93
1.8.3.1. Factores predictivos de mal pronóstico 93
1.8.3.2. Monitorización estrecha (“tigh control”) 94
1.9. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA ABDOMINAL 94

1.9.1. Tipos de complicaciones 95
1.9.1.1. Fiebre 95
1.9.1.2. Infección de la herida quirúrgica 95
1.9.1.3. Absceso intraabdominal 95
1.9.1.4. Dehiscencia anastomótica 96
1.9.1.4.1. Tratamiento conservador 96
1.9.1.4.2. Tratamiento quirúrgico 96
1.9.1.5. Hemorragia 97
1.9.1.6. Ileo postoperatorio 97
1.9.1.7. Obstrucción intestinal 97
1.9.1.8. Evisceración 98
1.9.1.9. Lesiones de las vías urinarias 98
1.9.1.10. Alteraciones de la función urinaria y sexual 98
1.9.1.11. Complicaciones respiratorias 98
1.9.1.12. Complicaciones cardiacas 99
1.9.1.13. Complicaciones tromboembólicas 99
1.9.2. Factores de riesgo quirúrgicos 99
1.9.2.1. Factores dependientes del paciente 99
1.9.2.1.1. Edad 100
1.9.2.1.2. Sobrepeso - obesidad 100
1.9.2.1.3. Edema 100
1.9.2.1.4. Malnutrición 100
1.9.2.1.5. Comorbilidades 100
1.9.2.1.6. Quimio-radioterapia e inmunosupresores 100
1.9.2.2. Factores dependientes de la enfermedad de base 101
1.9.2.2.1. Enfermedad neoplásica 101
1.9.2.2.2. Enfermedad infecciosa o inflamatoria 101
1.9.2.2.3. Traumatismo 101
1.9.2.3. Factores dependientes de la cirugía 101
1.9.2.3.1. Riesgo asociado a la anestesia 101
1.9.2.3.2. Riesgo asociado al acto quirúrgico 101
1.9.2.3.3. Grado de contaminación de la cirugía 101
1.9.3. Clasificación de la gravedad de las complicaciones postquirúrgicas 102
1.9.3.1. Clasificación de Clavien - Dindo 102
1.9.3.2. Comprehensive calculator index (CCI) 103
1.9.4. Predicción del riesgo de complicaciones 103
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 107

2.1. HIPÓTESIS 109
2.1.1. Hipótesis conceptual 109
2.1.2. Hipótesis operativas 109
2.2. OBJETIVOS 110
2.2.1. Objetivo principal 110
2.2.2. Objetivos secundarios 110
3. MATERIAL Y MÉTODO 111
3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO 113
3.2. Material 114
3.2.1. Fuentes de datos 114
3.2.2. Material para la recogida de datos y tratamiento estadístico 114
3.3. Método 114
3.3.1. Diseño del estudio 114
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión 115
3.3.2.1. Criterios de inclusión 115
3.3.2.2. Criterios de exclusión 115
3.3.3. Tipo de muestreo 115
3.3.4. Tamaño de la muestra 116
3.4. RECOGIDA DE DATOS 116
3.5. VARIABLES 117
3.5.1. Demográficas 117
3.5.2. Características clínicas 117
3.5.3. Tratamientos previos 118
3.5.4. Estado general 119
3.5.4.1. En los 6 meses previos: 119
3.5.4.2. En los 15 días previos: 119
3.5.5. Parámetros analíticos 119
3.5.6. Cirugía 120
3.5.7. Complicaciones postquirúrgicas 121
3.5.7.1. Infección 121

3.5.7.2. Dehiscencia de la anastomosis 121
3.5.7.3. Obstrucción mecánica 122
3.5.7.4. Íleo paralítico 122
3.5.7.5. Hemorragia 122
3.5.7.6. Trombosis 122
3.5.7.7. Otras complicaciones 123
3.5.7.8. Comprehensive calculator index (CCI) 123
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 123
3.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO 124
3.8. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ADMINISTRATIVOS 125
3.8.1. Buenas Prácticas Clínicas 125
3.8.2. Marco Legal 125
3.8.3. Consentimiento Informado 126
3.8.4. Aprobación del proyecto del estudio 126
3.8.5. Cronología del estudio 126
3.8.6. Confidencialidad 126
4. RESULTADOS 127
4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS 129
4.1.1. Variables demográficas 129
4.1.2. Características clínicas 131
4.1.2.1. IMC 131
4.1.2.2. Tabaquismo 132
4.1.2.3. Clasificación de Montreal 132
4.1.2.3.1. Edad al diagnóstico (A) 132
4.1.2.3.2. Localización (L) 133
4.1.2.3.3. Comportamiento (B) 133
4.1.2.4. Manifestaciones extraintestinales 133
4.1.2.5. Estado previo 133
4.1.3. Tratamientos previos 136
4.1.4. Parámetros analíticos 139
4.1.5. Cirugía 144
4.1.6. Complicaciones 147

4.2. RESULTADOS ANALÍTICOS 151
4.2.1. Análisis univariante 151
4.2.1.1. Complicación (Sí vs No) 151
4.2.1.1.1. Variables demográficas 151
4.2.1.1.2. Variables clínicas 151
4.2.1.1.3. Variables de tratamiento 153
4.2.1.1.4. Variables analíticas 154
4.2.1.1.5. Variables asociadas a la cirugía 154
4.2.1.2. Infección (Sí vs no) 156
4.2.1.2.1. Variables demográficas 156
4.2.1.2.2. Variables clínicas 156
4.2.1.2.3. Variables asociadas a tratamientos previos 157
4.2.1.2.4. Variables analíticas 159
4.2.1.2.5. Variables asociadas a la cirugía 159
4.2.1.3. Ileo (Sí vs No) 160
4.2.1.3.1. Variables demográficas 160
4.2.1.3.2. Variables clínicas 161
4.2.1.3.3. Variables asociadas a tratamientos previos 162
4.2.1.3.4. Variables analíticas 164
4.2.1.3.5. Variables asociadas a la cirugía 164
4.2.1.4. Dehiscencia (Sí vs No) 165
4.2.1.4.1. Variables demográficas 165
4.2.1.4.2. Variables clínicas 166
4.2.1.4.3. Variables asociadas a tratamientos previos 167
4.2.1.4.4. Variables analíticas 168
4.2.1.4.5. Variables asociadas a la cirugía 168
4.2.1.5. Hemorragia (Sí vs No) 170
4.2.1.5.1. Variables demográficas 170
4.2.1.5.2. Variables clínicas 170
4.2.1.5.3. Variables analíticas 172
4.2.1.5.4. Variables asociadas a tratamientos previos 172
4.2.1.5.5. Variables asociadas a la cirugía 173
4.2.2. Análisis multivariante 175
4.2.3. Análisis de supervivencia 178
5. DISCUSIÓN 179
5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS 181

5.2. VARIABLES CLÍNICAS 182
5.2.1. IMC 182
5.2.2. Tabaquismo 182
5.2.3. Clasificación de Montreal 183
5.2.4. Manifestaciones extraintestinales 184
5.2.5. Estado previo a la cirugía 184
5.3. VARIABLES ASOCIADAS A LOS TRATAMIENTOS 185
5.4. VARIABLES ANALÍTICAS 190
5.5. VARIABLES QUIRÚRGICAS 192
5.5.1. Prioridad de la cirugía 192
5.5.2. Técnica quirúrgica 193
5.5.3. Anastomosis 193
5.5.4. Abordaje 194
5.5.5. Pieza quirúrgica 194
5.6. COMPLICACIONES 195
5.7. SUPERVIVENCIA 196
6. CONCLUSIONES 197
7. BIBLIOGRAFÍA 201

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. CDAI (Crohn Disease Activity Index)[15] 45

Tabla 2. Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn[21] 46

Tabla 3. Características endoscópicas diferenciales entre EC y CU[86] 55

Tabla 4. Recurrencia postquirúrgica. Índice de Rutgeerts 57

Tabla 5. Estadificación del riesgo de ISR en pacientes con EII en tratamiento con corticoides previo a una cirugía 67

Tabla 6. Criterios diagnósticos de ferropenia en EII ..... **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 7. Comparación de técnicas anastomóticas 90

Tabla 8. Clasificación de Clavien - Dindo 102

Tabla 9. Variables usadas en la Surgical Risk Calculator[318] 104

Tabla 10. Clasificación de Montreal 117

Tabla 11. Variables demográficas 129

Tabla 12. Resumen de variables clínicas 135

Tabla 13. Tratamientos médicos y cirugías previas a la actual 138

Tabla 14. Resumen de valores medios y desviación estándar de los parámetros analíticos 143

Tabla 15. Prioridad e indicaciones de cirugía 144

Tabla 16. Variables asociadas a la intervención quirúrgica 146

Tabla 17. Tipo de infección y frecuencia. 147

Tabla 18. Descriptivo de la tipología de las complicaciones. 148

Tabla 19. Peso de las complicaciones según el CCI (Comprehensive Complication Index) 150

Tabla 20. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una complicación 151

Tabla 21. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una complicación 152

Tabla 22. Efecto de las variables de tratamiento previo en el desarrollo de una complicación 153

Tabla 23. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una complicación. 154

Tabla 24. Efecto de las variables quirúrgicas en el desarrollo de una complicación 155

Tabla 25. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una infección postquirúrgica 156

Tabla 26. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una infección postquirúrgica 156

Tabla 27. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una infección postquirúrgica 158

Tabla 28. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una infección postquirúrgica 159

Tabla 29. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una infección postquirúrgica. 159

Tabla 30. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de un íleo paralítico. 161

Tabla 31. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de un íleo paralítico 161

Tabla 32. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de un íleo paralítico. 163

Tabla 33. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de un íleo paralítico. 164

Tabla 34. Efecto de las variables quirúrgicas en el desarrollo de un íleo paralítico. 164

Tabla 35. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica. 165

Tabla 36. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica 166

Tabla 37. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica 167

Tabla 38. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica 168

Tabla 39. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica 169

Tabla 40. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica 170

Tabla 41. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica 171

Tabla 42. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica 172

Tabla 43. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica 172

Tabla 44. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica 174

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución clínica de un paciente con enfermedad de Crohn 47

Figura 2. Manejo perioperatorio del tratamiento corticoideo 67

Figura 3. Metabolismo de las tiopurinas[166] 69

Figura 4. Anti-TNF empleados en EC 73

Figura 5. Algoritmo de manejo de la pérdida de respuesta (fallo secundario) a anti-TNF según niveles y anticuerpos[182] 73

Figura 6. Proceso de migración de los linfocitos y mecanismo de acción de Vedolizumab[193] 74

Figura 7. Mecanismo de acción de Ustekinumab[206] 76

Figura 8. Mecanismo de acción de Risankizumab[206] 77

Figura 9. Técnicas quirúrgicas y anastomóticas en EC. A. Estricturoplastia de Heineke-Mikulicz. B. Estricturoplastia de Finney. C. Técnica mecánica de estricturoplastia. duodenal[246] 86

Figura 10. Gastroyeyunostomía como tratamiento de estenosis duodenal.[246] 87

Figura 11. Anastomosis de Kono-S frente a anastomosis convencionales 90

Figura 12. Histograma de edad al diagnóstico 129

Figura 13. Histograma de edad a la cirugía 130

Figura 14. Histograma del tiempo transcurrido hasta la cirugía 130

Figura 15. Histograma del IMC 6 meses antes de la cirugía 131

Figura 16. Histograma del IMC 15 días antes de la cirugía 131

Figura 17. Tabaquismo previo a la cirugía (6 meses) 132

Figura 18. Histograma de edad al diagnóstico 132

Figura 19. Tipos de manifestación extraintestinal 133

Figura 20. Absceso abdominal previo a la cirugía (30 días) 134

Figura 21. Fístula previa a la cirugía (30 días) 134

Figura 22. Tratamientos específicos para EC recibidos antes de la cirugía 137

Figura 23. Tratamientos biológicos recibidos antes de la cirugía 137

Figura 24. Histograma valores PCR 139

Figura 25. Histograma valores calprotectina fecal 139

Figura 26. Histograma de valores de albúmina 140

Figura 27. Histograma de valores de colesterol 140

Figura 28. Histograma de valores de hemoglobina 141

Figura 29. Histograma de valores de leucocitos 141

Figura 30. Histograma de valores de linfocitos 142

Figura 31. Histograma de valores de plaquetas 142

Figura 32. Histograma de valores de actividad de protrombina 143

Figura 33. Indicaciones de cirugía urgente 145

Figura 34. Indicaciones de cirugía electiva 145

Figura 35. Afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos 146

Figura 36. Distribución de pacientes según complicación y tratamiento 147

Figura 37. Frecuencia de complicaciones 149

Figura 38. Tipo de complicación y tratamiento 149

Figura 39. Histograma de frecuencia de peso de las complicaciones según CCI 150

Figura 40. Función de supervivencia global 178

Figura 41. Función de supervivencia en función de la prioridad de la cirugía 178

ABREVIATURAS

AcM: Anticuerpo monoclonal

ADA: Adalimumab

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ASCA: Anticuerpos anti Saccharomyces cerevisiae

ATB: Antibiótico(s)

BPC: Buena Práctica Clínica

CCR: Cáncer colorrectal

CDAI: Crohn Disease Activity Index

CEP: Colangitis esclerosante primaria

CI: Colitis Indeterminada

CPF: Calprotectina fecal

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CU: Colitis Ulcerosa

DE: Desviación estándar

EA: Efectos Adversos

EC: Enfermedad de Crohn

ECCO: *European Crohn´s and Colitis Organisation*

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EMA: *European Medicines Agency*

EPA: Enfermedad Perianal

ERM: Entero Resonancia Magnética

ETC: Entero Tomografía Computerizada

GC: Glucocorticoides

HHA: Eje Hipotálamo – Hipofisario – Adrenal

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IC: Intervalo de confianza

ID: Intestino delgado

INE: Instituto Nacional de Estadística

iR: Índice de Rutgeerts

ISQ: Infección del sitio quirúrgico

ISR: Insuficiencia suprarrenal

L-L: Latero – lateral

MEI: Manifestaciones Extra-Intestinales

p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear

PCR: Proteína C reactiva

PRO: *Patient-reported outcomes*

OR: Odds ratio

SII: Síndrome de Intestino Irritable

SMS: Servicio Murciano de Salud

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual

T-T: Termino - terminal

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

1. INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad Inflamatoria Intestinal** (EII) es el término que empleamos para describir una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas derivadas de la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones, asociada a una respuesta inmune desmesurada, de origen multifactorial, que desencadena la aparición de lesiones de profundidad y extensión variable.[1]

Aunque la causa de esta enfermedad no está claramente establecida, se acepta que en su fisiopatología influye la interacción entre genes, el sistema inmune, la microbiota intestinal y los factores ambientales.[2]

Es de curso crónico, no tiene tendencia a la curación y se caracteriza por presentar una evolución difícil de predecir, en la que se alternan periodos de mayor y menor intensidad sintomática (fases activas o brotes y fases inactivas o de remisión**,** respectivamente).[3] En muchas ocasiones se asocia a la aparición de manifestaciones extraintestinales (MEI) que pueden seguir una evolución paralela o independiente a la del tubo digestivo.

Cuando hablamos de EII, nos referimos, por lo general, a dos entidades: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Aunque comparten algunas similitudes, existen diferencias clínicas y patológicas entre ambas. En los casos en los que hay dudas de cuál de estas dos enfermedades provoca la inflamación, o existen características histopatológicas superponibles entre CU y EC, se usa el término colitis indeterminada (CI).[3] Por otro lado, la EII se relaciona también con la aparición de otras enfermedades inflamatorias (también llamadas “inmunomediadas”).

La **colitis ulcerosa** (CU) se caracteriza por la inflamación continua de la mucosa que afecta al recto y en continuidad al resto del colon con extensión variable.[4] Los síntomas pueden ser más o menos graves y pueden ser de comienzo insidioso o repentino. Entre ellos se incluyen el sangrado rectal (94%) y la diarrea o aumento del número de deposiciones (93%). Suelen presentar el llamado síndrome rectal, que incluye pujos, urgencia defecatoria y tenesmo rectal. El dolor abdominal suele ser de moderado a leve en 55% de los pacientes, si bien hasta el 41% no lo presentan.[5]

La **enfermedad de Crohn** (EC) es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, con carácter discontinuo, dándose en todo el espesor de la pared intestinal. Normalmente se presenta con mayor frecuencia en la parte final del intestino delgado (ID): el íleon terminal, y en el comienzo del colon: válvula ileocecal y ciego**.** Dadas las diversas posibilidades de afectación, los síntomas

son muy heterogéneos. Los más comunes son la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso, si bien cada uno de ellos puede ser variable y atípico. Los síntomas sistémicos de malestar, anorexia o fiebre también son frecuentes, si bien su ausencia no nos descarta la presencia de una EC.[1] En adelante nos centraremos en esta última entidad, la EC, que es la presente en los pacientes de este estudio.

1.1. DEFINICIONES

El momento evolutivo en que se encuentre el paciente va a determinar la estrategia diagnóstica y terapéutica. Por ello es importante definir los siguientes conceptos:

1.1.1. ENFERMEDAD ACTIVA: BROTE Y GRAVEDAD

Entendemos como **brote** el periodo en el que el paciente con EC presenta actividad inflamatoria, con los consiguientes signos y síntomas derivados de la reactivación de la enfermedad.

La **gravedad** corresponde a la intensidad del brote. Su valoración se realiza en base a índices clínicos que recogen una serie de ítems para establecer una graduación. En general e independientemente del índice utilizado, se clasifica como leve, moderada o grave en relación con la puntuación obtenida con las diferentes variables analizadas. El **CDAI** (*Crohn's Disease Activity Index*) es el índice validado utilizado en los ensayos clínicos y utiliza como punto de corte un valor >220 para considerar EC activa.[6,7] (Tabla 1)

1.1.2. RESPUESTA Y REMISIÓN

Se considera **respuesta** cuando existe una mejoría clínica y / o endoscópica significativa. Tomando como referencia el CDAI, se ha definido como respuesta un descenso ≥70 - 100 puntos respecto al valor basal.[8,9]

La **remisión** es la desaparición de los signos y síntomas de la enfermedad. Tomando como referencia el CDAI, el criterio es una puntuación <150. Sin embargo, el CDAI es difícil de utilizar en la práctica clínica, por lo que se tiende a emplear otros métodos de medición, como los resultados reportados por el paciente (*Patient-reported outcomes*, **PRO**). La desaparición del dolor abdominal y la normalización del hábito defecatorio son los dos dominios incluidos en los PRO que constituyen el objetivo para considerar la remisión clínica.[10,11] Se incluyen además otras medidas objetivas como los biomarcadores, la endoscopia y las técnicas de imagen.[12-14]

Tabla 1. CDAI (Crohn Disease Activity Index)[15]

Variables	Días 1 2 3 4 5 6 7	Suma	x Factor	= Subtotal
1. Nº heces líquidas o muy blandas	_ _ _ _ _ _ _	= ____	x 2	= _____
2. Dolor abdominal (0=No; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	_ _ _ _ _ _ _	= ____	x 5	= _____
3. Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	_ _ _ _ _ _ _	= ____	x 7	= _____
4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: · Artritis/artralgia · Iritis/uveítis · Eritema nodoso/pioderma/aftas · Fisura anal/fístula/absceso · Otras fístulas · Fiebre>38,5 en la última semana		____	x 20	= _____
5. Tomando antidiarreicos (0=No; 1=Sí)		____	x 30	= _____
6. Masa abdominal (0=No; 2=Dudosa; 5=Sí)		____	x 10	= _____
7. Hematocrito Hombre (47%) – Valor actual Mujer (42%) – Valor actual		____	x 6	= _____
8. Peso corporal (1 – peso/peso estándar) x 100 (añadir o sustraer según el signo)		____	x 1	= _____
			CDAI	= _____

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta
Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a:
- CDAI < 150 : No activo
- CDAI 150-220 : Brote leve
- CDAI > 220 y < 450 : Brote moderado
- CDAI > 450 : Brote grave

1.1.3. CURACIÓN MUCOSA E HISTOLÓGICA

La **curación mucosa** es la situación en la que, además de no haber actividad clínica, se confirma la ausencia de lesiones indicativas de actividad inflamatoria en el estudio endoscópico.

La **curación histológica** se considera la confirmación, tras el estudio anatomopatológico de la biopsia mucosa, de la ausencia de actividad inflamatoria aguda, pudiendo persistir la presencia de lesiones crónicas.

1.1.4. RECIDIVA Y RECURRENCIA

La **recidiva** hace referencia a la reaparición de síntomas en un paciente con EC que se encontraba en remisión clínica, confirmada mediante biomarcadores, endoscopia o prueba de imagen.[16,17] Un CDAI >150 puntos con un aumento >100 respecto al valor basal se considera indicativo de recidiva clínica.

La **recurrencia** hace referencia a la reaparición de lesiones a nivel de la anastomosis o en su proximidad, después de una resección quirúrgica completa de las lesiones macroscópicas.[1] La recurrencia endoscópica se valora según el índice de Rutgeerts.[18,19]

1.1.5. CORTICODEPENDENCIA Y CORTICORREFRACTARIEDAD

Según la definición de la ECCO[1] entendemos por **corticodependencia** la situación en la que el tratamiento esteroideo no puede reducirse por debajo de los 10mg/día de prednisona o los 3mg/día de budesonida dentro de los 3 primeros meses de corticoterapia, o aquellos en los que reaparece la actividad antes de los 3 meses de suspender los corticoides.

Por **corticorrefractariedad** entendemos la persistencia de actividad inflamatoria tras tratamiento con corticoides sistémicos a dosis plenas (1mg/kg/día de prednisona o 0,8 mg/kg/día de prednisolona) durante 4 semanas.[20] En la práctica clínica y dependiendo de la gravedad del brote se ajustan los tiempos a 2 semanas.

1.1.6. EC LOCALIZADA O EXTENSA

Entendemos por **EC localizada** aquella que afecta a <30 cm del intestino, mientras que por **EC extensa** se considera aquella que afecta a >100 cm con independencia de la localización, incluyendo la suma de los segmentos discontinuos. En este último caso, la presencia de una mayor carga inflamatoria tiene implicaciones en la toma de decisiones médico-quirúrgicas.

1.2. CLASIFICACIÓN

La **clasificación de Montreal** se emplea como estándar para establecer los distintos subtipos de EC en base a la edad del diagnóstico (*Age*), la localización de la enfermedad (*Location*) y su comportamiento (*Behaviour*). La aparición de enfermedad perianal (EPA) en forma de fístulas o abscesos, se considera un factor modificador de la enfermedad y se expresa añadiendo una "p" al patrón de comportamiento. (Tabla 2).

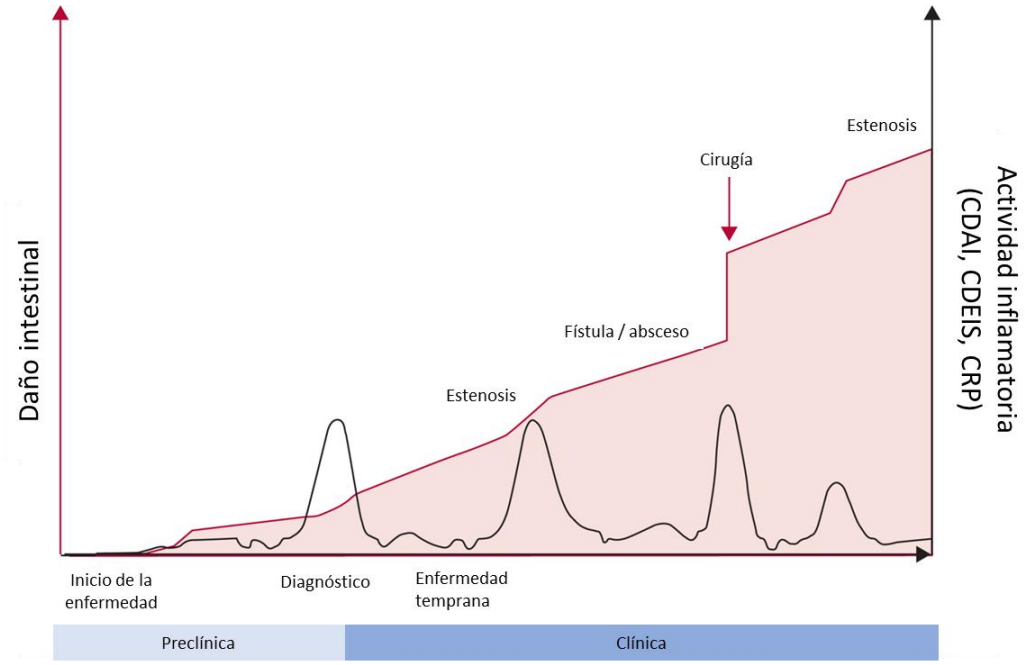
Tabla 2. Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn[21]

Age	
A1	≤16 años
A2	17 – 40 años
A3	> 40 años
Location	
L1	Ileocecal
L2	Colónica
L3	Ileocólica
L4	Tracto superior
Behaviour	
B1	Inflamatorio
B2	Estenosante
B3	Fistulizante
P	Perianal

La localización suele mantenerse estable a lo largo de la enfermedad. El fenotipo en cambio, en la mayoría de casos irá cambiando desde un patrón inflamatorio (no complicado), hacia un patrón estenosante o penetrante (fistulizante) con el paso de los años.[22]

La EC es considerada como un proceso dinámico asociado a daño estructural progresivo. Esto ha propiciado el desarrollo de sistemas de clasificación como el "***Score de daño de Lemman***",[23] que permite estimar / cuantificar de forma longitudinal en el tiempo el daño intestinal acumulado, permitiendo establecer pautas de tratamiento eficaces al diagnóstico, con el objetivo de prevenir complicaciones que deriven en cirugía.[23,24] (Figura 2).

Figura 1. Evolución clínica de un paciente con enfermedad de Crohn



Esto ha llevado a la aparición de un nuevo concepto, el "**early Crohn**" o enfermedad temprana, que hace referencia a pacientes con diagnóstico de EC <18 meses y que aún no han recibido tratamiento con inmunomoduladores o biológicos. Estos fármacos son considerados modificadores del curso de la enfermedad y su inicio temprano en lo que se ha considerado "ventana de oportunidad" antes de la aparición de las complicaciones, se asocia a una mayor probabilidad de curación mucosa, mayor remisión sostenida libre de esteroides y menos necesidad de cirugía y hospitalizaciones.[25,26] Hay que tener en cuenta por otro lado, que este tipo de fármacos llevan asociados efectos adversos notables, principalmente en relación a la inmunosupresión. Por ello, es necesario estratificar a los pacientes según el riesgo, de forma que sólo aquellos que presenten predisposición a padecer una enfermedad grave sean los que reciban un tratamiento intensivo precoz.

En este sentido, los estudios de cohortes realizados señalan ciertos factores de riesgo asociados presentar un curso complicado en los primeros 5 años de la enfermedad: la edad joven al diagnóstico (<40 años), la presencia de lesiones perianales, la localización Ileocólica, así como la necesidad de corticoides sistémicos en el primer brote. Se establece que cuando al menos 2 de estos factores están presentes, debería considerarse el inicio de tratamiento biológico y/o inmunomodulador.[27-29]

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

A lo largo de las últimas décadas observamos un aumento en la incidencia de las enfermedades alérgicas y de base inmunológica en los países desarrollados. Dado el carácter crónico de estas patologías, el aumento de la incidencia va asociado a un incremento en la prevalencia, puesto que la mortalidad no difiere de la de la población general. Concretamente, la EII se sitúa en cifras de prevalencia entre 1 de cada 200 y 1 de cada 300 habitantes en países desarrollados.[30,31]

Estudios prospectivos y poblacionales realizados en países europeos muestran un aumento en la incidencia tanto de CU como de EC a lo largo de los años. Mientras que en los registros de los años 90 se reflejaba un gradiente geográfico con mayor incidencia en el norte que en el sur, posteriormente la comparación se ha trasladado al oeste – este de Europa, según se refleja en los datos aportados por el registro europeo ECCO-epiCOM de 2010.[32-34]

España se encuentra a la cabeza en estudios prospectivos y poblacionales de incidencia de EII, habiendo reportado en estudios previos, cifras similares al resto de países Europeos (5-12 casos de CU /100.000 habitantes/año y de 3,5-9,5 casos de EC/100.000 habitantes /año).[32] Recientemente se han publicado los resultados de un registro realizado a nivel nacional en el que han participado múltiples áreas geográficas de España que cubren más de la mitad de la población española. Este registro sitúa la incidencia actual de EII en España en 16,2 casos por 100.000 habitantes/año, cifras considerablemente superiores a las descritas con anterioridad en nuestro país, e incluso superiores a las reportadas en otros países de Europa occidental.[31,35] Por ejemplo, en la cohorte inicial del estudio EpiCOM de 2011, la incidencia fue de 7,2 casos/100.000 habitantes año en Grecia, 10,5 en Italia y 11,8 en Portugal.[36]

Según el anuario 2021-22 de salud / morbilidad hospitalaria del INE, la Tasa de Morbilidad Hospitalaria por 100.000 habitantes para la EII fue de 23 para ambos sexos y todos los grupos de edad. La mortalidad global fue de 7.

Según la Asociación de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de Murcia, en la Región de Murcia se estima una incidencia global anual para EC en 70 nuevos casos aproximadamente. Al tratarse de una enfermedad crónica, los nuevos casos se acumulan a los ya diagnosticados, con una prevalencia aproximada a los 250 casos por 10^5 habitantes.[37]

De forma global, a lo largo del último siglo se observa que la incidencia de estas enfermedades ha aumentado de forma paralela a una mayor industrialización y occidentalización de ciertos países de Asia, África, Sudamérica y Este de Europa, aunque los datos disponibles proceden mayoritariamente de datos retrospectivos.[33,38-40] Por otro lado, los estudios realizados demuestran que la migración poblacional desde lugares de baja prevalencia de EII a lugares de prevalencia mayor, aumenta el riesgo en estos emigrantes de presentar EII. El riesgo sería mayor para aquellos que migran en edades precoces.[41]

En cuanto a la edad de presentación, se observa una mayor incidencia entre la segunda y cuarta década de la vida, con una edad mediana de presentación levemente más alta para CU con respecto a EC. Algunos estudios han sugerido la existencia de una distribución bimodal, con un segundo pico de incidencia menor entre los 60 y los 80 años de edad. Sin embargo, la EII puede presentarse en cualquier grupo de edad, tanto en niños como en ancianos. De hecho, se estima que alrededor del 25% de las personas que la sufren son menores de edad, y que entre el 5 y el 15% de los pacientes son diagnosticados a partir de los 60 años.[42] Por otro lado, no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres, mostrando una distribución por género similar en múltiples estudios.[38]

Respecto a la incidencia y prevalencia en edad pediátrica, una revisión sistemática reciente describe que las incidencias mayores se observan en países industrializados de Norteamérica y Europa Occidental. Esta incidencia ha ido en aumento tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Este cambio en la incidencia ofrece una oportunidad para estudiar la etiología de la EII.[38]

1.4. ETIOPATOGENIA Y FACTORES RIESGO

La EII es una patología compleja en la que no se ha podido establecer una relación causa-efecto con un único factor desencadenante que explique todos los aspectos de la enfermedad. Parece ser necesario en cambio que confluyan varios de factores para que la enfermedad finalmente se desarrolle.[43]

1.4.1. FACTORES GENÉTICOS E INMUNOLÓGICOS

La herencia genética es un factor indiscutible en la etiopatogenia de la EII. La presencia de antecedentes familiares constituye el factor de riesgo más importante para desarrollar una EII. Los estudios europeos muestran una concordancia entre gemelos homocigotos del 15-20% para la CU y del 20-50% para la EC.[44]

El gen CARD15/NOD2, fue el primero de los genes identificados como responsable de un aumento en la susceptibilidad de padecer EC.[45-47] Este gen codifica una proteína implicada en el reconocimiento bacteriano por parte de los monocitos, lo que desencadena una cascada de señalización proinflamatoria mediada por el factor nuclear NF-kB que afecta a muchos aspectos de la función inmunológica.[48] Determinadas mutaciones en el gen NOD2/CARD15 dan lugar a la síntesis de una proteína defectuosa que altera la respuesta del sistema inmune frente a los gérmenes, de modo que disminuye la capacidad de los monocitos para reconocer a las bacterias en el intestino al tiempo que provoca una respuesta inmunológica exagerada.[45,46]

Estudios genéticos posteriores han identificado más de 200 *loci* implicados en la respuesta inmune innata y adquirida.[49] Muchos de estos *loci* son comunes a otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, estos *loci* solo explican parte del riesgo de desarrollar una EII, de modo que existen portadores sanos mientras que otros desarrollan la enfermedad. La explicación de este hecho estaría en los cambios epigenéticos que controlan los patrones de expresión génica y la respuesta celular a los factores ambientales, regulando la respuesta inmune y la interacción con la microbiota.[50]

1.4.2. FACTORES AMBIENTALES

1.4.2.1. MICROBIOTA

Parte de la flora bacteriana intestinal se hereda, pero su composición y ecosistema van evolucionando a lo largo de la vida en base a una serie de factores ambientales y del propio individuo.[51] En el intestino conviven principalmente 3 grupos de bacterias: *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*,[52] en relación de simbiosis. Así, el intestino humano ofrece un ecosistema óptimo para su desarrollo mientras que estas bacterias participan en importantes funciones como la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, la transformación de ácidos biliares, la fermentación de los carbohidratos, la participación en el desarrollo del sistema inmune y la barrera frente a la colonización de microorganismos patógenos.[53]

Cuando se produce una disbiosis, esto es, un cambio en la concentración de estas bacterias o en su ecosistema, estas propiedades se alteran. Así, diversos estudios muestran que pacientes con EII muestran globalmente una menor biodiversidad en la microbiota.[54] Concretamente, en la EC se documenta una mayor abundancia de Bacteroidetes y *Proteobacteria* y menor de *Firmicutes* frente a individuos sanos.[55] Incluso se han establecido asociaciones más precisas, como una reducción de *Faecalibacterium praunitzii* y mayor riesgo de sufrir EC o de que esta recurra tras la cirugía.[56] Al contrario, la presencia de *E. coli* en su variante adherente invasiva (AIEC) podría ser un factor causal de EC, al menos con determinada susceptibilidad genética.[57]

Otros factores ambientales constituyen un factor de riesgo en tanto en cuanto alteran la microbiota. Así, la toma de antibióticos (ATB) durante la infancia[58,59] o la infección por *Campylobacter spp*. muestran un riesgo aumentado de desarrollar posteriormente una EII, mientras que la infección por *Helicobacter pylori* podría comportarse como factor protector.[60]

1.4.2.2. DIETA

La dieta occidental, con alto contenido en grasa y azúcar, aumentan la proliferación de bacterias perjudiciales como *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Enterococcus faecalis*.[61] En cambio, la dieta rica en prebióticos como la inulina o los fructooligosacáridos (FOS) favorecen la fermentación sacarolítica y aumentan la cantidad de *Bifidobacterias* y las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta, que actúan como protectores de las células epiteliales del colon.[62]

1.4.2.3. LACTANCIA MATERNA

Distintos metaanálisis han evidenciado el factor protector de la lactancia materna frente al desarrollo de EII.[63-65] Se han postulado distintas teorías para explicar este hecho. Una de ellas es que la lactancia materna favorece la inmunotolerancia del recién nacido tanto a antígenos alimentarios como a bacterianos. Otra, la transferencia de anticuerpos maternos a través de la leche, que a su vez modificaría la microbiota intestinal del bebé. Sin embargo, no está clara la duración necesaria de la lactancia materna (3, 6 o 12 meses) para lograr un efecto protector.

1.4.2.4. TABACO

Mientras que el tabaco parece tener un efecto protector en la CU,[66] en la EC se comporta como factor de riesgo. Los fumadores tienen el doble de riesgo de desarrollar una EC y continuar fumando favorece una evolución más agresiva de la enfermedad, con mayor número de brotes, necesidad de tratamiento inmunosupresor y mayor riesgo de recurrencia tras la cirugía.[66]

1.4.2.5. APENDICECTOMÍA

Mientras que la apendicectomía se comporta como factor protector en el caso de la CU,[67] en la EC en cambio podría tratarse de un factor de riesgo, si bien podría tratarse de un sesgo al interpretar como apendicitis el debut de la EC ileocecal.[68]

1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC se establece por la confluencia de datos clínicos, endoscópicos, histológicos, radiológicos y de laboratorio propios de la enfermedad, siempre que se haya excluido una causa infecciosa.[1]

1.5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la EC son muy heterogéneos en relación a los distintos fenotipos, la edad de inicio, la localización de la enfermedad y su comportamiento. Incluso en el mismo paciente la clínica puede ir evolucionando. Los síntomas más comunes son la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso. También son frecuentes síntomas sistémicos como el malestar general, la anorexia o la fiebre.[1] Aunque la EC es una patología crónica, su curso es fluctuante. Encontramos etapas con síntomas marcados en períodos de brote que se intercalan con etapas de remisión.

1.5.1.1. DIARREA CRÓNICA

Es el síntoma más frecuente, presente en alrededor del 80% de los pacientes. En su aparición confluyen distintos mecanismos: la alteración de la motilidad, fenómenos exudativos por destrucción de la mucosa, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, etc. La forma de presentación de la diarrea está influenciada por la localización.[69] Así, en caso de afectación del ID – colon proximal, aparecen heces voluminosas, líquidas o pastosas, brillantes, asociadas a dolor cólico periumbilical. En cambio, en caso de afectación del colon descendente – recto, las heces son de mayor consistencia, con sangre, moco o pus, y asociadas a dolor hipogástrico, urgencia o tenesmo.[70]

1.5.1.2. DOLOR ABDOMINAL

Es el siguiente síntoma más frecuente.[1] Puede tener distintas localizaciones y características diferentes. La localización más común es a nivel de la fosa iliaca derecha, lo que facilitaría la sospecha. Sin embargo, en casos de instauración aguda complicaría el diagnóstico diferencial pudiendo asemejarse a otros cuadros como la apendicitis aguda o la enfermedad inflamatoria

pélvica. En los cuadros de predominio inflamatorio el dolor será de características viscerales. La aparición de dolor abdominal de carácter cólico aproximadamente 1h tras la ingesta, seguida de borborigmos y que alivia tras la expulsión de gases puede sugerir la presencia de estenosis.[69] La localización más frecuente de las estenosis es el íleon, si bien puede aparecer en cualquier tramo afectado. Tras una cirugía la localización más común es a nivel de la anastomosis.[71]

1.5.1.3. PÉRDIDA DE PESO

Está presente en alrededor de la mitad de los pacientes. Se suele asociar a desnutrición y contribuye a la debilidad, malestar general y fatiga. Es habitual que el paciente presente anorexia, náuseas y vómitos que contribuyen a la pérdida de peso y la desnutrición. En su mecanismo está implicado el aumento de citoquinas circulantes y del TNF.[72] En la edad pediátrica, la desnutrición a menudo asocia retraso en el crecimiento y el inicio de la pubertad. Esto último afecta a su vez a la producción de estrógenos y andrógenos fundamentales en la mineralización ósea, por lo que no es infrecuente la presencia de osteoporosis.[73]

1.5.1.4. FIEBRE

Durante los brotes en general es de bajo grado. Si está presente de forma persistente o en picos, hay que descartar la presencia de una complicación infecciosa, como la formación de un absceso. Su aparición es un criterio de patrón penetrante, lo que sugiere un curso más agresivo.

1.5.1.5. RECTORRAGIA

Si bien no es tan frecuente como en la CU, tampoco es excepcional. Suele darse más en pacientes con EC de afectación cólica o ileocólica. En caso de compromiso rectal, se puede asociar a la sintomatología rectal típica de urgencia, tenesmo y evacuación incompleta.

1.5.1.6. ENFERMEDAD PERIANAL

La enfermedad perianal (EPA) hace referencia al conjunto de anomalías que aparecen en la zona rectoanal en pacientes previamente diagnosticados de EC, o bien en aquellos con lesiones anales características de la enfermedad aún no diagnosticados de EC a nivel intestinal (luminal). Aproximadamente un 5-10% de los pacientes con EC debutan con EPA incluso años antes de aparecer los síntomas intestinales.[69] Las lesiones pueden ser variadas, encontrando desde lesiones cutáneas como laceraciones, fisuras, pliegues cutáneos y abscesos, hasta lesiones del conducto anal como fístulas, úlceras, estenosis y otras complicaciones.[74] Debe sospecharse de una EC ante la aparición de lesiones múltiples a menudo asintomáticas, fisuras de localización lateral, úlceras profundas, estenosis anal o presencia de múltiples orificios fistulosos.

1.5.1.7. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) pueden deberse a la afectación sistémica primaria o a complicaciones extraintestinales secundarias a la EII. Pueden estar presentes antes de ser evidentes los síntomas gastrointestinales.[75] Son más frecuentes las MEI relacionadas con el sistema musculoesquelético (artritis, espondilitis, sacroileitis), principalmente en la EC de colon. Otros órganos involucrados son la piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orales), los ojos (uveitis, epiescleritis) o el tracto biliar (colangitis esclerosante primaria: CEP).[76]

1.5.1.8. ANEMIA

Es el síntoma más común en la EII en general y la EC en particular, presente en el 16% de los pacientes ambulatorios y hasta el 70% de los hospitalizados.[77] La causa más común es la ferropenia, seguida de la anemia de proceso crónico. Otros mecanismos que pueden contribuir son el déficit de vitamina B12 (por inflamación o resección ileal), la deficiencia de ácido fólico (por la actividad de la EII o fármacos como metotrexato o sulfasalazina) o la mielotoxicidad por tiopurinas.[69] La anemia puede pasar desapercibida o manifestarse con síntomas como debilidad, cansancio, irritabilidad, falta de concentración, cefalea o intolerancia al ejercicio.

1.5.1.9. SÍNTOMAS CRÓNICOS INESPECÍFICOS

Los enfermos de EC suelen presentar síntomas típicos del SII, lo que puede demorar el diagnóstico y dificultar la evaluación de la respuesta al tratamiento. Por otro lado, es muy prevalente la aparición de fatiga, síntoma común a muchas otras enfermedades crónicas.

1.5.2. ENDOSCOPIA

La endoscopia constituye la herramienta más sensible para detectar cambios mucosos, permitiendo además la obtención de muestras para estudio histológico. Permite establecer por lo general el diagnóstico de EII, diferenciando entre EC y CU. Define la extensión y actividad inflamatoria, ayuda en la monitorización a la respuesta terapéutica, permite la detección precoz de cambios displásicos y el tratamiento específico de determinadas circunstancias.[78,79]

1.5.2.1. ILEOCOLONOSCOPIA

La ileocolonoscopia con toma de biopsias es la técnica de referencia y debe ser la exploración para el diagnóstico de EC[80]. Puede haber colitis o ileocolitis de otras etiologías con hallazgos endoscópicos superponibles (colitis infecciosa, isquémica, actínica, inducida por fármacos o asociada a enfermedad diverticular) con las que debemos realizar un diagnóstico diferencial.

Dentro de la EII, los hallazgos endoscópicos permiten diferenciar entre la EC y CU en un 90% de los casos.[81] En los casos de afectación exclusivamente cólica que no se pueden llegar a clasificar en una de estas dos formas mayores, se definen como EII inclasificable o indeterminada. Es indispensable examinar el área perianal para detectar fisuras, estenosis o fístulas.[82]

La ileoscopia con biopsias es factible en el 85% de las colonoscopias y aumenta el rendimiento diagnóstico. [83-86] En el caso de la EC, es característica la aparición de lesiones parcheadas que se intercalan con áreas de mucosa libres de enfermedad. Las úlceras tienden a ser longitudinales y confieren a menudo al aspecto de mucosa en empedrado.[1] Pueden observarse estenosis y fístulas. El recto a menudo está preservado y la afectación continua, circunferencial es rara. Al igual que en la CU, pueden aparecer pseudopólipos inflamatorios.[87,88] (Tabla 3).

Tabla 3. Características endoscópicas diferenciales entre EC y CU[82]

Endoscopia	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Recto	Respetado	Afecto
Patrón vascular	Normal	Ausente
Patrón mucoso	Nodular	Granular
Friabilidad	Escasa	Notable
Distribución de lesiones	Parcheada	Difusa
Úlceras colónicas	Sí	Sí
Empedrado	Sí	No
Haustración	Pérdida	Pérdida
Puentes mucosos	Sí	Sí
Pseudopólipos	Sí	Sí
Estenosis	Frecuentes	Ocasionales
Acortamiento luminal	Sí	Sí
Úlceras ileales	Sí	No
Fístulas	Sí	No
Engrosamiento parietal	Sí	No

Los criterios endoscópicos de gravedad se definen por la presencia de úlceras profundas que erosionan la capa muscular, o por ulceraciones limitadas a la submucosa, pero afectan a más de 1/3 de un segmento del colon (derecho, transverso o izquierdo).[89] Cuando hay una actividad grave, la indicación de la colonoscopia completa está limitada por el alto riesgo de perforación. En estos casos es preferible una sigmoidoscopia, demorando la ileocolonoscopia cuando las condiciones sean más favorables.[90] La biopsia de los bordes de las úlceras o las aftas aumenta la probabilidad de detectar granulomas que son altamente sugestivos.[82]

No se considera necesario repetir los estudios endoscópicos en pacientes en remisión a menos que impliquen cambios terapéuticos. Sin embargo, en situaciones de corticodependencia, refractariedad, recurrencia frecuente o especial complejidad pueden ser útiles para optimizar la

estrategia terapéutica. En este sentido, se ha demostrado que la cicatrización mucosa puede cambiar la evolución de la enfermedad, convirtiéndose cada vez más en el principal objetivo.[91,92]

La ileoscopia es superior para el diagnóstico y seguimiento de EC ileal comparado con técnicas de imagen como la RMN y la TC, especialmente en el paso de lesiones leves.[93-95]

1.5.2.2. VIDEO – CÁPSULA ENDOSCÓPICA

En pacientes con EC no estenosante de ID es la prueba más sensible para detectar lesiones mucosas. Sin embargo, por su escasa especificidad, la imposibilidad de tomar biopsias y de valorar lesiones transmurales, no se considera una técnica de primera línea.[96,97] Se puede considerar en pacientes con EC no estenosante, con ileocolonoscopia negativa y sospecha de afectación de ID proximal. Un estudio normal de VCE presenta un alto valor predictivo negativo para enfermedad del ID.[80,96,97] Es recomendable previamente un estudio de ID mediante pruebas de imagen seccional que permita excluir estenosis o afectación extraluminal, así como un estudio de permeabilidad intestinal mediante un material autodesintegrable (Cápsula Agile Patency).[98]

1.5.2.3. ENTEROSCOPIA

Se trata de un procedimiento invasivo y laborioso, por lo que su uso se limita a la toma de biopsias de lesiones sospechosas o para el tratamiento de estenosis, la retirada de VCE retenidas o procedimientos hemostáticos.[80,99] Se aconseja previamente un estudio de corte seccional y / o VCE para localizar las lesiones. Si hay estenosis en los estudios de imagen, la enteroscopia es la técnica más adecuada.[80,100]

1.5.2.4. GASTROSCOPIA

Las lesiones en el tracto digestivo superior pueden darse aún sin síntomas específicos. La realización de gastroscopia se considera imprescindible en pacientes pediátricos y adolescentes, mientras que en adultos no hay recomendaciones específicas salvo que haya síntomas asociados o sospecha de enfermedad celiaca.[101,102]

1.5.2.5. ENDOSCOPIA TRAS LA CIRUGÍA

La recurrencia de las lesiones tras una resección intestinal ocurre en la mayoría de pacientes, especialmente si reúnen factores de riesgo como tabaquismo, resección previa, afectación extensa o patrón fistulizante.[103,104] En ausencia de tratamiento, más del 60% de los pacientes operados presentarán lesiones en el neoileon terminal al año de la cirugía y un 20-30%

recurrencia clínica.[105] La ileocolonoscopia es la técnica más adecuada para el diagnóstico de la recurrencia postquirúrgica. Permite definir la presencia de lesiones y su gravedad, prediciendo con ello el curso clínico postquirúrgico. Las lesiones recurrentes aparecen en la vertiente ileal de la anastomosis y se clasifican según el índice de Rutgeerts (iR). (tabla 4)[19] Los estudios actuales consideran por lo general una recurrencia morfológica significativa a partir de un iR≥ 2b.[103,106]

Tabla 4. Recurrencia postquirúrgica. Índice de Rutgeerts

Grado	Hallazgos endoscópicos
i-0	Sin lesiones
i-1	<5 lesiones aftosas
i-2	i-2a: Lesiones limitadas a la anastomosis i-2b: > aftas o lesiones mayores en neoíleon con áreas respetadas, incluyendo o no la anastomosis
i-3	Ileitis aftosa difusa en neoileon
i-4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y / o estenosis del neoíleon

1.5.2.6. SEGUIMIENTO DE DISPLASIA

Los pacientes con EII de larga evolución presentan un riesgo aumentado de Cáncer Colorrectal (CCR) frente al de la población general. Es por ello que se recomienda un screening específico a partir de los 6-8 años del diagnóstico, en aquellos pacientes con afectación de más de 1/3 del colon. La colonoscopia debe ser de alta calidad, empleando técnicas de magnificación y / o cromoendoscopia para localizar las lesiones sospechosas de displasia y realizar biopsias dirigidas.[107] En ausencia de estas técnicas se recomiendan biopsias aleatorias cada 10 cm.[108]

El seguimiento posterior dependerá del riesgo particular de cada paciente, desde 3-6 meses en los de riesgo muy alto, hasta 5 años en los de riesgo bajo.[109]

1.5.3. HISTOLOGÍA

1.5.3.1. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS[1]

Para un diagnóstico fiable de EC se requiere un mínimo de dos biopsias de 5 tramos del colon, incluyendo el íleon y el recto.[84,110,111] Se recomienda tomar muestras tanto de las áreas afectas como de las sanas al inicio.

Las muestras deben ir acompañadas de información clínica como la edad, la duración de la enfermedad y el tratamiento recibido. Las biopsias de las distintas zonas deben identificarse por separado. La orientación de las muestras utilizando papel de filtro puede producir mejores resultados. La tinción habitual de hematoxilina – eosina es adecuada para el diagnóstico por lo que otras tinciones especiales o inmunohistoquímica no se requieren de rutina.

1.5.3.2. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

1.5.3.2.1. CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Gran variedad de características macroscópicas y microscópicas pueden ayudar a establecer el diagnóstico de EC. La presencia de inflamación focal (discontinua), crónica (linfocitos y células plasmáticas) con irregularidad de criptas y presencia de granulomas no asociados a las lesiones crípticas, son características microscópicas que orientan al diagnóstico de EC. Las mismas características junto a una arquitectura vellosa irregular, se aplican a las biopsias de ileon.

1.5.3.2.2. NÚMERO DE CARACTERÍSTICAS REQUERIDO PARA EL DIAGNÓSTICO

Las siguientes características se pueden identificar en las biopsias endoscópicas:

- Granulomas.
- Anormalidad de criptas focal (segmentaria o discontinua).
- Inflamación crónica focal o parcheada (presencia de linfocitos y células plasmáticas).
- Preservación de la mucina en los sitios de inflamación activa.

La presencia de una única característica de las mencionadas no es suficiente para establecer un diagnóstico firme. No hay datos suficientes para determinar cuántas características deben estar presentes en las biopsias endoscópicas para tener un diagnóstico de certeza. En la pieza quirúrgica se sugiere que el diagnóstico de EC se puede establecer cuando se observan 3 características típicas en ausencia de granulomas, o cuando presenta granulomas epiteloides además de alguna de las otras características, una vez excluidas determinadas infecciones.[112]

La ausencia de características altamente sugestivas de CU, como reducción del número de criptas e irregularidad difusa de las mismas, también pueden conducir a un diagnóstico de EC. En casos difíciles, las biopsias gástricas podrían ayudar a establecer el diagnóstico de EC en presencia de granulomas o gastritis focal.[20,113,114]

1.5.3.3. HISTOLOGÍA Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Al contrario que en la CU, la actividad inflamatoria en la EC no depende de la valoración del patólogo. Esto se debe al carácter discontinuo de la enfermedad, que induce al error en la toma de muestras, y a que el íleon puede ser la única zona afecta. Los datos disponibles de histología y actividad en EC son limitados. Algunos ensayos muestran que el tratamiento médico puede alterar la histología de la mucosa, activando su curación.[115,116] Sin embargo no hay un acuerdo de expertos sobre el uso del análisis microscópico para evaluar la actividad de la enfermedad.

1.5.4. RADIOLOGÍA

Los métodos de imagen seccionales, ecografía, RM y TC, constituyen un complemento de la endoscopia en la EC, ya que informan sobre el estado de las otras capas de la pared y de las estructuras extraentéricas. Por ello, la ECCO recomienda su uso para determinar la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.[1]

El papel de los estudios baritados es cada vez más reducido, por la escasa información que proporcionan añadido al alto grado de radiación. En cuanto a la radiografía simple, su uso queda restringido a procesos agudos graves en los que interesa descartar megacolon.[17]

Las modalidades de enterografía basadas en TC (ETC) y RM (ERM) con medio de contraste intestinal administrado por vía oral han desplazado a las variantes basadas en enteroclisis, siendo más rápidos, mejor tolerados y con una capacidad diagnóstica similar.[117]

Existen además aplicaciones de imagen funcional que se están utilizando en el ámbito de la EII. La imagen de difusión, de perfusión, las secuencias con transferencia de magnetización, el análisis de textura, la TC de energía dual o la PET combinada con TC o RM pueden mostrar aspectos fisiológicos del proceso inflamatorio.[118]

En cuanto a la EPA, la RM y la ecografía endoanal permiten evaluar la extensión y complejidad de las fístulas, así como la presencia de abscesos. La RM permite una comparación más exacta que la ecografía en el seguimiento, siendo además el mejor método para diferenciar las fístulas simples de las complejas permitiendo definir su trayectoria.[119]

A continuación, se describen los principales métodos de imagen seccional empleados en la EC:

1.5.4.1. ENTERO-TC

Los signos radiológicos en ETC que indican actividad en EC son:[118]

- Engrosamiento de la pared > 3 mm.
- Estratificación tras administración de un medio de contraste intravenoso.
- Realce de la mucosa superior al de los segmentos adyacentes.
- Ingurgitación vascular en el mesenterio del asa afecta o “signo del peine”.
- Proliferación y estriación de la grasa del mesenterio.
- Adenopatías reactivas.
- Trayectos fistulosos, abscesos o líquido libre.

1.5.4.2. ENTERO-RM

La ERM presenta capacidades similares a la ETC para detectar la actividad en la EC, con la ventaja de no utilizar radiaciones ionizantes.[120,121] Permite subclasificar la EC en los subtipos "Inflamatoria activa", "Estenosante", "Penetrante" y "Quiescente".[122]

1.5.4.2.1. EC INFLAMATORIA

En la fase inicial se aprecia edema mucoso. Cuando la inflamación afecta a todas las capas, el asa presenta un engrosamiento irregular con hiperintensidad en T2. Puede observarse estratificación de la pared tras administración de gadolinio iv y afectación del borde mesentérico con seudo-saculaciones antimesentéricas. En fases más avanzadas aparece el patrón "en empedrado" por la presencia de úlceras profundas. Aparecen cambios circulatorios con ingurgitación de los vasa recta ("signo del peine").

1.5.4.2.2. EC ESTENOSANTE

El depósito de colágeno en la submucosa es el causante de la aparición de estenosis. En la RM la pared aparece engrosada, iso o hipointensa en secuencias T2. En ocasiones pueden verse varios segmentos estenóticos separados por otros normales.

1.5.4.2.3. EC PENETRANTE

Cuando las ulceraciones alcanzan las capas profundas de la pared pueden fistulizar hacia otros órganos o formar abscesos. Las fístulas complejas entre asas suelen presentar aspecto estrellado, con varios trayectos que se dirigen a un punto central. Las masas inflamatorias o flemones son lesiones mesentéricas mal definidas, que tras la administración de contraste se realzan de forma homogénea. Los abscesos, pueden aparecer confinados a un segmento de intestino o extenderse a otros espacios como el musculo psoas. Tras administrar gadolinio se produce un realce de la cápsula y una restricción a la difusión.

1.5.4.2.4. EC QUIESCENTE

Se pueden encontrar cambios regenerativos, como pólipos mucosos o depósitos grasos o fibrosis en la submucosa.

Estos patrones pueden coexistir, y el objetivo de los métodos seccionales irá encaminado a determinar el grado de fibrosis o de inflamación, mediante secuencias potenciadas en T2 o la dinámica de realce tras gadolinio que permite identificar los casos de fibrosis intensa.[123]

1.5.4.3. ECOGRAFÍA ABDOMINAL E INTESTINAL

Por medio de los ultrasonidos se puede explorar tanto el intestino como las estructuras extraintestinales en pacientes con EC con gran exactitud y reproducibilidad.[124] El examen inicial de la cavidad abdominal puede realizarse con sondas de baja frecuencia (3-5 MHz), empleando posteriormente las de alta frecuencia (>6 Mhz) para una mayor definición de la pared intestinal.[125] Se pueden distinguir así hasta 5 capas concéntricas en la pared intestinal.

Existen distintas modalidades de ecografía con distintas aplicaciones en EII:

- El estudio en **modo B** permite valorar la anatomía intestinal y de la estructura de la pared. Además, en las variantes de ecografía endoanal, permite detectar con mayor exactitud la presencia de fístulas o abscesos.[126]
- El estudio **Doppler color** permite valorar los pequeños vasos de la pared intestinal patológica, asignando grados según el número de vasos detectados por cm^2 que reflejan la actividad inflamatoria en el asa afectada.[127]
- La administración de **contraste iv** (Sonovue®) permite valorar la microvascularización de los tejidos. El cálculo de curvas de intensidad-tiempo de lavado del contraste permite valorar la actividad inflamatoria de la pared y diferenciar entre flemón o absceso.[128]
- El empleo de soluciones hiperosmolares de PEG como medio de **contraste oral** evita la interferencia del gas y el contenido intestinal con lo que mejora la capacidad de valorar el ID proximal, detectar estenosis y valorar la recurrencia postquirúrgica.[129]

1.5.5. BIOMARCADORES

La endoscopia y el estudio histológico son fundamentales en el diagnóstico y manejo de la EII. Sin embargo, su carácter invasivo ha llevado a la búsqueda de otras herramientas, los marcadores biológicos o biomarcadores, para poder estimar la actividad inflamatoria y evaluar de forma más regular y accesible a los pacientes.

1.5.5.1. MARCADORES SEROLÓGICOS

1.5.5.1.1. PROTEÍNA C REACTIVA

Es una proteína sintetizada por el hígado cuya producción aumenta en cualquier proceso inflamatorio por influencia de las citoquinas IL-6, TNFα e IL-1β. Tiene una vida media corta, elevándose de forma precoz y disminuyendo rápidamente tras la resolución del proceso inflamatorio. Los niveles de PCR se relacionan con la gravedad del proceso. Así, en procesos

inflamatorios leves o infecciones víricas, los valores oscilan entre 1 y 4 mg/dL mientras que en procesos inflamatorios más graves o infecciones bacterianas pueden alcanzar valores entre 5 y 20 mg/dL. El incremento es mayor en la EC que en la CU, debido posiblemente a la mayor expresión de IL-6, la afectación transmural y la síntesis de PCR por el mesenterio inflamado.[130]

La PCR es el marcador serológico que se correlaciona de forma más estrecha con la actividad clínica de la EC, medida mediante el índice CDAI. También parece existir una correlación con la actividad endoscópica e histológica[131], aunque existen estudios con resultados contradictorios.[132] Encontramos sin embargo que hasta en un 10% de los pacientes con EC y actividad clínica los valores de PCR pueden ser normales, especialmente en aquellos con afectación ileal, resección intestinal o patrón estenosante.[133] Por otro lado, el valor de la PCR en la determinación del grado de actividad en la EII no está bien establecido, no habiéndose descrito puntos de corte para los distintos grados de actividad (leve, moderada o grave).[134]

1.5.5.1.2. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un parámetro que se incrementa en presencia de reactantes de fase aguda. Sin embargo es un parámetro inespecífico en el que influyen factores como la anemia, la edad avanzada, el tabaco o algunos fármacos.[135] Tiene una vida media prolongada, su correlación con el CDAI en la EC es mayor con la inflamación del colon que con la ID y además, en formas EC estenosantes los valores de VSG pueden ser normales.[130] Por todo ello es un parámetro poco fiable para el diagnóstico y el seguimiento de la EC.

1.5.5.1.3. OTROS MARCADORES SEROLÓGICOS

La **α-1 glicoproteína ácida** es una proteína con una vida media de 5 días. Su utilidad es limitada en la detección de cambios clínicos, especialmente en pacientes graves. En la EC parece relacionarse bien con el CDAI.[136] Los **leucocitos** y plaquetas son parámetros accesibles, pero no son buenos marcadores de actividad ya que se alteran por diferentes factores como el uso de glucocorticoides (GC) o inmunosupresores (IS). La **albúmina**, cuyos niveles descienden en la EII grave, puede ser un factor predictor de mala respuesta al tratamiento médico.

1.5.5.2. MARCADORES INMUNOLÓGICOS

La activación de la inmunidad humoral en la EII desencadena la aparición de determinados anticuerpos. Los Ac anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA) se detectan más frecuentemente en la CU que en la EC, mientras que los Ac anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) se aíslan predominantemente en pacientes con EC con afectación del ID y gastroduodenal.[137] Su

presencia no guarda relación con la actividad de la enfermedad. Se han detectado en un porcentaje elevado de familiares sanos de primer grado y en pacientes con EII años antes de iniciarse los síntomas, lo que podría indicar que se trata de marcadores subclínicos de enfermedad o de predisposición genética de sufrir EII.[130] La combinación pANCA+/ASCA- se ha asociado con una mala respuesta a los tratamientos biológicos.[130]

1.5.5.3. MARCADORES FECALES

Son proteínas y productos de degradación leucocitarios que no se modifican por las enzimas contenidas en la luz intestinal. Como ventaja, presentan una mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales, ya que se elevan sólo en procesos que cursan con una eliminación marcada de leucocitos en heces. Guardan una buena correlación con las lesiones en la mucosa colónica, permitiendo estimar el grado de actividad de la EII[134]. En determinadas situaciones, su monitorización podría sustituir a la revisión endoscópica.[138]

1.5.5.3.1. CALPROTECTINA FECAL

La calprotectina fecal (CPF) es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos.[139] Su presencia en heces es proporcional a la migración de neutrófilos al tracto gastrointestinal. Es estable en heces a temperatura ambiente hasta una semana y se cuantifica mediante ELISA. Por lo general se considera niveles normales por debajo de los 50 µg/g,[139] aunque algunos autores consideran normal hasta los 100 µg/g.[140]

Es un marcador sensible para detectar un proceso orgánico en el tracto gastrointestinal, lo que permitiría diferenciar una patología orgánica de otra funcional, justificando un posterior estudio endoscópico.[141] Sin embargo, su especificidad para identificar una EII como la responsable de dicho proceso es limitada. Puede elevarse en presencia de neoplasias colorrectales o infecciones. También varían en relación al consumo de AINEs, inhibidores de la bomba de protones (IBP), edad, dieta y actividad física, lo que puede limitar su interpretación.

Muestra una buena correlación con la actividad tanto clínica como endoscópica e histológica siendo un marcador más eficiente que la PCR. Sin embargo esta correlación es menor con la actividad endoscópica localizada en el ID.[130]

1.5.5.3.2. LACTOFERRINA FECAL

Es una glucoproteína transportadora de hierro que se encuentra en los neutrófilos activados. Al igual que la CPF, permanece estable en las heces y se determina por ELISA, pero la experiencia

en EII es más limitada. Permitiría el diagnóstico diferencial entre una EII y un trastorno funcional,[142] aunque su papel es menos fiable que el de la CPF y, al igual que esta, puede elevarse en patologías infecciosas.[138] Su papel en la estimación de la actividad es limitado, ya que se han encontrado valores similares en pacientes con enfermedad activa y en remisión.[142]

1.5.5.4. MARCADORES FUTUROS DE NUEVA GENERACIÓN

La búsqueda continua de marcadores fiables que permitan diferenciar entre EII y sujetos sanos, entre EC y CU, así como entre enfermedad activa y remisión, han motivado la identificación de perfiles genómicos, proteómicos y metabolómicos como potenciales marcadores tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la enfermedad.[143]

1.6. TRATAMIENTO MÉDICO

1.6.1. CONSIDERACIONES GENERALES

La EC es una patología crónica, progresiva e incapacitante, de la que a día de hoy no se conoce tratamiento curativo. Por ello, la finalidad de los tratamientos consistirá en inducir la remisión a corto plazo, y a mantenerla a largo plazo.

Una inflamación crónica persistente no tratada, incluso en pacientes asintomáticos, conlleva un peor pronóstico.[144,145] Una intervención temprana junto con una monitorización estrecha puede prevenir la aparición de complicaciones y disminuir la necesidad de cirugías.[146-148] El objetivo va más allá del control de los síntomas, persiguiendo la curación mucosa.

La elección del tratamiento en cada momento dependerá de múltiples factores: la actividad y la gravedad de los síntomas, la localización y fenotipo de la enfermedad, la respuesta previa a otros tratamientos, la presencia de complicaciones o MEI, los factores de riesgo individuales para una evolución agresiva, así como el balance riesgo / beneficio de cada fármaco concreto.[1,149]

Los síntomas con frecuencia no se correlacionan con el grado de inflamación, siendo necesario recurrir a marcadores más objetivos (CPF, endoscopia, pruebas de imagen) que permitan la monitorización del paciente a fin de detectar un nuevo brote en su fase asintomática para instaurar un tratamiento efectivo que evite la aparición de complicaciones.[146,150,151]

Además, síntomas como el dolor abdominal o la diarrea, pueden deberse a otras causas. Por ello deben considerarse otras posibles explicaciones a los síntomas, como gastroenteritis, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares o dismotilidad intestinal.[1]

El manejo de la EC, además los tratamientos farmacológicos, debe incluir otras medidas encaminadas a mantener un buen estado de salud. Es importante el abandono del tabaco, la corrección de déficits nutricionales, la vigilancia de infecciones o tumores, la actualización del calendario vacunal, la prevención de osteoporosis y la protección solar.[75,150,152-154]

La presencia de inflamación activa por EC debe confirmarse antes de iniciar o cambiar un tratamiento médico. El manejo del paciente debe tener en cuenta la actividad, localización y comportamiento de la enfermedad. Diferentes preparaciones se liberan a distintos niveles y pueden tener una acción local.[1]

Entre las opciones terapéuticas actualmente aprobadas para el tratamiento de la EC se incluyen: los corticoides, los inmunomoduladores (tiopurinas y metrotexato), los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales anti-TNF, anti-integrinas y anti-interleuquinas) y, recientemente, inhibidores de la JAK (Upadacitinib).

Aunque en el pasado se han empleado fármacos como los aminosalicilatos, varias revisiones sistemáticas y meta-análisis no han evidenciado un claro beneficio frente a placebo,[155,156] por lo que a ECCO se posiciona en contra de su uso.[149] Los ATB de acción sistémica o la terapia con nutrición enteral no ha demostrado beneficio clínico para el tratamiento en adultos.[1]

1.6.2. FÁRMACOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

1.6.2.1. CORTICOIDES

Los GC son los fármacos más utilizados en la EII y probablemente los que más han logrado cambiar el curso clínico de la enfermedad. Se emplean ampliamente en otras enfermedades con inflamación crónica como la artritis reumatoide, el asma o las enfermedades autoinmunes.

Los GC son más potentes que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) actuando a varios niveles del proceso inflamatorio:

- Sobre la fase vascular, disminuyen la vasodilatación y el aumento de permeabilidad producidos por las prostaglandinas y la histamina.
- Sobre la inmunidad celular, disminuyen la migración tisular y la fagocitosis de los macrófagos y la proliferación de linfocitos T.
- Sobre la inmunidad humoral, inhiben la producción de citocinas proinflamatorias.
- Además, inhiben procesos más tardíos de la inflamación, como la fibrogénesis y la proliferación vascular, lo que interfiere en el proceso de cicatrización.

Los GC son sintetizados de forma natural por la corteza suprarrenal a partir del colesterol, siendo el cortisol el principal de ellos. Su liberación está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y sigue un ritmo circadiano.

Existen distintas moléculas de GC sistémicos sintéticos derivados del cortisol, que difieren en su potencia, actividad mineralcorticoide relativa y su vida media. En el tratamiento de la EII se utilizan de forma preferente la *hidrocortisona*, *prednisona* y *metilprednisolona*. Además, se han desarrollado GC de "segunda generación" mayor potencia tópica pero menor biodisponibilidad sistémica debido a su metabolismo de primer paso hepático: la *budesonida* y la *beclometasona*.

La principal limitación de estos fármacos es la presencia de EA, que se dividen en:

- ✓ **Agudos**: HTA, hipercolesterolemia, retención hídrica, "cara de luna llena", acné, aumento de vello, redistribución de la grasa corporal, intolerancia a la glucosa, leucocitosis, labilidad emocional y brotes psicóticos. Desaparecen al retirar el fármaco.
- ✓ **Crónicos**: neuropatía, miopatía proximal, infecciones, cataratas, glaucoma, necrosis avascular ósea, atrofia suprarrenal, retraso del crecimiento, osteoporosis.

Para disminuir estos EA, se debe limitar la dosis y duración del tratamiento. Se recomienda asociar calcio y vitamina D para prevenir la pérdida de masa ósea, además de controlar la glucemia y las cifras tensionales en caso de DM e HTA previas.[157]

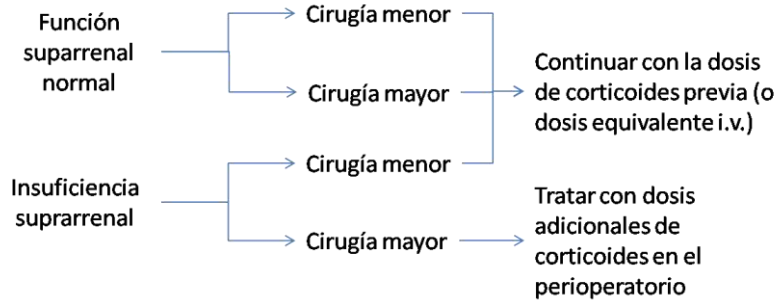
No sólo el uso de corticoides presenta complicaciones, también la retirada brusca después de una administración prolongada puede producir complicaciones graves como la insuficiencia suprarrenal (ISR).[157] En aquellos pacientes con EC en tratamiento esteroideo que se van a someter a una intervención quirúrgica debe calcularse el incremento de dosis para hacer frente al estrés relacionado con la intervención, y vigilar datos de ISR postquirúrgica. Por otro lado, el uso de corticoides antes de la cirugía tiene un impacto negativo en la cicatrización, en el control de la glucemia y de infecciones, que pueden aumentar el riesgo de morbilidad postoperatoria.

Antes de una intervención programada conviene valorar el beneficio de mantener la medicación y calcular el riesgo de ISR. Éste dependerá del estrés quirúrgico, el tiempo y la dosis de corticoides previos. En la actualidad no hay recomendaciones estandarizadas sobre la prescripción de los corticoides perioperatorios en la EII. *Hicks et al*. proponen una estrategia de manejo estadificando al paciente según el riesgo de presentar una ISR (tabla 5, figura 2), aunque concluyen que, en la mayoría de pacientes, la administración de corticoides en el perioperatorio es innecesaria e incrementa el riesgo de complicaciones.[158]

Tabla 5. Estadificación del riesgo de ISR en pacientes con EII en tratamiento con corticoides previo a una cirugía

Grupo de riesgo	Definición
Grupo 1. Pacientes con función adrenal normal	Cortisol sérico >18mcg/dl
Grupo 2. Pacientes con bajo riesgo de ISR	Pacientes que reciben cualquier dosis de corticoides exógenos <3 semanas o toman de forma crónica prednisona <5mg/d
Grupo 3. Pacientes con riesgo probable de ISR	Pacientes que reciben dosis de prednisona >20mg/d durante >3 semanas
Grupo 4. Pacientes con riesgo intermedio o desconocido de ISR	Exposición prolongada a corticoides (prednisona >20mg/d, >3 semanas en el último año); o pacientes con toma de prednisona 5-20 mg/d

Figura 2. Manejo perioperatorio del tratamiento corticoideo



1.6.2.1.1. BUDESONIDA

Se trata de un corticoide de gran potencia esteroidea en determinadas localizaciones del ID y colon (5 veces mayor que la prednisona), pero con una biodisponibilidad sistémica sólo del 10-15% gracias al efecto de primer paso hepático. Asocia menos EA que los corticoides sistémicos[159] siendo el fármaco de elección para inducir la remisión clínica en la **EC ileocecal leve-moderada**.

La budesonida oral se emplea a dosis de 9mg/d durante 8 semanas. Mientras que en los corticoides sistémicos una vez alcanzada la remisión se recomienda un descenso progresivo, en el caso de la budesonida oral no está totalmente aclarado. La dosis estándar de 9mg durante 2 meses raramente suprime el eje HHA, con escasa frecuencia da manifestaciones clínicas de hipercorticismo, y no parece asociarse a efectos de supresión de retirada brusca de esteroides.[160,161] No se conocen estudios que establezcan que una retirada progresiva sea preferible para evitar EA.[160,161] Solo se han descrito casos de síndrome de retirada corticoidea brusca en tratamientos superiores a un año.[162]

1.6.2.1.2. CORTICOIDES SISTÉMICOS

En caso de un **brote moderado-grave de EC ileocecal, colónico o de afectación extensa**, resulta necesario recurrir a corticoides sistémicos para inducir la remisión.

La dosis empleada en los brotes moderados es de 1mg/kg/d de prednisona v.o. y, en los brotes graves, de 1mg/kg/d de 6-metilprednisolona i.v. hasta un máximo de 60mg/d. El uso de dosis superiores a 60mg/d en pacientes con peso superior a 60kg no ha demostrado mayor beneficio clínico y se asocia a mayores complicaciones. Se recomienda administrar en dosis única matutina, imitando el ritmo circadiano natural de los GC.[163] No se ha demostrado que dosis divididas sean más eficaces.

El descenso de dosis de los esteroides sistémicos, una vez alcanzada la remisión, se suele realizar reduciendo la dosis de 10 en 10mg/d cada 7 días hasta llegar a 20mg/d y luego de 5 en 5mg/d cada 7 días hasta suspender. Este descenso paulatino de la dosis permite una recuperación progresiva del eje HHA. Una reducción más rápida podría asociarse a una recaída precoz.

El paciente puede no responder adecuadamente a los corticoides en dos situaciones:

- En caso de *corticodependencia*, puede ser adecuado asociar un inmunomodulador, siendo las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) los fármacos de elección. El metotrexato estaría indicado en caso de intolerancia o refractariedad a tiopurinas.
- En caso *corticorrefractariedad*, el tratamiento de elección es la terapia biológica asociada o no a un inmunomodulador tras excluir complicaciones locales (abscesos) y comprobar mediante endoscopia o pruebas de imagen enfermedad activa.

1.6.2.2. INMUNOSUPRESORES

Los inmunosupresores (IS), en especial las tiopurinas, han sido durante muchos años la base del tratamiento de la EII. A pesar de la llegada de nuevas terapias biológicas más rápidas y potentes, los IS continúan formando parte del arsenal terapéutico en el mantenimiento de la remisión libre de esteroides, en monoterapia o asociados a los fármacos anti-TNF. Entre los IS empleados en el tratamiento de la EII encontramos principalmente las tiopurinas y el metrotexato.

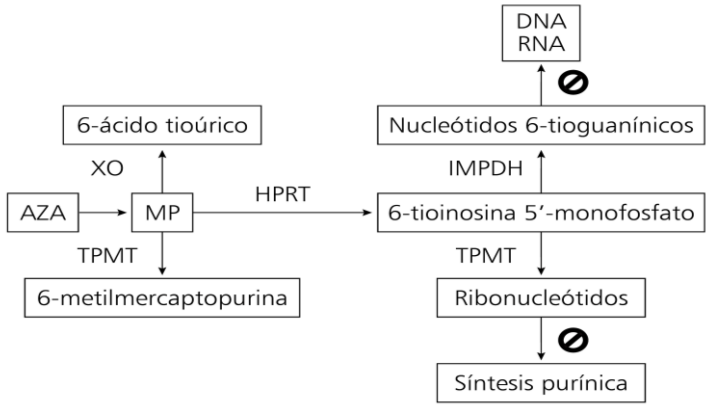
1.6.2.2.1. TIOPURINAS

La azatioprina (AZA) y su derivado la 6-mercaptopurina (6MP) son los IS más utilizados en la EII. Las tiopurinas actúan como agonistas competitivos de las purinas inhibiendo la producción de ácidos nucleicos. Esto interfiere en la producción celular, bloqueando la expansión de las células de la inmunidad adaptativa e inmunidad innata.[164]

Para ejercer su acción deben ser transformadas para dar lugar a sus metabolitos activos, la 6-tioguanina y la 6-metil-mercaptopurina. (Figura 4) Entre las enzimas responsables de su metabolismo destaca la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT), de la que existen

polimorfismos genéticos que confieren una gran variabilidad interindividual en la concentración de metabolitos activos del fármaco, responsables en última instancia su efecto inmunomodulador y de su mielotoxicidad.[165]

Figura 3. Metabolismo de las tiopurinas[166]



XO: xantin-oxidasa; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; HPRT: hipoxantinfosforibosiltransferasa; IMPDH: inosina monofosfato-deshidrogenasa; ⊘: inhibición.

La dosis recomendada en la EII de AZA es de 2,5mg/kg/d; mientras que la de 6MP es de 1,5mg/kg/d. Se debe tener en cuenta que el peso de los pacientes suele disminuir como consecuencia del brote y tiende a aumentar al controlar la inflamación, de modo que pueden darse fracasos terapéuticos si no se ajusta correctamente la dosis al peso.[167]

Las tiopurinas son capaces de lograr la remisión libre de esteroides hasta en un 30-50% de los pacientes, aunque sólo un tercio de ellos alcanzará la curación mucosa y más de la mitad abandonarán el tratamiento por ineficacia o aparición de EA.[168]

Por su lentitud de acción – una media de 4,5 meses – no son fármacos eficaces para inducir la remisión en la EC luminal, pero sí para lograr el **mantenimiento** de la remisión. En pacientes que muestran criterios de corticodependencia se recomienda una rápida introducción de estos fármacos[149,165] y su mantenimiento, en ausencia de contraindicaciones, de forma indefinida, ya que su suspensión se asocia con un elevado riesgo de recidiva.[169,170]

Las tiopurinas han demostrado ser eficaces para **prevenir la recurrencia** en pacientes con EC que han precisado resección quirúrgica.[171] En este contexto, su administración debe ser lo más precoz posible, y se recomienda asociar metronidazol durante los primeros 3 meses.[172]

Otro de los contextos en el que se emplean las tiopurinas es en **combinación con** los fármacos **anti-TNF**. La adición de un tratamiento IS previene la formación de anticuerpos frente al fármaco, mejorando su farmacocinética. En la inducción de la remisión, la combinación de AZA

e infliximab (IFX) es más efectiva que el IFX o la AZA en monoterapia.[165] Durante el mantenimiento, la adición de tiopurinas permite evitar la producción de anticuerpos y revertir una pérdida de respuesta farmacocinética inmunomediada.[173]

Los EA de las tiopurinas constituyen su principal factor limitante. Estos se clasifican en:

- ✓ **Idiosincráticos**: suelen aparecer al inicio del tratamiento (en los 3 primeros meses) y cesan rápidamente tras su suspensión (en 48 - 72h). Incluyen toxicidad gastrointestinal, hepatotoxicidad, pancreatitis, fiebre, artralgias, mialgias y exantemas.
- ✓ **Dosis-dependientes**: pueden aparecer en cualquier momento del seguimiento, suelen responder a un ajuste de dosis, aunque en ocasiones obligan a la retirada del fármaco. Incluyen la mielotoxicidad o la hepatotoxicidad.

Las tiopurinas comportan un riesgo aumentado de ciertos tipos de neoplasias e infecciones:

- Respecto a las **neoplasias**, incrementan el riesgo de tumores cutáneos diferentes a melanoma, síndromes linfoproliferativos, tumores del tracto urinario y neoplasia cervical intraepitelial.[164] El riesgo aumenta con la edad, por lo que en pacientes con edad avanzada hay que sopesar riesgo-beneficio de iniciar o mantener estos fármacos.
- Respecto a las **infecciones**, las más frecuentes son las víricas, incrementándose en caso de neutropenia significativa y de edad avanzada.[165] [174]

A diferencia de los corticoides, el tratamiento con tiopurinas **no incrementa** el riesgo de **complicaciones postoperatorias** en pacientes sometidos a cirugía por su EII, por lo que el tratamiento puede continuarse con seguridad en el periodo perioperatorio.[167]

1.6.2.2.2. METOTREXATO

El metotrexato (MTX) es un análogo antagonista del ácido fólico. Tiene un efecto antineoplásico al inhibir la dihidrofolato reductasa, y un efecto IS al interferir en la proliferación de los linfocitos, inhibir las citoquinas proinflamatorias y la quimiotaxis de neutrófilos.[175]

La biodisponibilidad del fármaco por vía oral es variable (30-90%), pudiendo alterarse en enfermedades del tracto gastrointestinal.[176] Sin embargo, por vía intramuscular o subcutánea (sc) la biodisponibilidad es prácticamente del 100%, por lo que se prefiere esta vía. El fármaco tiene una vida media de 6h, sufre una rápida captación celular y se acumula en los tejidos, por lo que su efecto es lento y acumulativo.

La dosis recomendada en la fase de inducción es de 25 mg/semana por vía sc durante 16 semanas.[177] La dosis de mantenimiento recomendada es de 15mg/semana sc, sin embargo, con esta pauta se han observado tasas de pérdida de respuesta de hasta el 70-80%.[178] Por ello algunos autores recomiendan mantener la dosis de 25mg/semana al menos el primer año.[179]

La evidencia científica actual no permite recomendar el uso de MTX para inducir la remisión clínica en pacientes con EC. Se debe considerar en pacientes corticodependientes con intolerancia o fracaso a las tiopurinas o a los fármacos biológicos.

Los principales EAs del fármaco son la intolerancia gastrointestinal, la mielotoxicidad y la hepatotoxicidad. Estos mejoran con la administración de ácido fólico 5mg/semana. Se recomienda descartar infecciones latentes y actualizar el calendario vacunal antes de iniciar el tratamiento.[177] Debido al riesgo de hepatotoxicidad, el síndrome metabólico o el abuso de alcohol son contraindicaciones relativas.[177] Además, el MTX es teratógeno, por lo que en ambos sexos debe suspenderse el fármaco 3-6 meses antes de la concepción.[177]

1.6.2.3. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (AcM) son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos. Su desarrollo a lo largo de los últimos años ha supuesto un gran impacto en la historia natural de la EII, al disminuir el daño intestinal ocasionado por la inflamación crónica, la necesidad de cirugía y los ingresos hospitalarios.

Los AcM precisan ser administrados por vía parenteral ya que, por vía oral, sufren proteólisis a nivel gastrointestinal.[180] Los AcM disponibles son de tipo IgG y su farmacocinética presenta una gran variabilidad intra e interindividual. Son proteínas exógenas e inducen inmunogenicidad, es decir, formación de anticuerpos antifármaco. En la inmunogenicidad influye el grado de humanización del AcM, la pauta de tratamiento, la duración del mismo y el tratamiento combinado con IS.[181] Los anticuerpos antifármaco afectan a la eficacia del AcM mediante la neutralización directa o aumentando su aclaramiento plasmático.[180]

1.6.2.3.1. ANTI-TNF

Los anti-TNF son agentes antiinflamatorios muy potentes y de acción rápida. Actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), citoquina proinflamatoria clave en la patogenia de la EII, que se encuentra en niveles elevados tanto en sangre como en la mucosa intestinal en pacientes con EII activa. El TNFα es responsable de la transcripción y expresión de otras citocinas proinflamatorias, así como de moléculas de adhesión que favorecen la migración de leucocitos.

Los anti-TNF tienen una relación exposición-respuesta bastante proporcional a la dosis. Sin embargo, factores como el peso, el sexo, los niveles de albúmina, la PCR y la formación de anticuerpos influyen en su farmacocinética. La utilización combinada de IS disminuye la inmunogenicidad y puede aumentar su durabilidad y eficacia.

El tratamiento es más eficaz cuando se administra precozmente, antes de que haya aparecido daño estructural irreversible. El beneficio de estos fármacos, más allá de la respuesta clínica, incluye la cicatrización endoscópica, la reducción de hospitalizaciones y la necesidad de cirugía.

1.6.2.3.1.1. INFLIXIMAB (IFX)

Es un AcM bivalente IgG1 quimérico, con un 75% de origen humano (la fracción constante Fc del anticuerpo) y un 25% de origen murino (la fracción variable Fab que se une a la molécula TNFα). (Figura 5). Este AcM se une tanto al TNFα de membrana como al TNFα soluble y bloquea la unión a sus receptores. Fue aprobado para su uso en la EC en 1998 en EEUU, y en 1999 en Europa. Se administra por vía i.v. con una pauta de inducción de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y una pauta de mantenimiento de 5mg/kg cada 8 semanas.

1.6.2.3.1.2. ADALIMUMAB (ADA)

Es el primer AcM IgG1 enteramente humano. Se une específicamente al TNFα, tanto soluble como de membrana, y bloquea su interacción con los receptores transmembrana. Fue aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) en 2003 para su uso en la artritis reumatoide (AR) y en el 2007 para la EC. Se administra por vía s.c. con una pauta de *inducción* de 160mg en semana 0 y 80mg en semana 2, y una pauta de *mantenimiento* de 40mg/2 semanas.

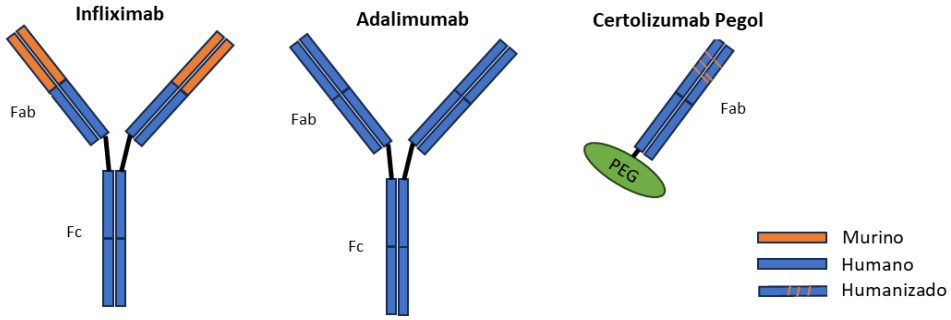
1.6.2.3.1.3. CERTOLIZUMAB (CTZ)

Es un fragmento Fab' (sin la porción constante Fc del anticuerpo) humanizado y pegilado (conjugado con polietilenglicol para aumentar su vida media). Aprobado desde 2008 para el tratamiento de la EC con una pauta de *inducción* de 400mg sc en las semanas 0, 2, 4 seguido de 400mg sc cada 4 semanas de *mantenimiento*.[182]

1.6.2.3.1.4. BIOSIMILARES

Se trata de fármacos con la misma estructura de aminoácidos que el anti-TNF original, pero con pequeñas variaciones en la glicosilación, fosforilación y otras modificaciones postraslacionales. Para ser aprobados por la EMA estas diferencias no deben afectar a la calidad, eficacia y seguridad del producto. Se han aprobado tres biosimilares de IFX, y tres biosimilares de ADA.

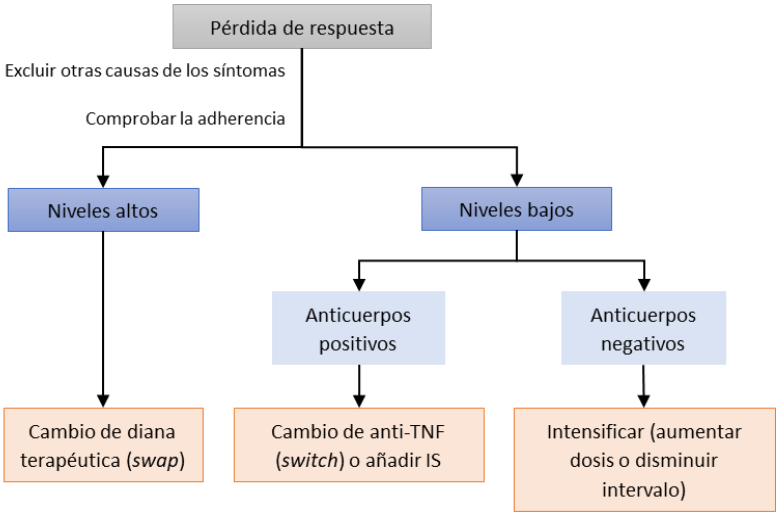
Figura 4. Anti-TNF empleados en EC



A pesar de la eficacia de los anti-TNF, un 10-40% no responden al fármaco durante la inducción (**fallo primario**), mientras que un 30-40% adicional pierde su respuesta durante el mantenimiento (**fallo secundario**), especialmente en el primer año.

La monitorización de los niveles del fármaco permite tomar decisiones en casos de pérdida de respuesta, pudiendo optar por intensificar la dosis, asociar IS, cambiar de anti-TNF (switch) o de diana terapéutica (swap). En caso de intensificar, se puede acortar el intervalo de administración o aumentar la dosis, sin encontrar diferencias entre ambas estrategias.[183]

Figura 5. Algoritmo de manejo de la pérdida de respuesta (fallo secundario) a anti-TNF según niveles y anticuerpos[182]



La adición de tiopurinas al tratamiento con IFX en la inducción, además de disminuir la inmunogenicidad, aumenta la eficacia del fármaco a la hora de lograr la remisión clínica y la curación mucosa.[184] En el caso del ADA, sin embargo, la terapia combinada con tiopurinas no ha demostrado ser superior al empleo de ADA en monoterapia para inducir la remisión clínica.[185]

Los anti-TNF han demostrado un buen perfil de seguridad. El riesgo de **infecciones** es controvertido debido al uso concomitante de GC o IS, además de la inmunosupresión asociada a la propia enfermedad. Se recomienda actualizar el calendario vacunal, evaluar el estado inmunológico de la hepatitis B y realizar un cribado de TBC latente, realizando la correspondiente profilaxis en caso de resultado positivo.

En cuanto al riesgo de **cáncer**, algunos estudios sugieren mayor riesgo de melanoma en pacientes con anti-TNF. Sin embargo, un meta-análisis posterior demuestra que, pese existir mayor riesgo de melanoma en pacientes con EII, el tratamiento anti-TNF no influye.

Entre los **EAs** se encuentran reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas, citopenias, insuficiencia cardiaca, hepatitis autoinmune o empeoramiento de enfermedades desmielinizantes. Pueden darse reacciones paradójicas como la psoriasis y la dermatitis.

En cuanto a la **gestación**, no se asocian a complicaciones durante el embarazo ni a alteraciones en el desarrollo. No obstante, si la gestante se encuentra en remisión, podría considerarse la interrupción en la semana 20 para disminuir la exposición fetal.

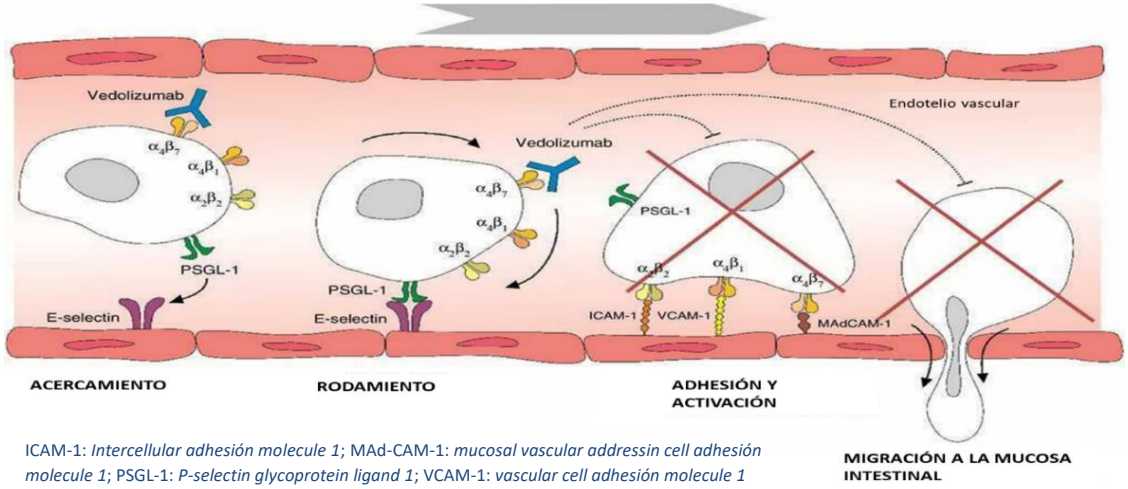
La asociación de los fármacos anti-TNF a **complicaciones postquirúrgicas** es controvertida. Existen revisiones sistemáticas y meta-análisis que concluyen tanto la asociación[186,187] como la no asociación[188,189]; lo que limita las recomendaciones a este respecto.

1.6.2.3.2. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN: VEDOLIZUMAB

La perpetuación de la inflamación requiere la migración de las células inflamatorias activadas hasta los tejidos implicados. Para ello es necesario la captura, rodamiento, adhesión y migración de los leucocitos a través de la pared vascular. Las integrinas, glicoproteínas presentes en la superficie de los leucocitos, son el elemento clave en la adhesión de los leucocitos al endotelio y por ello una importante diana terapéutica en la EII.

Vedolizumab (VDZ) es un AcM humanizado recombinante IgG1 que actúa como inhibidor de la integrina α4β7 impidiendo la adhesión de los leucocitos al receptor endotelial MAd-CAM1, presente en el endotelio del ID y colon.[190,191] Se considera un IS específico del intestino.[192]

Figura 6. Proceso de migración de los linfocitos y mecanismo de acción de Vedolizumab[193]



ICAM-1: *Intercellular adhesión molecule 1*; MAd-CAM-1: *mucosal vascular addressin cell adhesión molecule 1*; PSGL-1: *P-selectin glycoprotein ligand 1*; VCAM-1: *vascular cell adhesión molecule 1*

VDZ se administra mediante perfusión i.v. con una pauta de 300mg en las semanas 0, 2, 6 en la inducción, y posteriormente cada 8 semanas en el mantenimiento. El mecanismo de acción del VDZ puede condicionar su lenta respuesta, debido a que no bloquea la inflamación preexistente, sino que impide un mayor reclutamiento de células inflamatorias. Por ello, durante la inducción parece recomendable asociar tratamiento corticoideo.[194,195]

Por su mecanismo de acción selectivo, el fármaco puede no resultar eficaz en aquellas MEI cuyo curso es independiente de la actividad intestinal.[196]Por otro lado, esta misma selectividad es interesante a la hora de elegir el fármaco en pacientes ancianos con mayor riesgo de infecciones, o en pacientes con antecedentes de neoplasia. Por el contrario, puede aumentar las infecciones gastrointestinales, como aquellas causadas por *Clostridium*.

Con el tiempo, una proporción de pacientes suspenden el fármaco por pérdida de respuesta. Aunque se ha descrito la aparición de anticuerpos frente al fármaco, no se ha demostrado que influyan en la respuesta clínica ni en la aparición de EAs. Los datos sobre monitorización de niveles plasmáticos de VDZ son escasos, no encontrando una clara correlación. Tampoco se ha demostrado que el uso concomitante de IS (tiopurinas o metotrexate) aporte beneficio.

VDZ es un fármaco bien tolerado, con buen perfil de seguridad administrado tanto cada 8 como cada 4 semanas. No se asocia a un mayor riesgo de infecciones oportunistas ni de infecciones graves. No obstante, las recomendaciones a este respecto son las mismas que para los fármacos anti-TNF. Tampoco se ha observado un riesgo aumentado de desarrollo de tumores y, aunque la experiencia en humanos es limitada, en primates se ha mostrado seguro en el embarazo. Se han descrito aparición de reacciones inflamatorias paradójicas similares a las de los anti-TNF, entre las que destacan reacciones articulares y cutáneas de tipo psoriasiforme.[196]

1.6.2.3.3. INHIBIDORES DE INTERLEUQUINAS

Las IL 12 y 23 son dos citoquinas clave en la inmunidad adaptativa que participan en la cronificación de la respuesta inflamatoria.

- La **IL-12**, producida por fagocitos y células dendríticas, se une al receptor IL-12R expresado en la superficie de las células NK y linfocitos T, provocando su activación a Th1.
- La **IL-23**, expresada por linfocitos T y células NK, al unirse al receptor IL-23R desencadena la expansión de las células Th17 estimulando la producción de citocinas efectoras.

El bloqueo de estas interleucinas permitiría por tanto inhibir toda la cascada de señalización intracelular. (Figuras 7 y 8).

1.6.2.3.3.1. USTEKINUMAB

Ustekinumab (UST) es un AcM humano IgG1-κ que bloquea la subunidad p40 que comparten IL 12 e 23. UST ha demostrado su eficacia en la psoriasis, la espondiloartropatía axial, la artritis psoriásica y la EC. Actualmente también ha sido aprobado para la CU.

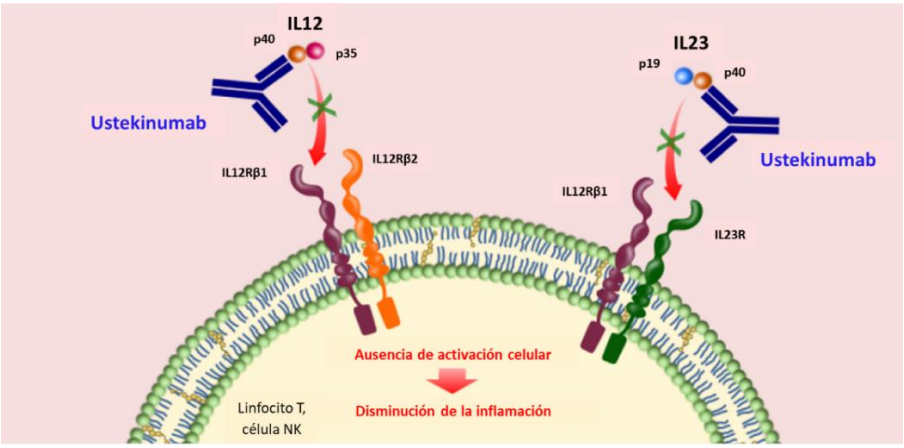
Está indicado para la EC activa, moderada a grave, en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, que sean intolerantes o tengan contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF.

En la inducción se administran 6mg/kg por vía iv, estratificada por rangos de peso: 260mg iv en pacientes <55 kg, 390 en pacientes entre 55 y 85 kg, y 520mg en pacientes que superan los 85kg. Posteriormente se administra por vía s.c. una dosis de 90mg en la semana 8. La respuesta se evalúa en la semana 16, decidiendo suspender el fármaco en ausencia de respuesta, mantenerlo cada 12 semanas (respuesta completa) o cada 8 semanas (respuesta parcial).

Al igual que otros AcM, se observa una pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Algunos pacientes logran recuperar la respuesta acortando el intervalo de administración[197] o administrando una reinducción i.v.[198-200] La combinación con IS no parece influir en la eficacia. En cuanto a los niveles, una concentración mayor del fármaco se asocia a un porcentaje de remisión superior[201]. La proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos es inferior al 3%.[197]

UST presenta un excelente perfil de **seguridad**, con EAs escasos y leves.[202] Los más frecuentes son infecciones respiratorias altas, cefalea y artralgias. No aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas o de neoplasias. En pacientes que habían desarrollado psoriasis con anti-TNF, las lesiones cutáneas se resuelven al iniciar el tratamiento con UST mientras que se mantiene la remisión de la EC. Sin embargo, se han descrito algunas reacciones paradójicas con UST.[203-205] Aunque la experiencia en humanos es limitada, los estudios en primates no han demostrado EA en el **embarazo** ni en el periodo postnatal.

Figura 7. Mecanismo de acción de Ustekinumab[206]



1.6.2.3.3.2. RISANKIZUMAB

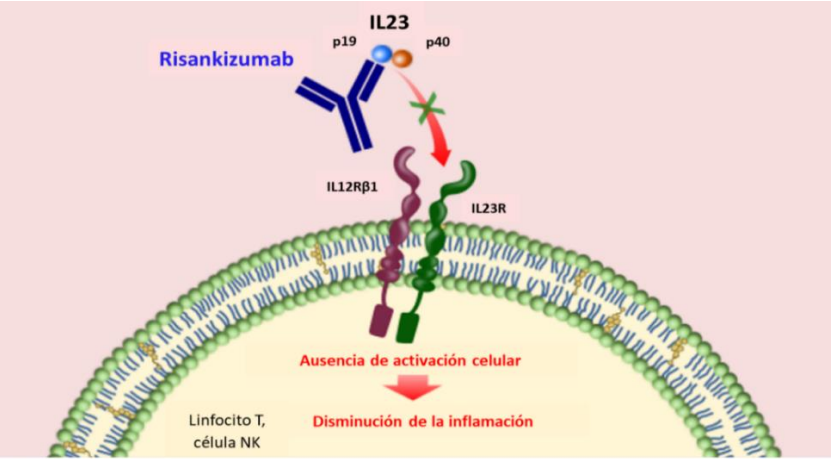
Risankizumab (RZB) es un AcM humanizado IgG1 que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de IL-23 humana, sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, RZB inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias

Anteriormente indicado para el tratamiento de la Psoriasis y Artritis Psoriásica, desde 2023 en España, se aprueba también su uso en EC. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante perfusión iv en la semana 0, semana 4 y semana 8, seguida de 360 mg administrados mediante inyección sc en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado un beneficio terapéutico en la semana 24.

La seguridad y eficacia de RSK en la EC está respaldada por dos ensayos clínicos de inducción (ADVANCE y MOTIVATE)[207] y un ensayo clínico de mantenimiento (FORTIFY).[208] Los estudios que comparan indirectamente RZB frente UST muestran tasas más altas de respuesta durante la inducción en favor de RZB, siendo la remisión del CDAI comparable en el mantenimiento.[209]

Figura 8. Mecanismo de acción de Risankizumab[206]



1.6.2.4. MOLÉCULAS PEQUEÑAS

1.6.2.4.1. "JAK – INHIB"

Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o los factores de crecimiento implicados procesos como la respuesta inflamatoria, la hematopoyesis y el control

inmunitario. Existen cuatro enzimas JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación modula la expresión de los genes y la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, JAK2 lo es para la maduración de los hematíes y JAK3 juega su papel en la función de los linfocitos.

Los inhibidores de la JAK son moléculas pequeñas que inhiben la actividad cinasa de las JAK y disminuyen la transducción intracelular de la vía JAK/STAT1. Están indicados para el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias crónicas.

Sin embargo, estos fármacos se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), tromboembolismos venosos (TEV), neoplasias e infecciones víricas como la reactivación del virus del Hérpes Zóster (VVZ). Se desaconseja en pacientes con antecedentes de trombosis, insuficiencia cardiaca, arritmias, trastornos de la coagulación, inmovilización prolongada, que se vayan a someter a cirugía o tomen anticonceptivos orales.

Mientras en el arsenal terapéutico de la CU se dispone de varios JAK-inhib (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib), sólo este último ha sido aprobado por el momento para la EC.

1.6.2.4.1.1. UPADACITINIB

Upadacitinib (UPA) inhibe la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. Tras demostrar su eficacia en enfermedades reumatológicas, recientemente ha sido aprobado también en EII: CU y EC.[210]

Las citoquinas proinflamatorias transducen señales a través de la vía JAK1 y están involucradas en la patología de las EII. La inhibición de JAK1 con UPA modula la señalización de citoquinas dependientes de las JAK reduciendo la carga inflamatoria y los signos y síntomas de las EII.

UPA está indicado para el tratamiento de la EC moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o biológico.

La dosis de inducción es de 45 mg vo una vez al día durante 12 semanas, pudiendo alargar 12 semanas más con dosis de 30 mg aquellos en aquellos que no logren un beneficio adecuado. La dosis de mantenimiento es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica:[211]

- 15 mg en pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.

- 30 mg en pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.

1.6.2.5. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

1.6.2.5.1. HIERRO, VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO

La anemia es la complicación más frecuente en pacientes con EII, presente en un 21% de los casos,[212] incluyendo pacientes con actividad y en remisión.[213] La etiología es multifactorial, siendo las causas más frecuentes, el déficit de hierro y la anemia por trastornos crónicos. Otras causas son el déficit de B12 o ácido fólico, la anemia hemolítica y la inducida por fármacos.

El tratamiento con **hierro** se recomienda en todo paciente con EII y anemia por déficit de hierro con independencia de la actividad clínica de la enfermedad. El objetivo debe ser normalizar las cifras de hemoglobina y también los depósitos de hierro.

El hierro oral está recomendado en pacientes con anemia leve (Hb>11g/dL) en los que la enfermedad esté quiescente y la absorción de hierro no se vea comprometida.[212,214]Las sales de hierro (fumarato, sulfato o gluconato) son las formulaciones que mejor se absorben en el intestino. El hierro oral presenta inconvenientes como la intolerancia gastrointestinal, la lentitud de acción y el efecto inflamatorio sobre la mucosa dañada, por lo que en la EII se prefieren cada vez más las formulaciones i.v.

El hierro i.v. está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con EC activa, con intolerancia al hierro oral o Hb <10g/dL.[212] Las formulaciones más eficaces y con menos EA son el hierro carboximaltosa, administrada en dosis de 500-1000mg una vez por semana; y el hierro sacarosa, que puede administrarse hasta 200-300mg por ciclo de tratamiento. Una respuesta adecuada se reflejaría en un aumento de 2g/dL de Hb en 4 semanas. Los límites del tratamiento (sobrecarga férrica) se consideran IST >50% y ferritina sérica >800µg/dL.[212]

La eritropoyetina debe reservarse para pacientes sin una adecuada respuesta al hierro oral, mientras que la transfusión debe considerarse si la Hb es <7g/dL o si existen síntomas o factores de riesgo específicos. En cualquier caso, debe acompañarse de suplementación con hierro iv.

Los pacientes con EC pueden presentar déficit de **vitamina B12**, en especial aquellos que presentan actividad ileal o en los que se ha realizado una resección intestinal a este nivel[215] por lo que se recomienda el cribado anual de déficit de B12 en estos pacientes.[216] En caso de déficit, se puede administrar tanto por vía parenteral u oral, aunque resulta preferible la primera.

En caso de déficit de **ácido fólico**, resulta suficiente con administrarlo de forma oral a dosis de 5mg al día durante 4 meses, antes de la comida.[215]

1.6.2.5.2. CALCIO Y VITAMINA D

Se ha observado una elevada prevalencia de osteopenia/osteoporosis en pacientes con EC (20-50%)[119], lo que implica un riesgo mayor de sufrir fracturas óseas. Entre las causas se encuentran una ingesta insuficiente de calcio y vitamina D, una malabsorción de los mismos por la propia inflamación o resección intestinal, una menor exposición solar, el tratamiento con GC y la acción de las citocinas proinflamatorias sobre el metabolismo óseo.[119,217]

Se deben monitorizar los niveles de calcio y vitamina D en todos los pacientes y se recomienda cribado de osteopenia/osteoporosis mediante densitometíra (DEXA) en aquellos con uno o más factores de riesgo: edad > 50 años, postmenopausia, más de 3 meses de tratamiento con GC, enfermedad de larga evolución, fractura sin traumatismo previo, y un elevado IMC.

Es ampliamente conocido que el uso continuado de GC induce a largo plazo una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) debido a la hipofunción y apoptosis de los osteoblastos, junto con una marcada resorción ósea.[215]

En pacientes en tratamiento con GC se debe considerar suplementación con calcio y vitamina D. La ECCO recomienda administrar 500-1000mg de calcio y 800-1000 IU de vitamina D diariamente como medida profiláctica durante el tratamiento. En presencia de osteopenia / osteoporosis, se recomienda la misma suplementación.[119]

1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

A pesar de los avances en el tratamiento médico, la mayoría de los pacientes con EC precisará ser intervenido quirúrgicamente a lo largo de la evolución de su enfermedad, si bien gracias a los nuevos biológicos el número de intervenciones se ha reducido de forma considerable.

La cirugía en la EC no es curativa, pero en ciertas situaciones es la opción más recomendable. El **momento idóneo** debe ser valorado conjuntamente por cirujano y gastroenterólogo, para conseguir que el paciente llegue en las mejores condiciones al quirófano (infección controlada, buen estado nutricional, baja carga inflamatoria, mínima inmunosupresión).[218] Tampoco se debe demorar la cirugía cuando esté indicada, ya que conlleva mayores complicaciones, dificultades técnicas y mayor posibilidad de tener que realizar un estoma derivativo.[219]

Tras la cirugía, la recurrencia es la norma, y los pacientes deberán continuar con el seguimiento médico asociado a un eventual tratamiento que ayude a prevenir esa recurrencia postquirúrgica. A pesar de ello, entre el 40 y 50% de los pacientes precisará una nueva intervención. Por tanto, las técnicas quirúrgicas deben ser lo más **económicas** posibles, con el fin de prevenir el intestino corto, que resulta en un fallo intestinal cuando la longitud es inferior a 150 cm.[220] En caso de realizar una resección intestinal, se deben dejar 1-2 cm de margen macroscópico sano y revisar todo el intestino en busca de lesiones no diagnosticadas.

La cirugía **laparoscópica** ofrece resultados similares en cuanto a recurrencia, sepsis, hemorragia, obstrucción o dehiscencia. En manos expertas, presenta incluso menores complicaciones que la laparotomía, por lo que se debe ofrecer como primera opción. Sin embargo, en presencia de grandes abscesos o fístulas complejas no sería recomendable el abordaje laparoscópico.

En cuanto a las incisiones, es preferible realizarlas en la **línea media** y evitar las fosas iliacas, con el fin de evitar cicatrices que interfieran con la ubicación de futuros estomas.

En una primera intervención abdominal de un paciente con EC es aconsejable realizar **apendicectomía**, de forma que evitemos problemas de diagnóstico diferencial en el futuro.

Se deberá **evitar** cualquier tipo de **sutura** en caso de perforación con peritonitis, tejidos muy inflamados, inestabilidad hemodinámica, o tratamiento prolongado con dosis elevadas de GC, por el riesgo de dehiscencia de la sutura. También se desaconseja el **by-pass** intestinal, ya que la enfermedad queda "in situ" pudiendo aparecer complicaciones mayores, además de favorecer sobrecrecimiento bacteriano y aumentar el riesgo de cáncer.

El diámetro de la anastomosis parece jugar un papel importante en la aparición de recurrencia. En este sentido, se han realizado varios estudios que demuestran que la **sutura mecánica latero-lateral** (L-L) ofrece mejores resultados que la sutura término-terminal (T-T),[221-223] con menor tasa de dehiscencias de la anastomosis y de recurrencias postquirúrgicas.

Es importante tener en cuenta que la resección del íleon terminal puede condicionar **malabsorción de sales biliares** y déficit de **vitamina B12**.

1.7.1.1. OPTIMIZACIÓN PREOPERATORIA

En la mayor parte de los casos, la cirugía en la EC se realiza de forma electiva, lo que permitirá realizar una adecuada evaluación preoperatoria. Se deberá realizar un **estudio completo** (analítica, endoscopia, pruebas de imagen), para conocer la extensión y la actividad de la enfermedad y descartar la presencia de sepsis.

En todo paciente con EC que precise cirugía abdominal se debe realizar una **evaluación nutricional** preoperatoria[224] con el fin de optimizar el estado nutricional. La nutrición oral y enteral en particular reduce de forma significativa la morbilidad postoperatoria.[225] La nutrición parenteral debe considerarse cuando existen impedimentos para la nutrición oral o enteral.

Es obligatoria una adecuada **profilaxis antibiótica**, que debe administrarse antes de la inducción anestésica, así como la **profilaxis tromboembólica** mediante heparinas de bajo peso molecular (excepto en el caso de hemorragia digestiva aguda significativa).

El uso preoperatorio de **corticoides** (≥20mg de prednisona al día > 6 semanas) asocia un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas.[226] La reducción de la dosis de GC se debe monitorizar para evitar el aumento de la carga inflamatoria.[224] Se debe considerar la realización de un estoma temporal cuando no se puedan reducir las altas dosis de GC y/o existan otros factores de riesgo (p.e. sepsis, malnutrición, tabaquismo)[224] para la aparición de dehiscencias. Hay poca evidencia que demuestre el beneficio de administrar preoperatoriamente dosis de estrés de GC frente a mantener la misma dosis del preoperatorio.[227,228] Las **tiopurinas**, no parecen influir en las complicaciones postquirúrgicas y pueden continuarse de forma segura.[218,226,229,230]

El uso de fármacos biológicos en el perioperatorio resulta un tema controvertido. La evidencia científica actual sugiere que el tratamiento con fármacos **anti-TNF**,[231] **VDZ**[232,233] o **UST**[234,235] no incrementa el riesgo de complicaciones en pacientes con EC que se someten a una cirugía abdominal. Por tanto, no es obligatorio suspender estos tratamientos antes de la cirugía.[224]Las anastomosis primarias se pueden realizar de forma segura en presencia de tratamiento con anti-TNF, VDZ o UST en ausencia de otros factores de riesgo para aparición de dehiscencias.[224]

Por último, se recomienda el **control de la sepsis** antes de una cirugía abdominal en pacientes con EC.[224] Un adecuado tratamiento ATB asociado a drenaje percutáneo (DP) del absceso, seguido de cirugía electiva, permitirá menor necesidad de estomas, menores complicaciones y menor estancia hospitalaria comparado con la cirugía urgente y el drenaje quirúrgico.[218,236,237]

1.7.2. INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Con independencia del tramo intestinal afecto, las indicaciones de cirugía en EC se resumen en:

1. Fracaso del tratamiento médico.
2. Prevención o tratamiento del cáncer.
3. Complicación de su EC.
4. Reconstrucción del tránsito tras una cirugía previa.

1.7.2.1. FRACASO DEL TRATAMIENTO MÉDICO

- ✓ Por persistencia o empeoramiento de los **síntomas** de la propia EC.
- ✓ **Corticodependencia**: si después de la remisión del brote no resulta posible retirar los GC en 2 intentos consecutivos en el periodo de 6 meses, o 3 intentos en el periodo de un año.
- ✓ **Complicaciones** derivadas del **tratamiento** médico, en ausencia de otra alternativa eficaz (p.e. cataratas o fracturas por del uso de GC, focos sépticos en pacientes con IS o biológicos).

1.7.2.2. PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DEL CÁNCER

- ✓ *Indicaciones absolutas*: cáncer invasivo
- ✓ *Indicaciones relativas*: displasia de alto grado o displasia asociada a lesión o "masa" (DALM).

El **carcinoma ileal** es raro y se diagnostica en la mayoría de casos en el análisis histológico de la pieza quirúrgica, en pacientes intervenidos por síntomas obstructivos.

El **cáncer de colon** es 2 veces más frecuente en pacientes con EC de colon que en la población general. Los factores de riesgo son: diagnóstico a edad temprana, colitis extensa, presencia de displasia o pseudopólipos, patrón penetrante y CEP.[220] En pacientes con diagnóstico de cáncer o displasia de alto grado se aconseja **proctocolectomía total**. Esto es así porque la displasia suele ser multifocal en la colitis por EC, observando una alta tasa de cánceres metacrónicos durante el seguimiento cuando se optaba por una resección colónica segmentaria. Otra opción es realizar colectomía total con anastomosis ileorrectal y realizar una vigilancia del recto.

1.7.2.3. COMPLICACIONES DEBIDAS A LA EC

- ✓ *Indicaciones absolutas*: perforación, hemorragia masiva, obstrucción intestinal, colitis grave no respondedora o megacolon tóxico.
- ✓ *Indicaciones relativas*: estenosis, flemones, fístulas, abscesos abdominales, hemorragia gastrointestinal crónica, retraso del crecimiento en niños.

La localización afectada con mayor frecuencia y, por tanto, la que tiene más posibilidades de precisar cirugía es la región ileal o ileocecal. Las complicaciones que más frecuentemente requieren cirugía son la obstrucción, la sepsis (absceso intraabdominal) y las fístulas.[238]

1.7.2.3.1. OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Es común que los pacientes precisen intervenirse tras varios brotes de suboclusión intestinal. Es importante distinguir si la oclusión se debe a **fenómenos inflamatorios** que provocan edema de

la pared intestinal, en cuyo caso suelen responder a tratamiento médico; o si se debe a **fenómenos de fibrosis**, en cuyo caso el tratamiento médico será fútil y precisarán cirugía.

En caso de obstrucción aguda del ID, siempre que sea posible (en ausencia de isquemia o peritonitis), se prefiere la **cirugía diferida**.[224] Normalmente la obstrucción no es completa y el paciente responde a tratamiento conservador que incluye reposo intestinal, descompresión gástrica, fluidoterapia y tratamiento con GC iv.[220,224] Esto dará más tiempo a que el paciente llegue en condiciones óptimas de nutrición e inmunosupresión a una potencial cirugía. No obstante, en cualquier momento que el paciente presente síntomas o signos radiológicos de perforación, será indicación de **cirugía urgente** con resección del asa intestinal afecta.[224]

En caso de estenosis cortas (<5cm) accesibles al endoscopio, se puede optar tanto por cirugía como por **dilatación endoscópica con balón**, asociada o no a la infiltración local de corticoides.[220,224] La dilatación de las estenosis primarias o anastomóticas resulta efectiva a corto plazo. Sin embargo, la recurrencia es la norma precisando cirugía en los siguientes 5 años.

1.7.2.3.2. SEPSIS – ABSCESO INTRAABDOMINAL

El tratamiento de la EC activa complicada con absceso intraabdominal es arriesgado. La inmunosupresión puede ser peligrosa y el tratamiento ATB insuficiente. Por otro lado, la cirugía de urgencia sin control previo del foco séptico tiene el riesgo añadido de que el paciente se encuentre en condiciones subóptimas y de que acabe precisando un estoma.

El **DP** mediante control por imagen es el tratamiento de elección en abscesos uniloculares, bien definidos, accesibles por radiología intervencionista. En estos casos la tasa de éxito supera el 75%[239] evitando la cirugía a corto plazo en un 50% de los pacientes y de forma definitiva en un 30%.[240] Sin embargo, la **cirugía electiva** se debe considerar tras el control del foco séptico mediante DP asociado a tratamiento ATB, ya que la recurrencia del absceso es 6.5 veces superior en casos de DP único frente a aquellos con resección quirúrgica posterior.[236] Un DP exitoso puede considerarse el puente a una cirugía programada, permitiendo optimizar el tratamiento médico y estado nutricional con mejores resultados postoperatorios.

Si a pesar del DP no mejora el estado séptico, debe plantearse una **cirugía preferente**. También está indicada la cirugía como tratamiento de primera elección en caso de abscesos multiloculados. La cirugía consistirá en la resección con anastomosis primaria si las condiciones sépticas no son graves y, en caso contrario o ante la duda sobre la viabilidad de la anastomosis, se realizará resección con estoma provisional, que se cerrará en un segundo tiempo.[220]

1.7.2.3.3. FÍSTULAS

Estas pueden ser internas, entre órganos vecinos; o externas, hacia la pared abdominal.

Dentro de las fístulas internas, las **entero-entéricas** son las más frecuentes, y por si solas no son una indicación de cirugía salvo si son sintomáticas y/o excluyen a un gran tramo de intestino. Las fístulas **enterovesicales** o **enterovaginales,** más frecuentes en el embarazo, sí son indicación de intervención en la mayoría de casos.

Las fístulas **enterocutáneas** suelen ser postoperatorias. Si ocurre en la primera semana requerirá reintervención mientras que, entre la primera semana y los 2 meses de la cirugía, puede responder a manejo conservador con soporte nutricional. Las fístulas enterocutáneas espontáneas acaban en cirugía en un 60%, mientras que un 30% logra responder a los anti-TNF.

En caso de intervención, se realizará resección del tramo intestinal afecto y del trayecto fistuloso, cerrando a continuación el orificio secundario.

1.7.2.3.4. PERFORACIÓN LIBRE

Desencadena una peritonitis con el consiguiente abdomen agudo, que requiere ser intervenido de forma inmediata. En este caso se aconseja realizar resección con estoma proximal y distal, por el elevado riesgo de dehiscencia de la anastomosis.

1.7.2.3.5. HEMORRAGIA MASIVA

Cuando la hemorragia no se controla médica o endoscópicamente es indicación de cirugía. La localización más frecuente en estos casos es colon, aunque si el origen no está claro, habrá que realizar una angiografía, que también puede ser terapéutica.

1.7.2.3.6. UROPATÍA OBSTRUCTIVA

Es una indicación excepcional que puede ocurrir en caso de compresión o fibrosis retroperitoneal por brotes repetidos. En este caso se realiza resección ileocecal sin ureterolisis.

1.7.2.3.7. MEGACOLON TÓXICO

Ocurre en un 2% y se comporta del mismo modo que en la CU. Será indicación de cirugía urgente en caso de falta de respuesta a corticoides a dosis plenas y/o a tratamiento anti-TNF.

1.7.3. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

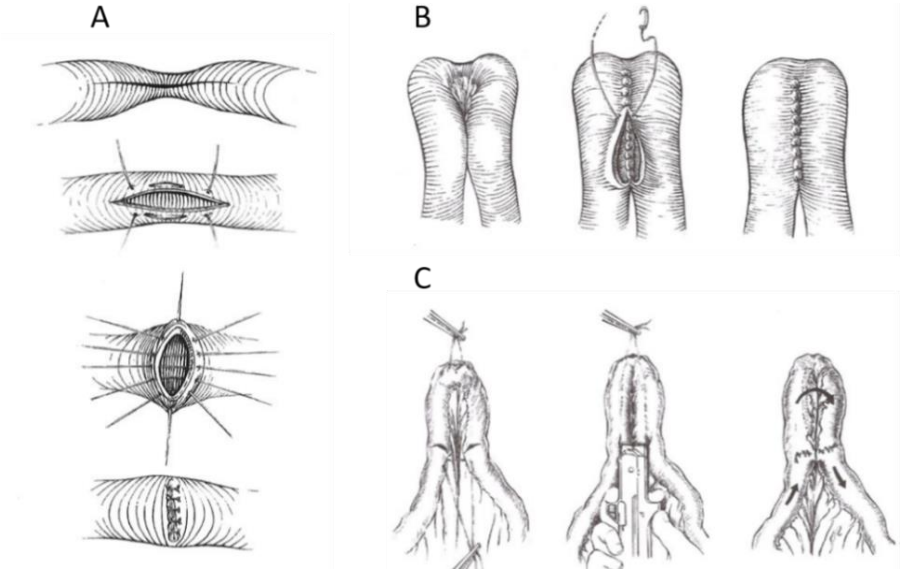
Las técnicas quirúrgicas para la EC incluyen la resección, la estrictuloplastia, y el bypass intestinal.

1.7.3.1. ESTRICTUROPLASTIA

Esta técnica permite aumentar el calibre de la luz intestinal sin necesidad de resección. Se recomienda siempre que sea razonable y técnicamente posible, especialmente en casos de estenosis cortas múltiples.[241] A largo plazo ofrece resultados favorables,[242,243] con potencial reducción de la recurrencia postquirúrgica frente a la resección intestinal.[244]

La técnica de Heineke-Mikulicz, que consiste en abrir longitudinalmente el segmento estenosado y cerrarlo posteriormente en sentido transversal, se prefiere para segmentos estenóticos de 6 a 8 cm. La técnica de Finney y las técnicas isoperistálticas L-L como la de Michelassi, están dirigidas a estenosis largas o múltiples y requieren mayor experiencia.[242] (Figura 10) En el caso de estenosis largas (> 10 cm), o múltiples en el mismo segmento, estaría indicada la resección, siempre y cuando no provoque un síndrome de intestino corto.[245] La presencia de fístulas, engrosamiento y rigidez de la pared intestinal, o riesgo elevado de dehiscencia, contraindica este tipo de técnicas.[220] En la práctica están cada vez más en desuso.

Figura 9. Técnicas quirúrgicas y anastomóticas en EC. A. Estricturoplastia de Heineke-Mikulicz. B. Estricturoplastia de Finney. C. Técnica mecánica de estricturoplastia. duodenal[246]

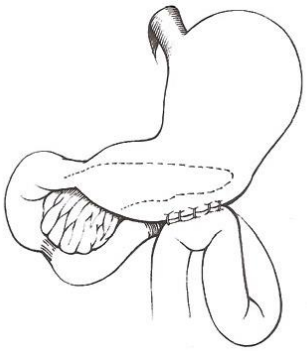


1.7.3.2. BYPASS INTESTINAL

Cuando existe una masa inflamatoria fija al retroperitoneo cuya exéresis no es posible, se recurre a la realización de una anastomosis entre las asas aferente y eferente al plastrón, de forma que la masa intestinal inflamatoria queda desfuncionalizada. Esta técnica se desaconseja en general debido a la alta tasa de complicaciones que presenta. Al dejar la enfermedad *in situ*, la actividad persiste y pueden aparecer abscesos, fístulas, sobrecrecimiento bacteriano y cáncer.

Se acepta únicamente en la EC de localización gastroduodenal, aunque incluso en estos casos existe controversia en la preferencia del by-pass frente a la estricturoplastia.[246]

Figura 10. Gastroyeyunostomía como tratamiento de estenosis duodenal.[246]



1.7.3.3. RESECCIÓN YEYUNAL O ILEAL

Las resecciones deben ser lo más limitadas posibles, ya que grandes resecciones no disminuyen las recurrencias y, a la inversa, la presencia de márgenes microscópicamente afectos tampoco influirá en la aparición de las mismas.[247] Se recomienda 1-2 cm de margen macroscópico sano. La sutura primaria se puede realizar de forma segura en pacientes tratados con biológicos,[224] en ausencia de otros factores de riesgo como sepsis, malnutrición o tratamiento prolongado con altas dosis de GC, en cuyo caso se aconseja realización de un estoma temporal.[220]

1.7.3.4. RESECCIÓN ILEOCECAL

Anteriormente se había reservado la resección ileocecal a pacientes con estenosis fibrosa sin inflamación activa.[226] Sin embargo, las últimas recomendaciones proponen la resección laparoscópica en pacientes con EC ileocecal limitada (<40cm), como opción alternativa al tratamiento anti-TNF, con un perfil de riesgo-beneficio similar.[224]

Lo más frecuente es la resección ileocecal con posterior anastomosis entre el íleon y el colon ascendente. También se puede realizar una resección del íleon terminal y colon derecho, o únicamente del segmento ileal afecto. La decisión de realizar anastomosis o dejar un estoma temporal dependerá de los factores de riesgo del paciente para dehiscencias.

1.7.3.5. RESECCIÓN SEGMENTARIA DE COLON

La resección segmentaria del colon con anastomosis estaría indicada en casos de estenosis colónica única no complicada.[224] Aunque la dilatación endoscópica en estos casos puede ofrecer resultados exitosos en un 50% de los casos, a corto y largo plazo es frecuente la necesidad de cirugía, presentando en estos casos mayor riesgo de estoma y complicaciones postquirúrgicas que si hubiera indicado cirugía desde el principio.[248,249]

1.7.3.6. COLECTOMÍA TOTAL O SUBTOTAL

Cuando se encuentran afectados múltiples segmentos del colon, en general se prefiere realización de colectomía total o subtotal.[224] También estaría indicada en caso de colitis fulminante, megacolon tóxico o cáncer. Las opciones posibles en estos casos serían:

- Colectomía total o subtotal con anastomosis ileorrectal o ileosigmoide.
- Colectomía total o subtotal con ileostomía terminal, dejando el remanente rectal exteriorizado como fístula mucosa o cerrado a cavidad abdominal.
- Proctocolectomía total con ileostomía permanente.
- Proctocolectomía total con reservorio y anastomosis ileo-anal.

La realización de reservorio ileoanal en la EC de colon habitualmente no se considera una opción. Sin embargo, existen estudios que demuestran que, en el caso de pacientes con EC con afectación colónica exclusiva, los resultados postquirúrgicos son similares a los pacientes intervenidos por CU.[250] Por ello, esta opción se puede considerar en pacientes seleccionados con EC pancolónica refractaria sin historia de EPA, advirtiendo al paciente del riesgo de fallo del reservorio.[224,251] Antes de realizar una reconstrucción (bien sea ileorrectal, ileosigmoide o ileoanal), es importante evaluar el ano y la mucosa rectosigmoidea, ya que la presencia de proctitis o enfermedad perianal conllevarían un elevado riesgo de dehiscencia anastomótica.[220]

1.7.3.7. ANASTOMOSIS

A la hora de reestablecer el tránsito intestinal tras una resección, la elección del tipo de anastomosis puede conllevar distintos resultados en cuanto a la tasa de fístula postoperatoria así como de recidiva de la enfermedad.[252] La anastomosis es un sitio frecuente de recurrencia de enfermedad tras la cirugía. Por ello, múltiples estudios han analizado el efecto que pueda ejercer el tipo de anastomosis realizada (L-L o T-T, isoperistáltica o anisoperistáltica, manuales o mecánicas), en relación a la aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato,[253] así como la recurrencia de la enfermedad inflamatoria a medio-largo plazo.[221,254,255] El elemento fundamental en el que parecen coincidir los estudios es en realizar una anastomosis amplia.[252]

1.7.3.7.1. ANASTOMOSIS CLÁSICAS

1.7.3.7.1.1. MECÁNICAS VS MANUALES

Históricamente y aún en la actualidad persiste la comparativa entre la realización de la sutura manual vs mecánica en cuanto al riesgo de recurrencia, decantándose a favor de las mecánicas[221,254,256] o a unos resultados similares.[257] Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas combinadas como la que se describirá más adelante, podría acabar con esta disyuntiva.

Respecto al riesgo de complicaciones postquirúrgicas entre anastomosis manuales o mecánicas, según la revisión sistemática de *Luglio y Corcione*[258] se producen menos fugas con las mecánicas, mientras que en otros estudios no parecen existir diferencias significativas.[256,259]

1.7.3.7.1.2. TERMINO-TERMINAL VS LATERO-LATERAL

La anastomosis L-L según la mayoría de estudios es la que menor tasa de complicaciones produce con una recurrencia de la enfermedad similar o menor a la T-T, por lo que hasta ahora había sido la técnica preferida.[222,223,254,256] Sin embargo, la comparación de *Gajendran et al*. [260] entre la cohorte de pacientes con anastomosis T-T frente a la L-L muestra un consumo de los cuidados sanitarios y una peor calidad de vida con mayores quejas abdominales en aquellos en los que se realizó anastomosis L-L.

1.7.3.7.2. ANASTOMOSIS DE KONO-S

En septiembre de 2003 el doctor Toru Kono comenzó a aplicar una nueva técnica (anastomosis de Kono-S) con intención de prevenir la estenosis de la anastomosis tras una resección intestinal por recurrencia de la enfermedad a este nivel. La técnica consiste en una anastomosis fucional, termino – terminal, manual ileocólica, que preserva el mesenterio manteniéndolo alejado de la anastomosis.[246]

Su serie de casos publicada en 2011[261], arrojó resultados prometedores (0% de recurrencia con su técnica frente a un 15% con las técnicas clásicas). Estudios multicéntricos en Japón y EEUU apuntan en la misma línea [262-265]. No obstante, estamos a la espera de los resultados de dos nuevos estudios prospectivos randomizados en EEUU y Europa que confirmarán (o no) los resultados publicados hasta la fecha.

1.7.3.7.2.1. EL PAPEL DEL MESENTERIO

Estudios recientes dan cada vez más protagonismo al mesenterio en la patogenia de la EC, aunque su papel sigue siendo incierto.[266] Algunos autores sugieren que el mesenterio tiene un papel protector al controlar la respuesta inflamatoria tras una traslocación bacteriana[246], otros defienden la participación negativa del mesenterio en la patogénesis de la enfermedad.[267]

El fenómeno de avance mesentérico ("*creeping fat*"), donde la grasa del mesenterio se inflama y se extiende más allá de su distribución normal englobando el segmento intestinal afecto,[266] deja patente la relación entre el mesenterio y la EC.[246] El grado de envoltura de la grasa se relaciona con la gravedad de la inflamación intestinal.[268] Esto nos lleva a la controversia: mientras que clásicamente se consideró innecesaria la resección mesentérica,[252] defendiendo incluso que podría comprometer la vascularización e incrementar las complicaciones

postoperatorias,[269] *Coffey et al.*[268] defienden que la resección del mesenterio se relaciona con menor reclutamiento de fibrocitos y mejores resultados con menor tasa de recurrencia.

1.7.3.7.2.2. COMPARACIÓN CON TÉCNICAS CLÁSICAS.

A continuación, se resumen las diferencias principales entre la nueva técnica y las clásicas:

Figura 11. Anastomosis de Kono-S frente a anastomosis convencionales

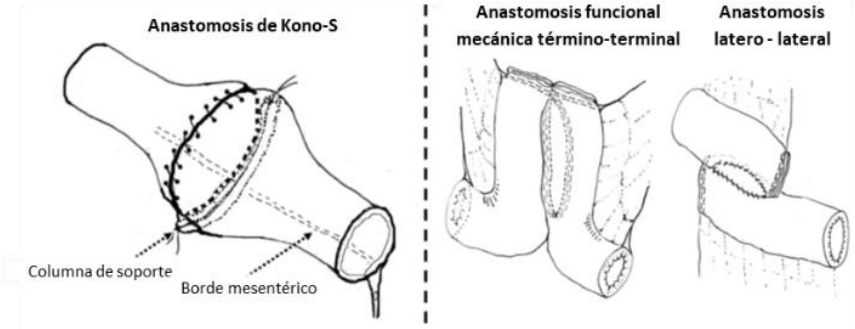


Tabla 6. Comparación de técnicas anastomóticas

Anastomosis de Kono-S	Anastomosis clásicas o convencionales
Anastomosis alejada de la grasa del mesenterio: La creación de la columna de soporte previene la estenosis de la luz anastomótica en caso de recurrencia local	Anastomosis próxima a la grasa mesentérica: Nada previene la estenosis de la luz anastomótica en caso de recurrencia local.
Fácil acceso endoscópico	Acceso endoscópico dificultoso.
Menos estasis del contenido intestinal, mayor velocidad de tránsito a nivel de la anastomosis	Estasis del contenido intestinal: potencialmente influye en la patogenia de la recurrencia sobre la anastomosis.
Se preserva el mesenterio: mejor vascularización e inervación de la anastomosis, lo que favorece la cicatrización y recuperación de la peristalsis, junto a un menor riesgo potencial de recurrencia local	Se reseca parte del mesenterio, disminuyendo la vascularización e inervación del tramo intestinal: mayor riesgo de íleo, problemas en la cicatrización de la anastomosis y mayor riesgo potencial de recurrencia local.

1.7.3.8. ESTOMAS

Con cierta frecuencia los pacientes con EC pueden precisar una derivación quirúrgica del intestino para que aflore a la piel en un orificio diferente al natural. Estas derivaciones, los estomas, se pueden clasificar en función de:

- ✓ Su duración:
  - *Temporales o de protección*: en los casos en los que se requiera mantener la anastomosis libre del tránsito fecal para evitar complicaciones como dehiscencias.
  - *Definitivos*: en el caso de que no sea posible reconstruir el tránsito.
- ✓ Su realización:
  - *Terminales*: sólo tienen una boca anastomótica.

- *Laterales o en cañón de escopeta*: presentan dos bocas evertidas, dispuestas de modo que la proximal *se* encuentre en un plano superior a la distal.

✓ El tramo intestinal implicado:

- *Colostomía*: puede ser a su vez cecostomía, colostomía ascendente, transversa, descendente o sigmoidea.
- *Enterostomía*: puede ser a su vez yeyunostomía o ileostomía.

La ubicación del estoma se debe marcar anteriormente a la intervención con el paciente en bipedestación, en posición supina y sentado. Debe tenerse en cuenta la presencia de cicatrices, pliegues abdominales, musculatura abdominal, forma de vestir y estilo de vida del paciente. Por lo general, la ubicación del estoma será:

- Colostomía ascendente / derecha: en el cuadrante inferior derecho.
- Colostomía transversa: cuadrante inferior derecho o izquierdo.
- Colostomía izquierda / descendente: cuadrante inferior izquierdo.
- Ileostomía: cuadrante inferior derecho.

El estoma debe tener un color rosado a rojo brillante, que indicará que está sano y bien irrigado. Los puntos deben unir el estoma a la piel, y esta debe estar indemne. Los dispositivos de recolección de heces deben adaptarse al tamaño del estoma protegiendo la piel periestomal.

Las complicaciones del estoma y la zona periestomal pueden aparecer en el periodo postoperatorio temprano o tardío entre el 12 y 72%.[270] Las más comunes son la retracción, la hernia periestomal, el prolapso, la necrosis, y problemas cutáneos. Otras complicaciones son la hemorragia, la estenosis, la infección, la aparición de fístulas o ileitis preestomal.

En las ileostomías, la pérdida de la función absorbente del colon trae consigo además una importante depleción de agua, electrolitos, sales biliares y vitaminas liposolubles.

1.8. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN FUNCIÓN DE LA ACTIVIDAD Y LOCALIZACIÓN

El tratamiento de la EC se establece en dos fases:

- Inducción de la remisión: busca lograr el control de la inflamación con relativa rapidez (aproximadamente en ≤3 meses)
- Mantenimiento de la remisión: controlar la actividad durante el mayor tiempo posible, evitando la aparición de nuevos brotes.

En los epígrafes anteriores se han descrito los distintos recursos farmacológicos y técnicas quirúrgicas de las que disponemos actualmente para el tratamiento de la EC luminal. A continuación, se explican las estrategias de tratamiento integrando estos recursos en función de la localización y la actividad de la enfermedad.

1.8.1. INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

1.8.1.1. ENFERMEDAD LEVE - MODERADA

El tratamiento en estos casos dependerá de la localización de la enfermedad. Incluso existe la opción de no tratar en los casos leves y monitorizar de forma estrecha, ya que hasta un tercio de los pacientes con presentación leve no precisará esteroides a lo largo de su enfermedad.

En la *EC ileal o ileocecal leve-moderada*, la **budesonida** a dosis de 9mg/día es el tratamiento de elección,[149] con tasas de remisión entre el 50 y 60% de los casos.[271,272] Aunque su eficacia es inferior los GC convencionales, la incidencia de EA es menor.[272-274] Si en 2 semanas no se observa mejoría, se debe cambiar por prednisona o equivalente a dosis de 1mg/kg/día y reevaluar a las 2 semanas.[275] Si se objetiva una mejoría comenzaremos la pauta descendente, en caso contrario se podrá plantear la escalada terapéutica que se describe en la enfermedad moderada – grave.

En la *EC de colon leve-moderada*, la budesonida no tendría indicación debido a su liberación preferente en la región ileocecal. Los **GC sistémicos** por tanto serían la primera línea de tratamiento.[149] En caso de no respuesta, se plantará la escalada terapéutica.

La *EC* extensa *de* ID se debe tratar inicialmente con GC sistémicos, valorando la introducción precoz de terapia anti-TNF debido al peor pronóstico asociado a esta localización.

La *EC* esofágica *o* gastroduodenal leve se debe tratar únicamente IBP.[1] En casos moderados o refractarios se emplearía corticoides sistémicos asociados al IBP, o terapia anti-TNF.

1.8.1.2. ENFERMEDAD MODERADA - GRAVE

Con independencia de la localización, en caso de actividad moderada – grave el tratamiento inicial serían los **GC sistémicos** a dosis plenas (1mg/kg/día de prednisona o equivalente). Si los síntomas persisten, debe valorarse iniciar tratamiento con **anti-TNF**, asociado o no a tiopurinas.

Si no responden o pierden respuesta a anti-TNF, entonces **VDZ** o **UST** serían las alternativas médicas disponibles. La elección dependería de factores como las características del paciente, las MEI o la preferencia del paciente para la vía de administración.

Por otro lado, la **cirugía** es otra posibilidad que ha de tenerse en cuenta. En caso de afectación ileocecal acotada, la resección ileocecal es una alternativa al tratamiento con IFX con un perfil de riesgo – beneficio similar. A pesar de quedar relegada al manejo de las complicaciones, es importante no demorar la cirugía cuando está indicada. Es preferible una cirugía precoz que una cirugía demorada en espera de obtener efecto del tratamiento médico, ya que la primera se asocia a menor tasa de complicaciones postquirúrgicas y menor recidiva clínica.

1.8.2. MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

Los GC, a pesar de su eficacia para inducir la remisión, son completamente ineficaces para mantenerla. Tan sólo uno de cada cuatro pacientes que alcanzan la remisión con corticoides logrará mantenerla después de un año.[276,277]

En pacientes que presentan corticodependencia, se recomienda la introducción de tiopurinas (AZA a dosis de 2-2,5mg/k/día; o 6MP a dosis de 1-1,5mg/kg/día) para el mantenimiento de la remisión.[149] En caso de intolerancia o fracaso de las tiopurinas, la alternativa recomendada es MTX administrado por vía parenteral.[149] En aquellos pacientes que han alcanzado la remisión con fármacos biológicos (antiTNF, VDZ, UST) se recomienda continuar con el mismo fármaco en el mantenimiento.

1.8.3. ASPECTOS A CONSIDERAR PARA ESTABLECER LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

El tratamiento de la EC clásicamente ha tenido como objetivos el *control de los síntomas*, mejorar la calidad de vida y prevenir las complicaciones. Actualmente, los objetivos son más ambiciosos y aspiran a lograr la *curación de las lesiones,*[278] para modificar la historia natural de la EC.[279]Así, la estrategia actual es iniciar el tratamiento más eficaz en el momento óptimo para impedir el desarrollo de complicaciones en lo que se conoce como “ventana de oportunidad”.

1.8.3.1. FACTORES PREDICTIVOS DE MAL PRONÓSTICO

Las estrategias terapéuticas actuales intentan utilizar factores predictivos de mal pronóstico para identificar los pacientes candidatos a iniciar tratamientos más intensivos de forma precoz. Se han investigado marcadores serológicos y genéticos, que no han demostrado hasta el momento capacidad para predecir complicaciones.

Dentro de los factores clínicos, se han asociado a un curso más agresivo al diagnóstico[280]:

- Debut a una edad temprana (<18 años)
- Localización extensa (>100 cm de ID)
- Afectación alta
- Enfermedad perianal
- Patrón penetrante
- Necesidad de corticoides sistémicos
- Úlceras profundas
- Necesidad de resección intestinal

1.8.3.2. MONITORIZACIÓN ESTRECHA ("TIGH CONTROL")

Los pacientes con EC presentan con frecuencia síntomas inespecíficos, no siempre relacionados con la actividad de la enfermedad. Por otro lado, pacientes en remisión clínica presentan actividad endoscópica persistente en un elevado porcentaje. Todo ello hace necesario el empleo de marcadores que permitan monitorizar de forma más objetiva la actividad inflamatoria.

El estudio **SONIC** demuestra que la monitorización *endoscópica* y *morfológica* y el tratamiento en base a los hallazgos de las *pruebas de imagen* se asocian a un mayor beneficio del tratamiento que cuando el tratamiento se indica en base a los síntomas.[184] El estudio **CALM**, concluye que la decisión de intensificar el tratamiento en base a *biomarcadores* (PCR, CPF) se asocia a mejores resultados que la basada únicamente en los síntomas.[281]

Por último, en aquellos centros en los que resulte posible, la medición de los *niveles de fármacos* biológico y de anticuerpos frente al fármaco puede resultar útil para ayudar en la toma de decisiones en cuanto a la intensificación o el cambio de diana terapéutica.[282]

1.9. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA ABDOMINAL

Consideramos complicación postoperatoria al resultado inesperado o no deseado en el proceso del tratamiento médico-quirúrgico, que provoca alargamiento de la estancia o discapacidad.[283]

El éxito de una cirugía depende en gran medida de que se reduzcan las complicaciones postoperatorias. La frecuencia de complicaciones quirúrgicas se estima entre el 3-17% existiendo una distribución desigual dependiendo de la especialización del cirujano[284] y del carácter electivo o urgente de la misma. Cerca de un 10% de las complicaciones quirúrgicas son graves y en torno al 35% requiere de procedimientos diagnósticos y terapéuticos adicionales.[285]

1.9.1. TIPOS DE COMPLICACIONES

Entre las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes encontramos:

1.9.1.1. FIEBRE

En el postoperatorio precoz (primeras 12h), las elevaciones transitorias de temperatura se relacionan habitualmente con la reabsorción de materiales, alteraciones metabólicas o endocrinas, hipotensión prolongada o reacciones transfusionales. Cuando la temperatura se eleva >1 grado por encima de lo normal o durante más de 48h es preciso determinar la causa.

Tras las primeras 12h y hasta el 4-5º día postoperatorio, suele deberse a patologías pulmonares o urinarias. En adelante es cuando aparecen las infecciones de la herida quirúrgica.[286]

En ocasiones la fiebre es secundaria al proceso infeccioso que motivó la intervención, a la contaminación del campo quirúrgico o a la manifestación de una neoplasia. En un pequeño grupo no se llega a determinar la causa: fiebre de origen desconocido.

1.9.1.2. INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Consideramos que la herida quirúrgica presenta signos de infección cuando se produce salida de pus a través de la incisión quirúrgica, cuando se aíslan microorganismos en un cultivo tomado de forma aséptica, y cuando aparecen signos o síntomas sugerentes de infección tales como fiebre, dolor localizado, edema, eritema o calor local.

La infección de la herida abdominal ocurre en torno al 7% de los casos, siendo el tipo de cirugía (de urgencia) y las comorbilidades del paciente (diabetes, cáncer, cirrosis, obesidad, edad avanzada) los principales factores de riesgo. En la herida perineal tras una amputación abdominoperineal, el riesgo aumenta a un 15%.

En condiciones habituales es suficiente con la apertura de la incisión, el drenaje y las curas locales. En pacientes con mal estado general o casos más graves se asociará ATB.[286]

1.9.1.3. ABSCESO INTRAABDOMINAL

Se define como una colección purulenta localizada a nivel intraabdominal. Su localización más frecuente es la pelvis, áreas subhepáticas o subdiafragmáticas, o entre asas intestinales.

Su incidencia se estima en torno al 2% (en ausencia de dehiscencia de la anastomosis). Se desarrollan una semana después de haberse producido la contaminación peritoneal.

Puede manifestarse con síntomas inespecíficos como fiebre o ileo, y acabar en un deterioro generalizado. Para el diagnóstico son precisas pruebas de imagen como ecografía o TC. En cuanto al tratamiento, los abscesos < 3 cm pueden ser tratados únicamente con ATB que cubran gramnegativos y anaerobios, obteniendo si es posible muestras para cultivo y antibiograma. Los de mayor tamaño, múltiples o compartimentados, precisarán DP o quirúrgico.[286]

1.9.1.4. DEHISCENCIA ANASTOMÓTICA

Se considera la salida del contenido intraluminal desde la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. Este contenido puede salir a través de heridas o drenajes, o coleccionarse produciendo abscesos, septicemia o fallo multiorgánico. Cuanto menor es la altura de la anastomosis mayor es la incidencia: en el colon puede variar del 1 al 4% mientras que en el recto va del 2 al 29%.

Para su aparición influyen **factores dependientes del paciente**; como las comorbilidades, el tabaquismo, la desnutrición o la obesidad, el sexo masculino, el empleo de corticoides o la transfusión de hemoderivados. También influyen otros **factores relacionados con la técnica quirúrgica**, destacando la tensión de la sutura o la isquemia de los cabos intestinales.[286]

Sospecharemos esta complicación en caso de aparición de dolor abdominal asociado a peritonismo, fiebre o inestabilidad hemodinámica. La prueba diagnóstica de elección ante esta sospecha será la TC con doble o triple contraste, que servirá para valorar la presencia de colecciones, neumoperitoneo o extravasación de contraste oral o rectal.

1.9.1.4.1. TRATAMIENTO CONSERVADOR

Se puede considerar el manejo conservador cuando el paciente conserva un buen estado general, no se observan colecciones evidentes en el TC o la dehiscencia está bien drenada y el paciente no presenta datos de peritonitis.

1.9.1.4.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El abordaje quirúrgico dependerá del estado general del paciente y de los hallazgos intraoperatorios. De esta forma el tratamiento quirúrgico puede consistir en:

a) Resección de la anastomosis previa y realización de una nueva anastomosis, con o sin estoma derivativo de protección.
b) Lavados y drenaje de la cavidad abdominal, dejando un estoma proximal.
c) Desmontaje de la anastomosis previa dejando un estoma proximal terminal y cierre del muñón distal.
d) Drenaje transanal.

En cualquier caso, al tratamiento quirúrgico se asociará tratamiento de soporte, suplementación nutricional y antibioterapia de amplio espectro.

1.9.1.5. HEMORRAGIA

Aunque la pérdida de sangre durante la cirugía abdominal es frecuente, únicamente tiene trascendencia en el 1-2% de los casos. Puede observarse a través de los drenajes, heridas quirúrgicas o el tubo digestivo, aunque en otras ocasiones no exterioriza y debe sospecharse ante la aparición de taquicardia, hipotensión y oliguria en el postoperatorio precoz.[286]

La hemorragia intraabdominal es la más frecuente. Dependiendo de la pérdida hemática y la repercusión hemodinámica su manejo será conservador o requerirá cirugía urgente. En el último caso implicará examinar el lecho quirúrgico, los pedículos vasculares, los orificios de los trócares y el resto de cavidad abdominal a fin de localizar el punto sangrante y realizar hemostasia.

La hemorragia de la anastomosis se produce con más frecuencia en las anastomosis mecánicas. Suelen ser autolimitadas, pero en ocasiones requieren terapéutica endoscópica o quirúrgica.

1.9.1.6. ILEO POSTOPERATORIO

Se produce cuando la motilidad coordinada del intestino se pausa tras una intervención quirúrgica, impidiendo un tránsito intestinal efectivo o una adecuada tolerancia a la ingesta. Es una respuesta fisiológica secundaria a la exposición y manipulación visceral, que en condiciones normales dura entre 24 y 72h. En ausencia de complicaciones se considerará íleo primario, y secundario cuando se deba a complicaciones postoperatorias como infecciones o dehiscencias.

El paciente manifestará intolerancia a la ingesta, dificultad para la expulsión de gases y heces, vómitos y dolor abdominal. El abdomen estará distendido, timpánico y sin ruidos peristálticos.

Para descartar que sea secundario a una complicación postquirúrgica o a una obstrucción mecánica de cualquier tipo habitualmente será necesario realizar una TC con contraste.

Aunque se suelen emplear procinéticos, ninguno de ellos ha demostrado verdadera utilidad en el tratamiento del íleo postoperatorio. Lo principal será conseguir un balance hidroelectrolítico adecuado, sondaje nasogástrico y nutrición parenteral hasta que se recupere el peristaltismo.

1.9.1.7. OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Las adherencias postoperatorias son la causa más frecuente, aunque también pueden deberse a hernias internas a través de la brecha del mesocolon, a la herniación del orificio del estoma, o a estenosis de la anastomosis.

Se diagnostica mediante TC cuando el íleo postoperatorio dura más de lo habitual y el tratamiento es habitualmente quirúrgico. En el caso de estenosis de la anastomosis, cuando es precoz puede ser transitoria debido al edema y logra resolverse espontáneamente. Cuando es tardía pueden intentarse dilataciones endoscópicas antes de plantear una solución quirúrgica.

1.9.1.8. EVISCERACIÓN

Se produce cuando tiene lugar una dehiscencia de la sutura aponeurótica, y a consecuencia de ello se produce la salida de contenido abdominal a través de la herida de laparotomía. Es más frecuente en aquellos pacientes malnutridos, ancianos u obesos.

La norma será la reintervención para cerrar los planos musculares y aponeuróticos, siendo necesario en ocasiones colocar una malla. Excepcionalmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico que mantengan la sutura cutánea podrá emplearse una faja abdominal.[286]

1.9.1.9. LESIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Pueden producirse lesiones del uréter, la vejiga o la uretra. Puede manifestarse con hidronefrosis, urinomas, hematuria u oligoanuria. En el caso de lesiones pequeñas la evolución puede ser favorable si hay un adecuado drenaje, pero en otras ocasiones será necesario la reparación quirúrgica con el apoyo del equipo de urología.

1.9.1.10. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN URINARIA Y SEXUAL

Tienen lugar cuando se lesionan los plexos hipogástricos superior e inferior. Este tipo de secuelas requerirá de la valoración del servicio de urología.

Si se lesiona el plexo hipogástrico superior, puede manifestarse con disminución de la capacidad vesical, dificultad para la micción, eyaculación retrógrada, pérdida de lubricación vaginal o dispareunia en la mujer. Si se lesiona el plexo hipogástrico inferior puede manifestarse con disfunción eréctil, dificultad para la micción o alteración de la lubricación vaginal. Si se lesiona el nervio pudendo puede dar lugar a impotencia en el varón.

1.9.1.11. COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Las complicaciones respiratorias **precoces** (aquellas que se presentan en las primeras 48-72h) suelen deberse a la pérdida de integridad de la caja torácica o a la pérdida del control respiratorio central.[287] Entre ellas destacan la hipoventilación, la obstrucción de las vías aéreas, la aspiración y la neumonía.

Las complicaciones respiratorias **tardías** suelen aparecer en casos de peritonitis o septicemias, entre los 4 y 11 días del postoperatorio.[287] Entre ellas encontramos atelectasia, neumonía, pérdida de motilidad diafragmática secundaria a un íleo o tromboembolismo pulmonar.

1.9.1.12. COMPLICACIONES CARDIACAS

- Arritmias. Estas pueden deberse a una respuesta fisiológica a la propia intervención quirúrgica, a la medicación administrada o a otros estímulos. También puede reflejar daño miocárdico o la existencia de insuficiencia cardiaca.
- Insuficiencia cardiaca congestiva. Puede darse como consecuencia de un mal manejo de volúmenes, de algún proceso infeccioso intercurrente, de accidentes isquémicos o embólicos durante el perioperatorio, o de patologías previas del paciente como el asma, la obesidad, o la existencia previa de una insuficiencia cardiaca no tratada.
- Infarto de miocardio. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta complicación son la hipertensión arterial, la cardiomegalia, una oclusión coronaria previa, enfermedad valvular, diabetes e hiperuricemia.[287]

1.9.1.13. COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS

La trombosis venosa con frecuencia es oligosintomática, manifestándose únicamente por edema en el miembro, con empastamiento y dolor a la presión muscular. Con frecuencia pasan inadvertidos hasta que el trombo se desprende y da lugar a una embolia pulmonar.

La embolia pulmonar es también difícil de diagnosticar ya que los síntomas son inespecíficos y pueden solaparse a otros procesos. El cuadro más típico consiste en la aparición de disnea de inicio súbito asociada a dolor retroesternal. Asocia taquicardia con pulso débil, pudiendo aparecer hipotensión y cianosis. Menos frecuentes son la aparición de tos y la hemoptisis.[287]

1.9.2. FACTORES DE RIESGO QUIRÚRGICOS

Los factores de riesgo son todas aquellas condiciones que pueden incrementar la agresión quirúrgica o limitar la respuesta del organismo a la agresión. Entre estos factores se incluyen:

1.9.2.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Entre ellos podemos distinguir entre:

- No modificables: la edad avanzada o las comorbilidades.[288,289]
- Modificables: la anemia o el estado nutricional previo a la intervención.[290]

1.9.2.1.1. EDAD

Más que la edad cronológica en sí, lo determinante sería la reserva fisiológica asociada a la edad y el aumento de las comorbilidades. A priori, el riego sanguíneo de los tejidos se relaciona inversamente con la edad, de modo que la cicatrización será peor y habrá un mayor riesgo de dehiscencia de la sutura.

1.9.2.1.2. SOBREPESO - OBESIDAD

La pobre vascularización del tejido adiposo lo hace vulnerable frente a infecciones, seromas y dehiscencia de suturas.

1.9.2.1.3. EDEMA

Dificulta la aproximación de los bordes anastomóticos y de las suturas, de nuevo favoreciendo las dehiscencias.

1.9.2.1.4. MALNUTRICIÓN

La cicatrización quirúrgica se verá retrasada o dificultada en situaciones de hipoproteinemia y déficit vitamínico. Así, las proteínas y la vitamina C son necesarias para la síntesis de colágeno, la vitamina A está implicada en la epitelización y la vitamina E da estabilidad a la cicatriz.

1.9.2.1.5. COMORBILIDADES

- **Diabetes**. Aumenta el estrés perioperatorio, favorece la inestabilidad hemodinámica por disfunción autonómica, y dificulta la cicatrización y aumenta el riesgo de infecciones por disfunción del sistema inmunitario.
- **Anemia**. Determina un retraso en la cicatrización por falta de oxigenación de los tejidos.
- **Tabaquismo**. Dificulta el aporte sanguíneo a los tejidos, disminuye la capacidad ventilatoria y aumenta el riesgo de eventos vasculares.
- **Hepatopatía crónica**. Se asocia a hipoalbuminemia y trastornos de la coagulación. Además, en situaciones de ictericia, el exceso de bilirrubina inhibe la migración de fibroblastos y la formación de endotelio por depósito de sales.
- **Insuficiencia renal**. Determina desequilibrios en el balance hidroelectrolítico.

1.9.2.1.6. QUIMIO-RADIOTERAPIA E INMUNOSUPRESORES

Retrasan y dificultan la cicatrización.

1.9.2.2. FACTORES DEPENDIENTES DE LA ENFERMEDAD DE BASE

1.9.2.2.1. ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

Cuando se trata de una enfermedad avanzada con frecuencia lleva asociadas malnutrición, pérdida ponderal y disfunción del sistema inmune.

1.9.2.2.2. ENFERMEDAD INFECCIOSA O INFLAMATORIA

Se asocian a estados hipermetabólicos con liberación de citoquinas y secuestro de líquidos y proteínas.

1.9.2.2.3. TRAUMATISMO

Puede implicar la perforación de una víscera hueca, la lesión de un órgano sólido o la rotura de grandes vasos.

1.9.2.3. FACTORES DEPENDIENTES DE LA CIRUGÍA

1.9.2.3.1. RIESGO ASOCIADO A LA ANESTESIA

Los fármacos empleados para la anestesia producen en sí una alteración en el funcionamiento normal del sistema nervioso central, con la consecuente depresión del sistema circulatorio y respiratorio. Además, en caso de que el paciente presente insuficiencia hepática o renal, puede implicar una eliminación más lenta de estos fármacos.

1.9.2.3.2. RIESGO ASOCIADO AL ACTO QUIRÚRGICO

Entre ellos se encuentran el carácter electivo o urgente, la magnitud de la intervención, la técnica empleada, la experiencia del cirujano o la duración de la intervención.

1.9.2.3.3. GRADO DE CONTAMINACIÓN DE LA CIRUGÍA

- Cirugía limpia. Es aquella en la que no se penetra ningún órgano o sistema. En general se trata de cirugías electivas y son heridas quirúrgicas no infectadas.
- Cirugía limpia – contaminada. Es aquella en la que se penetra algún órgano o sistema con contaminación mínima.
- Cirugía contaminada. Aquella en la que se ha producido apertura de órganos o sistemas a consecuencia de un traumatismo o por accidente sin técnicas estériles, y que tienen una corta evolución (en general menos de 4 horas).
- Cirugía sucia. Aquella en la que encontramos tejidos desvitalizados o secreciones purulentas.

1.9.3. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

1.9.3.1. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN - DINDO

Dentro de las complicaciones que pueden aparecer tras una intervención quirúrgica abdominal, el manejo de las mismas, conservador o no, va a estar determinado en gran medida por la gravedad de la complicación de que se trate. Así, se han desarrollado distintos modelos para clasificar la gravedad de las complicaciones postoperatorias. Entre ellos, uno de los más usados es el de Clavien – Dindo (tabla 7). Esta clasificación ha sufrido una serie de modificaciones desde su creación inicial en 1992, incrementando el número de grados y el peso de las complicaciones que requieren manejo en UCI.[291] Presenta sin embargo como limitación el hecho de que, ante una determinada complicación quirúrgica, el protocolo de manejo puede variar entre los distintos médicos y centros hospitalarios en base a la disponibilidad de determinados recursos (p.e. endoscopista localizado, radiólogo intervencionista, etc.). Otra limitación es que no se tiene en cuenta la percepción subjetiva del paciente, que puede variar ampliamente dependiendo de su carácter, el manejo de la información por parte de los profesionales sanitarios, y el estado físico del paciente antes y después de la intervención. A pesar de ello, esta clasificación constituye un enfoque simple, objetivo y reproducible para evaluar de forma integral los resultados quirúrgicos de morbilidad postoperatoria.

Tabla 7. Clasificación de Clavien - Dindo

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Se pueden considerar dentro de este grado los siguientes tratamientos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, soluciones hidroelectrolíticas y fisioterapia. También se incluye en este grado las infecciones de herida quirúrgica tratadas a pie de cama.
II	Requieren tratamiento farmacológico distinto al incluido en el grado I. Se incluyen las transfusiones sanguíneas y la nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	Intervención sin anestesia general
IIIb	Intervención con anestesia general
IV	Complicaciones que amenazan la vida (incluidas las del SNC)* que requieren manejo en una UCI
IVa	Disfunción de un órgano (incluida la diálisis)
IVb	Fallo multiorgánico
V	Muerte del paciente

Sufijo "d"	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, el sufijo "d" (para "discapacidad") se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar la complicación de forma completa.

*Hemorragia cerebral, ictus isquémico, hemorragia subaracnoidea, pero excluyendo los accidentes isquémicos transitorios.
SNC: Sistema Nervioso Central; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

1.9.3.2. COMPREHENSIVE CALCULATOR INDEX (CCI)

El índice integral de complicaciones (CCI®) es una herramienta para respaldar la evaluación de la morbilidad general de los pacientes después de una intervención. El CCI® se basa en la clasificación de complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo y recoge cada complicación ocurrida después de una intervención. La morbilidad general se refleja en una escala de 0 (sin complicaciones) a 100 (muerte) y refleja la gravedad de esta carga general de complicaciones para el paciente. El CCI® se desarrolló junto con los pacientes para garantizar que la perspectiva de los pacientes esté representada en la escala. La fórmula CCI® no es una simple suma de todos los grados se complicación, se ajusta al número y la gravedad de las complicaciones. Este índice permite observar la morbilidad a lo largo del tiempo, ya que se puede recalcular cada vez que se realiza un seguimiento del paciente o en momentos predefinidos (p. ej., al alta, 30 días después de la operación, etc.).

1.9.4. PREDICCIÓN DEL RIESGO DE COMPLICACIONES

Conocidas las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes y su clasificación por gravedad, es interesante poder tener una previsión aproximada del riesgo al que se enfrenta cada paciente concreto antes de una intervención quirúrgica dada.

El Colegio Americano de Cirujanos (ACS, American College of Surgeons), a través de su programa de mejora de la calidad (NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program) pone a disposición una Calculadora de Riesgo Quirúrgico (SRC, Surgical Risk Calculators) que proporciona una evaluación pormenorizada de los riesgos asumidos frente a distintos procedimientos quirúrgicos, de una forma asequible tanto para cirujanos como pacientes. La calculadora SRC fue diseñada para ayudar en la toma de decisiones al proporcionar información generalmente aplicable (no específica del hospital) sobre el riesgo quirúrgico utilizando variables preoperatorias fácilmente comprensibles y ampliamente disponibles.[292] La SRC utiliza 20 variables predictoras (tabla 8) relacionadas con el paciente (p.e. edad, clasificación ASA, IMC) y el tipo de procedimiento (código CPT, Current Procedural Terminology) para predecir la probabilidad de que los pacientes tengan cualquiera de los posibles resultados diferentes dentro de los 30 días posteriores a la cirugía. Los resultados incluyen:

1. Complicación grave (paro cardíaco, infarto agudo de miocardio (IAM), neumonía, insuficiencia renal progresiva, insuficiencia renal aguda, Tromboembolismo Pulmonar (TEP), Trombosis Venosa Profunda (TVP), reintervención quirúrgica, infección del sitio quirúrgico (ISQ) incisional profunda, ISQ del espacio visceral, sepsis, intubación orotraqueal (IOT) no planificada, infección del trato urinario (ITU), dehiscencia de la herida)
2. Cualquier complicación de las anteriores.
3. Neumonía
4. Complicación cardíaca (paro cardíaco o IAM)
5. Infección de la herida quirúrgica (IHQ)
6. Infección del tracto urinario (ITU)
7. Tromboembolismo venoso
8. Insuficiencia renal (insuficiencia renal progresiva o insuficiencia renal aguda)
9. Íleo paralítico (según el procedimiento seleccionado)
10. Fuga anastomótica del colon (según el procedimiento seleccionado)
11. Readmisión.
12. Reintervención quirúrgica.

La calculadora de riesgos se construyó utilizando datos recopilados de más de 5 millones de operaciones de 874 hospitales que participaron en ACS NSQIP entre 2016 y 2020. Cuando más completa y precisa sea la información que se proporcione del paciente, la precisión del riesgo también será más precisa. Sin embargo, las estimaciones se pueden calcular aun si se desconoce parte de la información del paciente.

Las variables usadas en la Surgical Risk Calculator se incluyen en la tabla 8.

Tabla 8. Variables usadas en la Surgical Risk Calculator[292]

Variable	Categorías
Grupo de edad	<65, 65-74, 75-84, ≥85
Sexo	Masculino. femenino
Estado funcional	Independiente, parcialmente dependiente, totalmente independiente
Caso de urgencia	Sí, no
Clasificación ASA	I, II, III, IV o V
Uso de corticoides de forma crónica	Sí, no
Ascitis en los 20 días previos	Sí, no
Sepsis sistémica en las 48h previas	Ninguna, SIRS, sepsis, shock séptico
Dependiente de ventilación	Sí, no
Cáncer diseminado	Sí, no
Diabetes	No, antidiabéticos orales, insulina
HTA que requiera medicación	Sí, no
Evento cardiaco previo	Sí, no
Insuficiencia cardiaca congestiva en los 30 días previos	Sí, no
Disnea	Sí, no
Fumador activo en el último año	Sí, no
Historia de EPOC	Sí, no
Diálisis	Sí, no
Fallo renal agudo	Sí, no
IMC	Bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad 1, obesidad 2, obesidad 3
Riesgo específico del procedimiento CPT	

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

2.1.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Las complicaciones postquirúrgicas en pacientes que se intervienen a causa de una EC están asociadas a determinados factores predisponentes relacionados con la propia enfermedad, los tratamientos recibidos, las comorbilidades previas, los hábitos, el tipo de cirugía y otros agentes externos.

La identificación de estos factores predisponentes permitirá optimizar las condiciones en el preoperatorio y postoperatorio de los pacientes, contribuyendo así a evitar o minimizar la aparición de dichas complicaciones.

2.1.2. HIPÓTESIS OPERATIVAS

2. En nuestro medio, se reproducirán las asociaciones más frecuentes descritas entre diversos factores epidemiológicos y el riesgo de complicaciones en el postoperatorio precoz (los primeros 30 días desde la intervención):

    a) Pacientes operados de urgencia tendrán mayor morbilidad que aquellos que se intervengan de cirugía electiva.

    b) El tabaquismo influirá negativamente en el postoperatorio del paciente.

    c) Determinados tratamientos administrados con anterioridad a la intervención quirúrgica influirán en la aparición de complicaciones postquirúgicas.

    d) El riesgo de complicaciones será proporcional a la longitud del tramo intestinal resecado.

    e) Los pacientes con patrón penetrante – fistulizante tendrán mayor morbilidad postoperatoria que aquellos con patrón estenosante o inflamatorio.

    f) La malnutrición o el sobrepeso condicionarán una peor cicatrización.

3. La proporción de la variabilidad de los factores de riesgo de complicación postquirúrgica en la serie de pacientes estudiada explicada mediante la ecuación o modelo predictivo obtenido con una Regresión Logística Multivariante, oscilará entre un 10% y un 15%

4. El hecho de sufrir una complicación en el postoperatorio de cirugía de EC conllevará resultados indeseables en la supervivencia global y a corto plazo.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar aquellos factores de riesgo que se asocian a una mayor predisposición a desarrollar complicaciones postquirúrgicas a corto plazo en pacientes con EC en nuestro entorno, y cuantificar la magnitud de dicha asociación.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer y analizar las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes de la serie intervenida por EC en nuestro entorno.

2. Desarrollar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias a corto plazo, obtenido mediante regresión logística multivariante.

3. Comparar el riesgo de complicaciones en función de las comorbilidades previas, los hábitos y los factores dependientes del paciente en el momento de la cirugía.

4. Comparar el riesgo de complicaciones en función del tratamiento médico recibido previo a la cirugía y de la localización o comportamiento de la enfermedad.

5. Comparar el riesgo de complicaciones en función del tratamiento quirúrgico recibido.

6. Calcular el tiempo de supervivencia global, de los pacientes intervenidos por EC, y comparar la tasa de supervivencia entre los pacientes intervenidos de urgencia frente a los intervenidos de forma electiva.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

La población del estudio pertenece a tres hospitales de segundo nivel gestionados por el Servicio Murciano de Salud (SMS), organismo perteneciente a la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia:

- El Hospital Rafael Méndez de Lorca, con 283 camas que atiende a la población perteneciente al Área III de Salud de Región de Murcia. Cubre las zonas básicas de salud de: Águilas -Norte, Águilas - Sur, Lorca - Centro, Lorca - La Paca, Lorca - San Cristóbal, Lorca - San Diego, Lorca - San José, Lorca - Sutullena, Puerto Lumbreras, Totana - Norte, Totana - Sur. Da asistencia a una población cercana a los 188436 habitantes.

- El Hospital Reina Sofía de Murcia, con 330 camas, que da cobertura a la población perteneciente al Área VII de salud de la Región de Murcia. Cubre las zonas básicas de salud de: Beniel, Alquerías, Barrio del Carmen, Beniaján, Floridablanca, Infante, Llano de Brujas, Monteagudo, Puente Tocinos, Santiago El Mayor, Vistabella, Santomera. Atiende en la actualidad a una población cercana a los 207967 habitantes.

- El Hospital Morales Meseguer de Murcia, con 388 camas, que atiende a la población perteneciente al Área VI de salud de la Región de Murcia. Cubre las zonas básicas de salud de: Vista Alegre, Zarandona, El Ranero, Abanilla, Fortuna, Molina Norte, Molina Sur, Molina Este, Ceutí, Lorquí, Cabezo de Torres, Murcia centro, Alguazas, Archena, Torres de Cotillas, Santa María de Gracia y Santiago y Zaraiche. Atiende en la actualidad a una población cercana a los 268354 habitantes.

Las áreas comprendidas en el estudio (población rural /urbana = 1/3) abarcan una población global susceptible de asistencia de 664.757 usuarios de TSI (Tarjeta Sanitaria Individual) en el mes de enero de 2024, a los que habría que añadir un número aproximado de 25.000 como población inmigrante. Esta cifra representa un 44,7% de la población de la Región de Murcia.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico de EC que habían sido sometidos a una cirugía mayor abdominal a causa de su EII durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2022, y que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, formando así una cohorte de base hospitalaria.

3.2. MATERIAL

3.2.1. FUENTES DE DATOS

Los antecedentes personales y otros detalles de la historia clínica fueron tomados la aplicación Selene 5.3.1.® (Siemens Health Services, España), el sistema informático del SMS para la clasificación y creación de historias y episodios clínicos, además de la aplicación Agora plus® (Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) incorporada al SMS en marzo de 2013, que unifica la historia clínica del paciente independientemente del hospital o centro ambulatorio donde haya sido tratado, tanto privado como concertado o público. Contamos asimismo con la información del visor de imágenes Riskweblink 1.5.7.® (Siemens Health Services, España) que almacena en formato digital todas las exploraciones radiológicas de cada paciente. Los datos sobre la población de la región de Murcia se han obtenido de las estadísticas del INE (Instituto Nacional de Estadística).

3.2.2. MATERIAL PARA LA RECOGIDA DE DATOS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Para cada caso se aplicó un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) normalizado que el código del paciente, los parámetros analíticos y hallazgos radiológicos, los datos de la intervención quirúrgica, las variables evolutivas y de recuperación somática y las complicaciones. Los datos disociados y anonimizados fueron almacenados en el programa Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EEUU) y tratados estadísticamente mediante el programa SPSS 27.0® (SPSS Inc., Chicago. IL. EEUU).

3.3. MÉTODO

3.3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de pacientes con EC sometidos a cirugía abdominal por su EII entre los años 2014 y 2022 (ambos inclusive) en tres hospitales de la Región de Murcia.

Se evaluaron las condiciones clínicas previas a la cirugía, los tratamientos recibidos en los últimos 30 días y el desarrollo de complicaciones en los 30 días posteriores a la intervención, además de la supervivencia a 90 días.

Se registró cada intervención quirúrgica como un caso independiente (a excepción de las reintervenciones derivadas de una complicación de la cirugía inicial) y se identificó a los pacientes que habían sido intervenidos en más de una ocasión durante el periodo del estudio para conocer qué cirugías corresponden al mismo paciente.

3.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico inequívoco de Enfermedad de Crohn
- Intervención quirúrgica abdominal a causa de su EC entre el 1 de enero de 2014 y 31 de diciembre de 2022.
- Tanto la intervención quirúrgica como el seguimiento posterior fueron realizados por un cirujano de alguno de los tres hospitales del estudio.

3.3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa o con colitis sin clasificar.
- Intervención únicamente por enfermedad perianal.
- Indicación de la cirugía por complicación de la intervención previa por su EC en el postoperatorio inmediato (30 días posteriores).
- Intervención quirúrgica realizada en un hospital diferente a los incluidos en el estudio.
- Pacientes inmunodeprimidos por causas congénitas o infecciosas, trasplantados o en tratamiento oncológico.
- Embarazo.
- Imposibilidad de recoger el patrón clínico-epidemiológico o seguimiento a través de la historia clínica.

3.3.3. TIPO DE MUESTREO

Se tomó una muestra censal de la población, mediante la recopilación de todos los casos (unidades de investigación) ocurridos en el periodo de estudio que reunían los criterios de selección antes mencionados. Este enfoque garantiza que se obtenga infomación precisa, completa y detallada sobre toda la población en estudio.

3.3.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Calcular el tamaño de la muestra de un estudio retrospectivo en un marco concreto que permita un análisis confiable puede implicar diversas consideraciones dependiendo del tipo de estudio, el tipo de datos recogidos, la pregunta de investigación, y el análisis estadístico que se planea realizar.

En estudios como el nuestro, que busca identificar asociaciones entre variables, el tamaño de la muestra tenía que ser suficientemente grande para obtener resultados estadísticamente significativos. Según los datos publicados, la frecuencia esperada de complicaciones postoperatorias de la enfermedad de Crohn en pacientes con cirugía resectiva se sitúa en torno al 23-26%. Para una prevalencia esperada de un 25%, considerando un error alfa de 0,05 y una precisión del 10%, el tamaño muestral necesario para el estudio sería de 95 pacientes que, ajustado por valores perdidos (5%), sería de 99 pacientes.

Al disponer de los registros hospitalarios y considerarlos un número manejable de sujetos, se pudieron recoger todos los casos que cumplían los criterios durante 9 años. El tamaño de la muestra se determinó por el número total de casos disponibles durante ese período.

3.4. RECOGIDA DE DATOS

La población de nuestro estudio se ha obtenido a partir de la cohorte de pacientes con EC del Hospital General Universitario Reina Sofía (HRS), el Hospital General Universitario Rafael Méndez (HRM) y el Hospital General Universitario Morales Meseguer (HMM) intervenidos de cirugía abdominal a causa de su EII en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2022. A partir de la información que figura en su historia clínica, se han recogido sus datos clínicos y analíticos, tratamientos recibidos, fecha, indicación y tipo de cirugía, así como la incidencia de complicaciones y la naturaleza de las mismas en el periodo post-operatorio inmediato.

3.5. VARIABLES

A continuación, se reflejan las variables completadas en la hoja de recogida de datos:

3.5.1. DEMOGRÁFICAS

- ✓ Hospital
- ✓ Nº de identificación: vinculado al número de historia clínica (NHC) del paciente.
- ✓ Fecha de nacimiento.
- ✓ Sexo: Femenino / Masculino

3.5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- ✓ Fecha de diagnóstico de la EC
- ✓ Caracterización de la EC según la Clasificación de Montreal:

Tabla 9. Clasificación de Montreal

Edad de diagnóstico	A1: menor de 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años
Localización	L1: ileal L2: colónico L3: ileo - colónico L4: tracto digestivo superior
Comportamiento	B1: inflamatorio (no penetrante ni estenosante) B2: estenosante B3: penetrante
Enfermedad perianal	p: enfermedad perianal

- ✓ Características previas a la cirugía (30 días previos):
  - Absceso previo: No / Tratamiento médico / Drenaje radiológico / Drenaje quirúrgico
  - Fístula previa: No / entérica / enterocutánea / genitourinaria / otros
- ✓ Cirugía abdominal previa al periodo de estudio por su EC: No / Sí
- ✓ Cirugía abdominal previa al periodo de estudio por motivo distinto a su EC: No / Sí
- ✓ Manifestaciones extraintestinales (MEI): No / Sí. En caso afirmativo, tipo de MEI:
  - articular axial: No / Sí
  - articular periférica: No / Sí
  - cutánea: No / Sí

- oftalmológica: No / Sí
- colangitis esclerosante primaria (CEP): No / Sí

✓ Ingresos hospitalarios por su EII los 3 meses previos a la fecha de la cirugía: No / Sí

En caso afirmativo: Nº de ingresos.

3.5.3. TRATAMIENTOS PREVIOS

✓ Transfusión de hemoderivados (los 15 días previos a la cirugía): No / Sí

✓ Administración de hierro iv (los 15 días previos a la cirugía): No / Sí

✓ Suplementación nutricional (los 15 días previos a la cirugía): No / Sí

- En caso afirmativo: enteral / parenteral / mixta

✓ GC sistémicos ≥20 mg/día prednisona o equivalente (15 días previos a la cirugía): No / Sí

✓ Azatioprina o 6MP (las 12 semanas previas a la cirugía): No / Sí

✓ Metotrexate (las 12 semanas previas a la cirugía): No / Sí

✓ Anti-TNF (las 12 semanas previas): No / Sí. En caso afirmativo:

a) Infliximab: No / Sí. En caso afirmativo:
   - Fecha última dosis
   - Dosis estándar / intensificada

b) Adalimumab: No / Sí. En caso afirmativo:
   - Fecha última dosis.
   - Dosis estándar / intensificada

c) Certolizumab: No / Sí. En caso afirmativo:
   - Fecha última dosis.
   - Dosis estándar / intensificada

✓ Vedolizumab (las 12 semanas previas): No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha última dosis.
- Dosis estándar / intensificada

✓ Ustekinumab (las 12 semanas previas): No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha última dosis.
- Dosis estándar / intensificada

- ✓ Nº total de fármacos biológicos previos: ninguno / uno / dos / tres o más
- ✓ Tratamiento quirúrgico abdominal previo de su EC: No / Sí.
- ✓ Nº de cirugías previas: ninguna / una / dos / tres o más.

3.5.4. ESTADO GENERAL

Se consideró en este apartado la situación clínica del paciente en 6 meses previos y en los 15 días anteriores a la fecha de la intervención quirúrgica. Si bien hubiera sido interesante incluir la valoración general del paciente por parte del médico con escalas como la de Harvey - Bradshow, al tratarse de un estudio retrospectivo, no resultó factible debido a que en la mayoría de casos no habían sido recogidos en la historia clínica los datos necesarios para su cálculo.

3.5.4.1. EN LOS 6 MESES PREVIOS:

- ✓ Hábito tabáquico: Fumador / No fumador / Exfumador
- ✓ Diabetes: No / DM1 / DM2 no insulinodependiente / DM2 insulinodependiente
- ✓ Talla (cm)
- ✓ Peso (kg)
- ✓ Índice de Masa Corporal (IMC)

3.5.4.2. EN LOS 15 DÍAS PREVIOS:

- ✓ Hábito tabáquico: Fumador / No fumador / Exfumador
- ✓ Diabetes: No / DM1 / DM2 no insulinodependiente / DM2 insulinodependiente
- ✓ Talla (cm)
- ✓ Peso (kg)
- ✓ IMC

3.5.5. PARÁMETROS ANALÍTICOS

En los 15 días previos a la cirugía:

- ✓ Proteína C reactiva (PCR) (mg/dL)
- ✓ Calprotectina fecal (CPF) (µg/g)
- ✓ Albúmina (g/dL)

- ✓ Colesterol (mg/dL)
- ✓ Hemoglobina (g/dL)
- ✓ Leucocitos (U/µL)
- ✓ Linfocitos (U/µL)
- ✓ Plaquetas (U/µL)
- ✓ Actividad de Protrombina (APT) (%)
- ✓ Hemoglobina glicosilada

3.5.6. CIRUGÍA

- ✓ Prioridad: Urgente / Electiva
  - Indicación si urgente: colitis grave - megacolon / perforación / absceso / hemorragia / otros
  - Indicación si electiva: Fracaso tratamiento médico / Prevención o tratamiento de CCR / complicación de la EC / Reconstrucción tras una cirugía previa
    - Si complicación EC: estenosis / fístula / perforación / flemón-absceso / hemorragia – anemia crónica por pérdidas GI.
- ✓ Fecha de la intervención.
- ✓ Tipo de intervención:
  - Estricturoplastia
  - Resección ileocecal
  - Resección ID
  - Resección colónica
  - Resección ileocolónica
  - Colectomía subtotal
  - Proctocolectomía total con reservorio en un tiempo
  - Amputación abdominoperineal
  - Reconstrucción del tránsito intestinal después de cirugía previa

- ✓ Anastomosis primaria: No / Sí.
- ✓ Tipo de anastomosis.
- ✓ Estoma: No / Ileostomía / Colostomía.
- ✓ Tipo de abordaje: Laparoscopia / Laparotomía (incluyendo laparoscopia convertida)
- ✓ Anatomía patológica: bordes libres / bordes afectos / no consta en informe AP

3.5.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Se consideraron en este apartado aquellas situaciones adversas derivadas de la intervención quirúrgica, que se sucedieron en el plazo de 30 días tras el procedimiento, entre las siguientes:

3.5.7.1. INFECCIÓN

No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico en planta / médico en UCI / quirúrgico con REA-UCI <48h / quirúrgico con REA-UCI > 48h
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)
- Tipo de infección: Herida quirúrgica / Absceso / Peritonitis / Respiratoria / Urinaria / Septicemia / Otras

3.5.7.2. DEHISCENCIA DE LA ANASTOMOSIS

Aquí se incluyeron pacientes diagnosticados de absceso o fístula postquirúrgica perianastomótica, aunque no se lograse evidenciar dehiscencia de la anastomosis por los métodos diagnósticos, pero que se presupuso como causante.

No procede / No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico / endoscópico / quirúrgico / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)

3.5.7.3. OBSTRUCCIÓN MECÁNICA

No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico / endoscópico / quirúrgico / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)

3.5.7.4. ÍLEO PARALÍTICO

No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico / quirúrgico / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)

3.5.7.5. HEMORRAGIA

No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: ninguno / hierro oral / hierro iv / transfusión hemoderivados / endoscópico / rx intervencionista / quirúrgico / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)

3.5.7.6. TROMBOSIS

No / Sí. En caso afirmativo:

- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico / radiología intervencionista / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)
- Tipo de trombosis: Tromboflebitis / TVP / TVP+TEP

3.5.7.7. OTRAS COMPLICACIONES

No / Sí. En caso afirmativo:

- Tipo de complicación (especificar)
- Fecha aparición
- Fecha resolución
- Tratamiento: médico / quirúrgico / intensivo (necesidad de ingreso en UCI)
- Gravedad (clasificación Clavien – Dindo)

3.5.7.8. COMPREHENSIVE CALCULATOR INDEX (CCI)

Para obtener el CCI® en cada paciente se empleó la calculadora: CCI® Calculator (cci-calculator.com)

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este estudio, los datos de los sujetos procedentes de las historias clínicas se recogieron en un CRD y se introdujeron en una base de datos generada con el programa estadístico SPSS v27 para Windows.

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvieron el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

La regresión logística univariante y multivariante se realizó para determinar el posible efecto de las variables demográficas (sexo y edad), clínicas, tratamientos previos, analíticas y asociadas a la cirugía en el desarrollo de una complicación, así como en los tipos de complicaciones más prevalentes (porcentaje superior al 10%).

El análisis de supervivencia global se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar la supervivencia entre pacientes intervenidos de forma urgente o electiva se realizó la prueba Long Rank.

Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

3.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ✓ Conseguir un volumen de pacientes suficiente para obtener resultados estadísticamente significativos.
- ✓ El diseño observacional retrospectivo limita su validez para establecer relaciones de causalidad. Además, a pesar de haber realizado un ajuste por múltiples factores no se puede descartar la existencia de cierto grado de confusión residual.
- ✓ La inclusión de tan sólo 3 hospitales limita la validez externa de los hallazgos, y hacen que éstos deban ser considerados como generadores de hipótesis. Futuros trabajos con diseños prospectivos y experimentales que incluyan mayor número de pacientes permitirían extraer conclusiones más firmes.
- ✓ Aquellas variables no reflejadas en la historia del paciente no siempre pudieron ser obtenidas en el momento de la recogida de datos ni tampoco incluidas en el análisis. Asimismo, no fue posible controlar los sesgos de información derivados del observador, lo que no excluye a la investigación de errores en la información suministrada por los pacientes.
- ✓ El manejo de los pacientes fue llevado a cabo según el criterio del médico responsable, por lo que la decisión de suspender o mantener tratamientos de cara a la cirugía, así como el tipo de tratamiento recibido en caso de aparecer alguna complicación, no fue el mismo.
- ✓ En el periodo de 9 años que abarca el estudio ha habido importantes avances tanto en los tratamientos médicos como en las técnicas quirúrgicas empleadas, por lo que pacientes intervenidos a inicios de la década pasada pueden no ser comparables con aquellos intervenidos a finales de la misma.
- ✓ El tiempo de seguimiento de los pacientes fue limitado a 90 días desde la cirugía. Habría sido interesante realizar un seguimiento a largo plazo de los mismos, lo que abre las puertas para futuras investigaciones en esta misma línea de trabajo, debiendo plantear también algún otro tipo de diseño para minimizar los sesgos como los descritos anteriormente.
- ✓ Por todo lo anterior, las asociaciones observadas deberán ser corroboradas con otros estudios, ya que es la observación repetida de resultados consistentes lo que sustenta la evidencia.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ADMINISTRATIVOS

3.8.1. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre de 2008) y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990) y las Leyes y Reglamentos vigentes en España; Asamblea General Somerset West, Sudáfrica (octubre de 1996) y la Asamblea General de Edimburgo, Escocia (octubre de 2000) y las Notas de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), en Washington 2002, y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, en Tokio 2004. La investigadora y todas las partes involucradas en este estudio lo han llevado a cabo siguiendo los principios, así como las directrices y guías éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (Informe Belmont) y las leyes y normas aplicables. El estudio está registrado en el Código de Buenas Prácticas en Investigación y publicaciones científicas de la Universidad de Murcia con fecha 11 marzo de 2022.

3.8.2. MARCO LEGAL

El marco legal que recoge las normas que han guiado este estudio es el siguiente:

- Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, (Convenio de Oviedo, 4 de abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999).
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Decreto nº 5/2019, de 30 de enero, por el que se regula la composición, funciones y acreditación de los Comités de Ética de la Investigación y Comités de Ética de la Investigación con medicamentos en la Región de Murcia, y se crea el Comité Regional de Ética de la Investigación con medicamentos.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos de carácter Personal y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

3.8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se solicitó al Comité de Ética del HGURS (de referencia en este estudio) la exención de recogida del Consentimiento informado, teniendo en cuenta que, según el RD 957/2020 (Art 5.1. 2º párrafo), se podía eximir de solicitar el consentimiento informado en un estudio observacional, siempre que el CEI considerara que la investigación cumplía las tres siguientes condiciones:

- Tiene un valor social importante
- Su realización no sería factible o viable sin dicha dispensa
- Su realización entraña riesgos mínimos para los participantes.

Los datos fueron previamente anonimizados, de manera que quedaban separados los datos de identificación del paciente con los clínicos-asistenciales.

No obstante, es importante destacar que desde el punto de vista de protección de datos no existe una exención de consentimiento, sino que debe existir una base legítima alternativa al consentimiento cuando no sea posible obtenerlo. Por este motivo se propuso la utilización del consentimiento genérico de cirugía que ya firmaron todos los sujetos del estudio antes de someterse a la intervención.

3.8.4. APROBACIÓN DEL PROYECTO DEL ESTUDIO

Antes del comienzo del estudio, el proyecto fue aprobado por el CEI del Hospital Reina Sofía y por la Dirección Médica de los 3 hospitales participantes en el estudio.

3.8.5. CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO

- Comienzo de recogida de datos: marzo de 2022.
- Finalización de recogida de datos: agosto de 2023.
- Análisis de los datos: octubre de 2023.
- Presentación de los resultados: febrero de 2024.

3.8.6. CONFIDENCIALIDAD

La información referente a la identidad de los pacientes se considera confidencial a todos los efectos y no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio se han documentado de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente la investigadora principal podía asociar tales datos a una persona identificada o identificable. Los pacientes fueron identificados en los CRDs y demás documentos mediante el mencionado código.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

4.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La población final del estudio se ha constituido con 165 pacientes, de los cuales casi la mitad, un 46,7% fueron intervenidos en el Hospital Morales Meseguer.

La distribución por sexos es ligeramente superior en hombres (58,8% frente 41,2%).

La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 35 años (DE = 16,12), siendo en el momento de la cirugía 44,34 años (DE = 13,92). El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la EC hasta la intervención ha sido de 9,17 años (DE = 8,97).

Tabla 10. Variables demográficas

	n (%)	Media (DE)
Hospital		
HRM	31 (18,8)	
HRS	57 (34,5)	
HMM	77 (46,7)	
Sexo		
Femenino	68 (41,2)	
Masculino	97 (58,8)	
Edad		
Edad al diagnóstico (años)		34,74 (16,11)
Edad a la cirugía (años)		44,34 (13,92)
Tiempo del diagnóstico a la cirugía (años)		9,17 (8,97)

Figura 12. Histograma de edad al diagnóstico

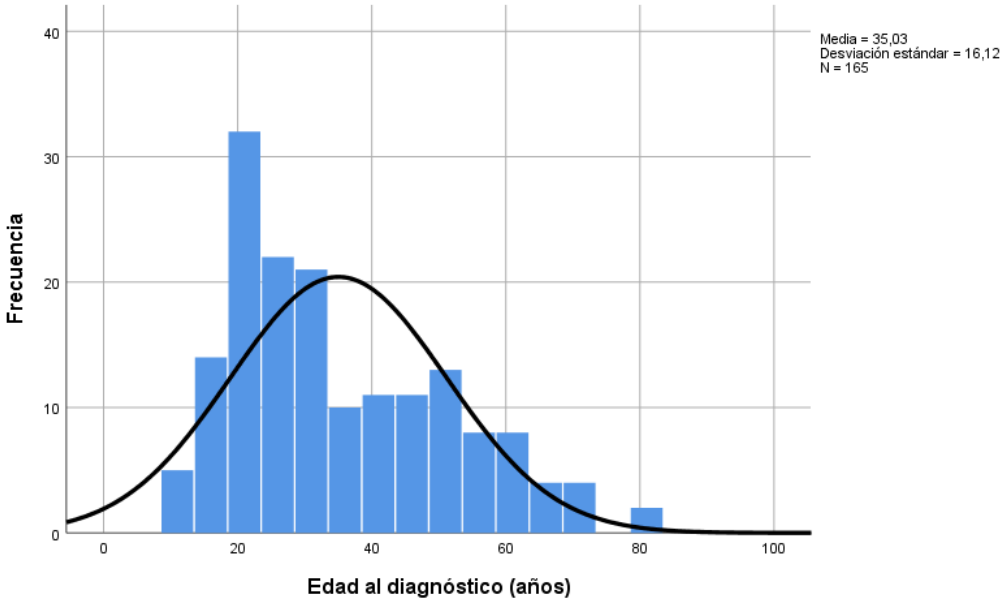


Figura 13. Histograma de edad a la cirugía

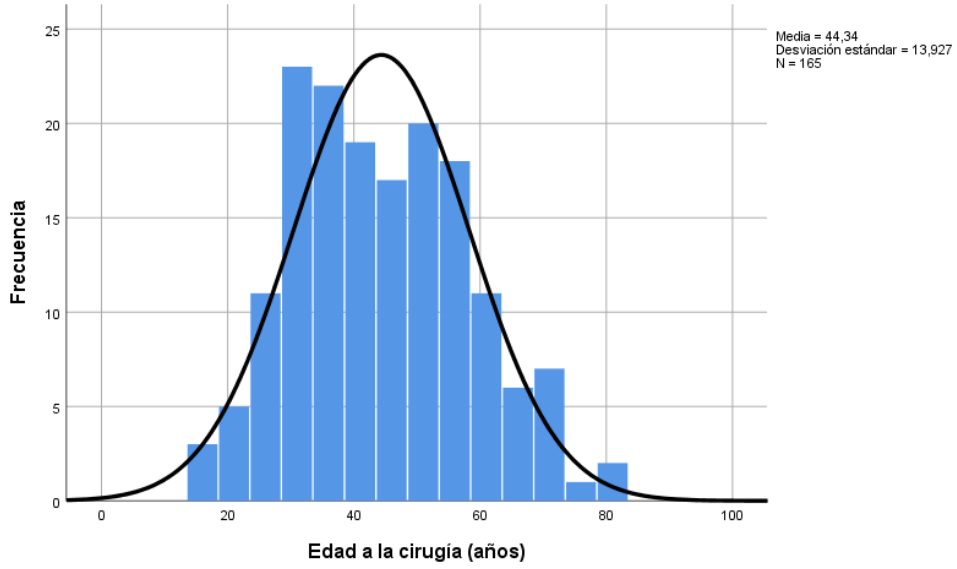
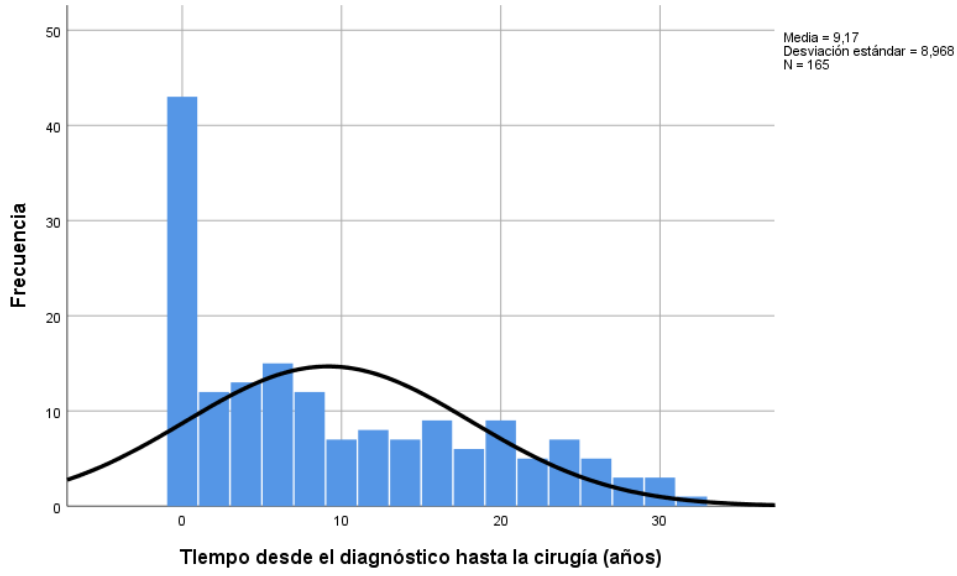


Figura 14. Histograma del tiempo transcurrido hasta la cirugía



4.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1.2.1. IMC

En nuestra población encontramos una ligera disminución en cuanto al IMC en los 6 meses previos a la cirugía, con una media de 24,9 kg/m2 (DT 4,68), respecto al IMC en las 2 semanas anteriores a la cirugía, con una media de 24,65 kg/m2 (DT 5,22).

Figura 15. Histograma del IMC 6 meses antes de la cirugía

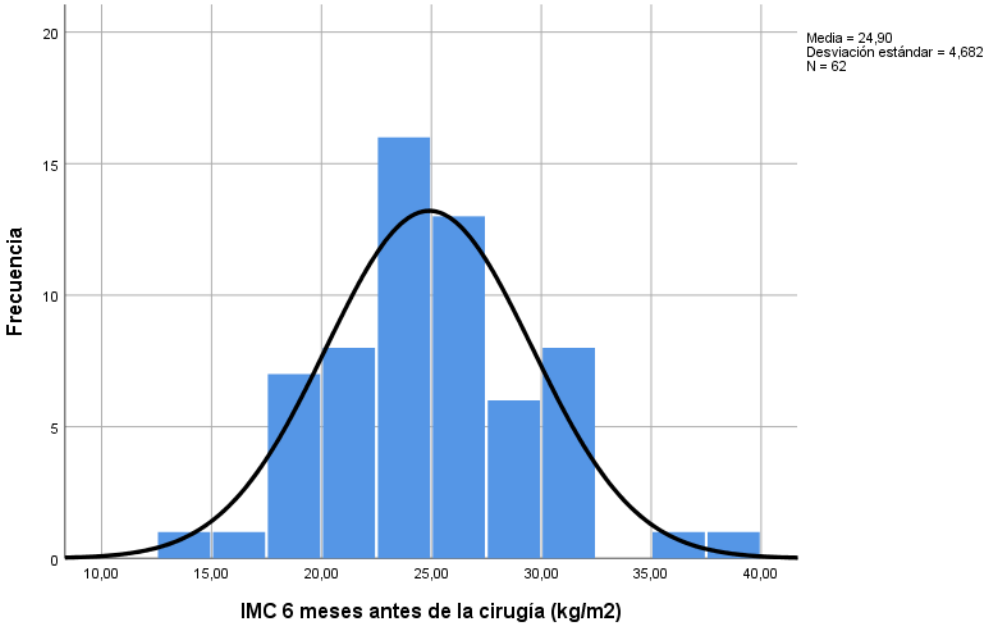
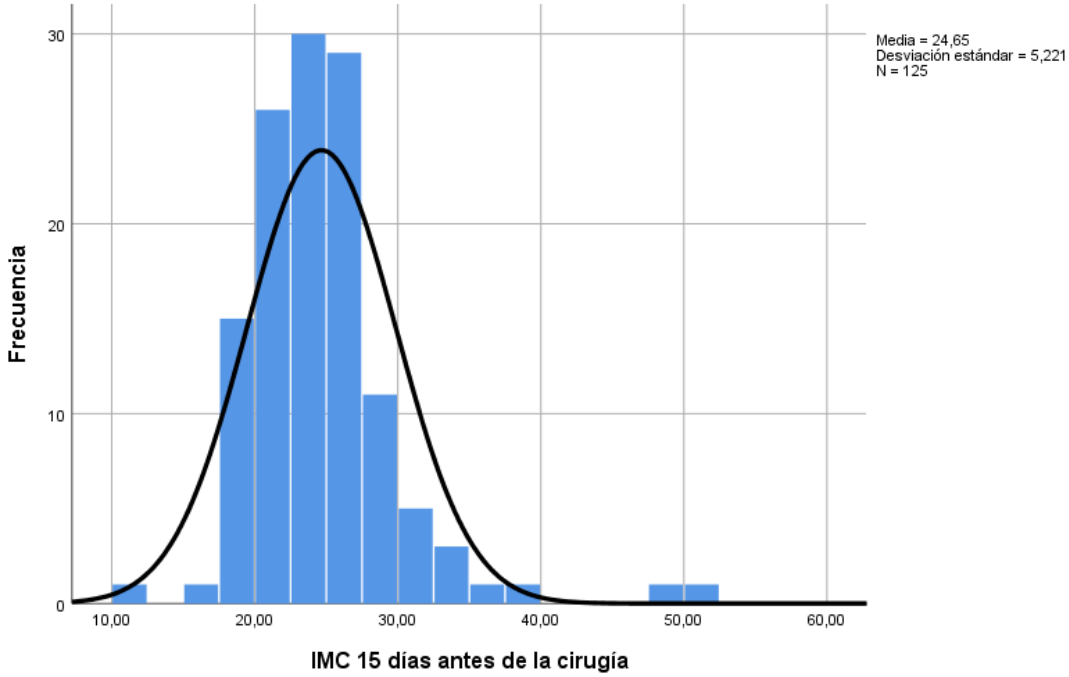


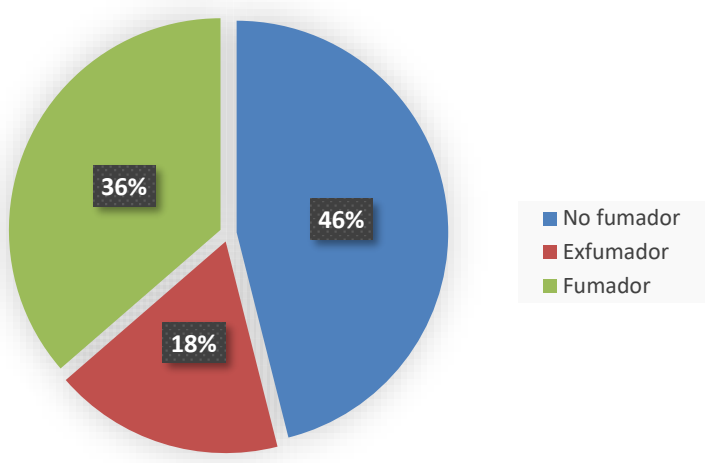
Figura 16. Histograma del IMC 15 días antes de la cirugía



4.1.2.2. TABAQUISMO

En nuestra población encontramos que 6 meses antes de la cirugía, un 36,4% eran fumadores activos, un 46% nunca habían fumado y un 17,6% eran exfumadores. En los 15 días previos a la intervención, únicamente un paciente había abandonado el tabaco.

Figura 17. Tabaquismo previo a la cirugía (6 meses)

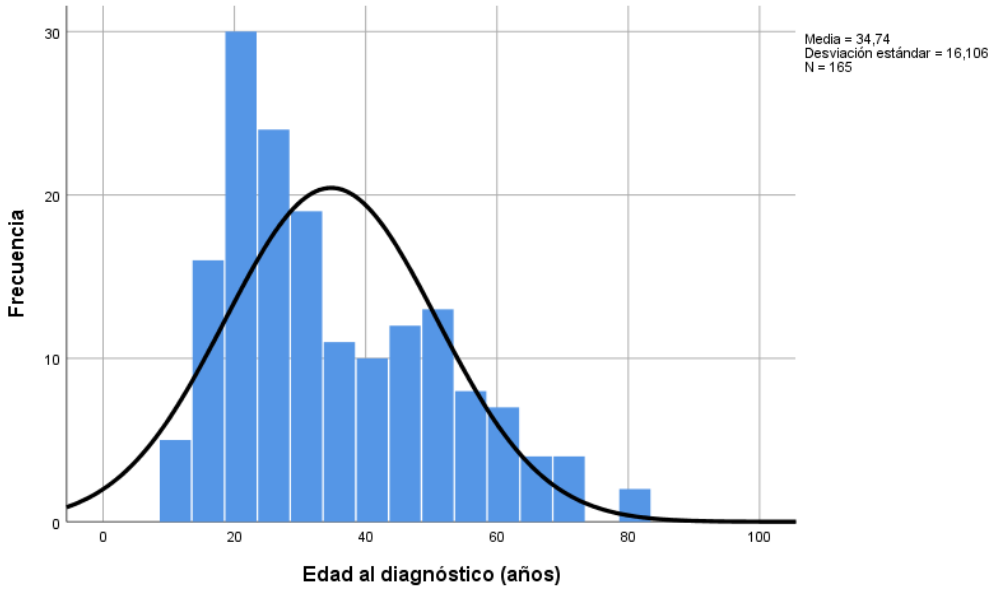


4.1.2.3. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

4.1.2.3.1. EDAD AL DIAGNÓSTICO (A)

La media de edad al diagnóstico fue de 34,74 años (DE 16,11)

Figura 18. Histograma de edad al diagnóstico



En cuanto a la clasificación de Montreal, el 9,7% se diagnosticaron antes de los 16, el 59,4% entre los 17 y los 40 años y el 30,9% por encima de los 40 años de edad.

4.1.2.3.2. LOCALIZACIÓN (L)

En cuanto a la localización de la EC, en el 53,9% la afectación era ileal, en el 13,9% colónica, en el 27,3% ileocolónica y en el 4,8% afectaba además al tracto digestivo superior.

4.1.2.3.3. COMPORTAMIENTO (B)

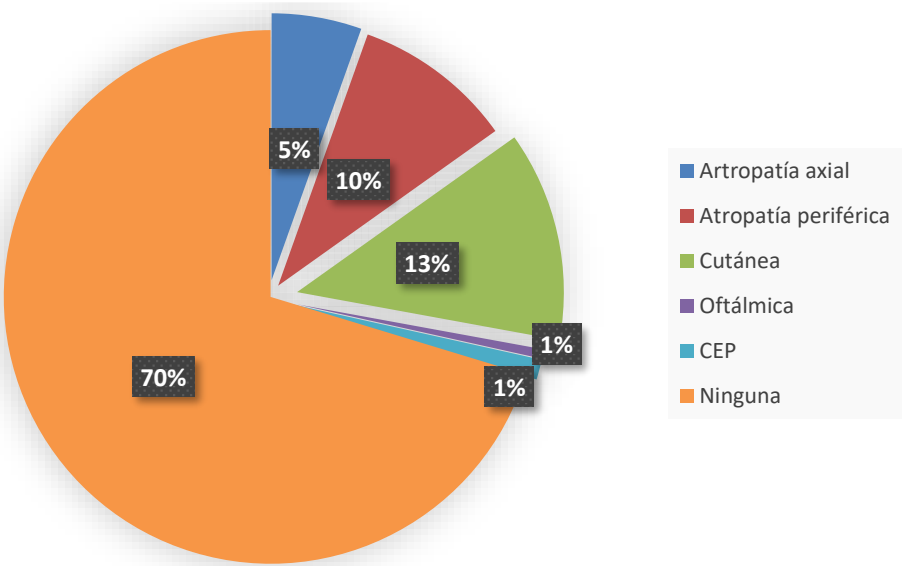
En cuanto al comportamiento de la enfermedad, en el 12,7% de pacientes era inflamatorio, en el 37,6% estenosante, en el 37,6% fistulizante y en el 12,1% mixto: estenosante + fistulizante.

Presentaban además afectación perianal un 34,5% de los pacientes.

4.1.2.4. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Del total de pacientes intervenidos, el 23,6% presentaban MEI, siendo la afectación cutánea la más frecuente (12,7% del total de pacientes, 43% de las MEI) seguida de la artropatía periférica (9,7% de los pacientes, 33% de las MEI).

Figura 19. Tipos de manifestación extraintestinal

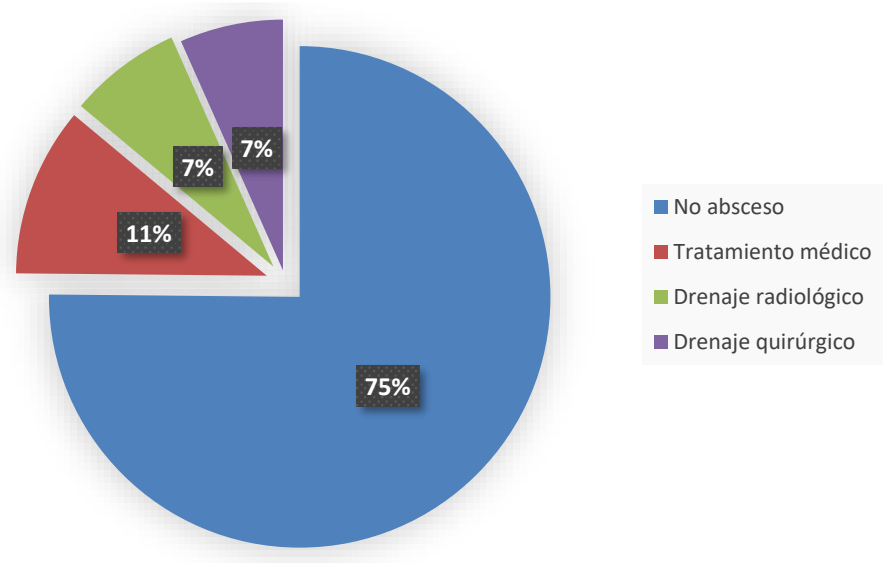


4.1.2.5. ESTADO PREVIO

Más de 1/3 de los pacientes (39,4%) requirieron ingreso hospitalario en los 3 meses previos a la intervención.

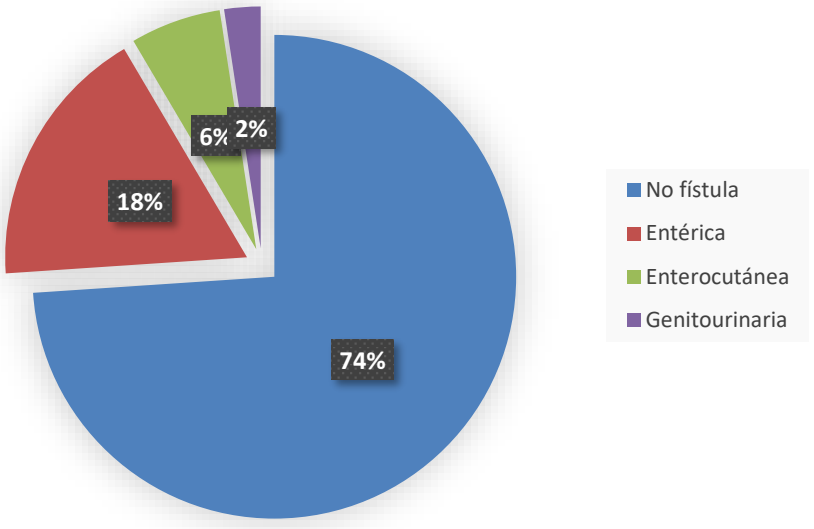
Encontramos que 30 días antes de la cirugía presentaban absceso abdominal un 24% de los pacientes, de los cuales un 10,9 % recibieron tratamiento médico, un 7,3% drenaje radiológico y 6,7% drenaje quirúrgico.

Figura 20. Absceso abdominal previo a la cirugía (30 días)



Por otro lado, las fístulas estaban presentes en el 26,1% de los pacientes, siendo en el 17,6% entéricas, en el 6,1% enterocutáneas y en el 2,4% genitourinarias.

Figura 21. Fístula previa a la cirugía (30 días)



En la siguiente tabla se recogen todas las variables clínicas anteriormente descritas:

Tabla 11. Resumen de variables clínicas

	n (%)	Media (DT)
Edad (A) Montreal		
A1: menor de 16 años	16 (9,7)	
A2: entre 17 y 40 años	98 (59,4)	
A3: mayor de 40 años	51 (30,9)	
Localización Montreal		
L1: ileal	89 (53,9)	
L2: colónico	23 (13,9)	
L3: ileo-colónico	45 (27,3)	
L4: + tracto digestivo superior	8 (4,8)	
Comportamiento Montreal		
B1: inflamatorio	21 (12,7)	
B2: estenosante	62 (37,6)	
B3: fistulizante	62 (37,6)	
B2 + B3: estenosante + fistulizante	20 (12,1)	
Perianal Montreal		
No	108 (65,5)	
Sí	57 (34,5)	
Absceso previo a la cirugía		
No	124 (75,2)	
Sí	41 (24,8)	
Fístula previa a la cirugía		
No	122 (73,9)	
Sí	43 (26,1)	
Cirugía abdominal previa por su EC		
No	112 (67,9)	
Sí	53 (32,1)	
Manifestaciones Extraintestinales		
No	126 (76,4)	
Sí	39 (23,6)	
Tipo de MEI		
Articular axial	9 (5,5)	
Articular periférica	16 (9,7)	
Cutánea	21 (12,7)	
Oftálmica	1 (0,6)	
Colangitis Esclerosante Primaria	2 (1,2)	
Ingresos por su EII en los 3 meses previos		
No	100 (60,6)	
Sí	65 (39,4)	

	n (%)	Media (DT)
Tabaco (6 meses antes)		
No fumador	76 (46,1)	
Fumador	60 (36,4)	
Exfumador	29 (17,6)	
IMC (6 meses antes)		24,9 (4,68)
Tabaco (15 días antes)		
No fumador	77 (46,7)	
Fumador	58 (35,2)	
Exfumador	30 (18,2)	
IMC (15 días antes)		24,65 (5,22)

4.1.3. TRATAMIENTOS PREVIOS

En cuanto a los tratamientos recibidos antes de la intervención:

- El 6,7% precisaron transfusión sanguínea, el 15,8% recibieron hierro intravenoso, el 20,7% precisaron suplementación enteral y el 16,5% nutrición parenteral en las 2 semanas previas.
- El 46,6% de los pacientes recibieron GC sistémicos a una dosis ≥20 mg/día de prednisona o equivalente en los 15 días previos a la cirugía.
- El 31,7% recibieron tratamiento inmunomodulador en las 12 semanas previas, de ellos la mayoría (92,3%) estaban tratados con azatioprina y los restantes (7,7%) con metotrexate.
- Respecto a los biológicos, en las 12 semanas previas recibieron:
    - Anti-TNF un 18,2% de los pacientes, de los cuales el 13% se encontraban en tratamiento con IFX a dosis estándar, el 33,3% con IFX a dosis intensificada, el 36,7% con ADA a dosis estándar, el 16,7% con ADA a dosis intensificada y el 6,7% con CTZ a dosis estándar.
    - VDZ un 4,8% de los pacientes, de ellos el 62,5% a dosis estándar y 37,5% a dosis intensificada.
    - UST un 15,2% de los pacientes, de ellos el 64% a dosis estándar y el 36% a dosis intensificada
- En cuanto al número de tratamientos inmunosupresores recibidos en las semanas previas a la cirugía, encontramos que un 64,8% recibieron hasta 1 inmunosupresor, un 26,1% se encontraban bajo doble inmunosupresión y un 9,1% se encontraban bajo triple inmunosupresión.

Figura 22. Tratamientos específicos para EC recibidos antes de la cirugía

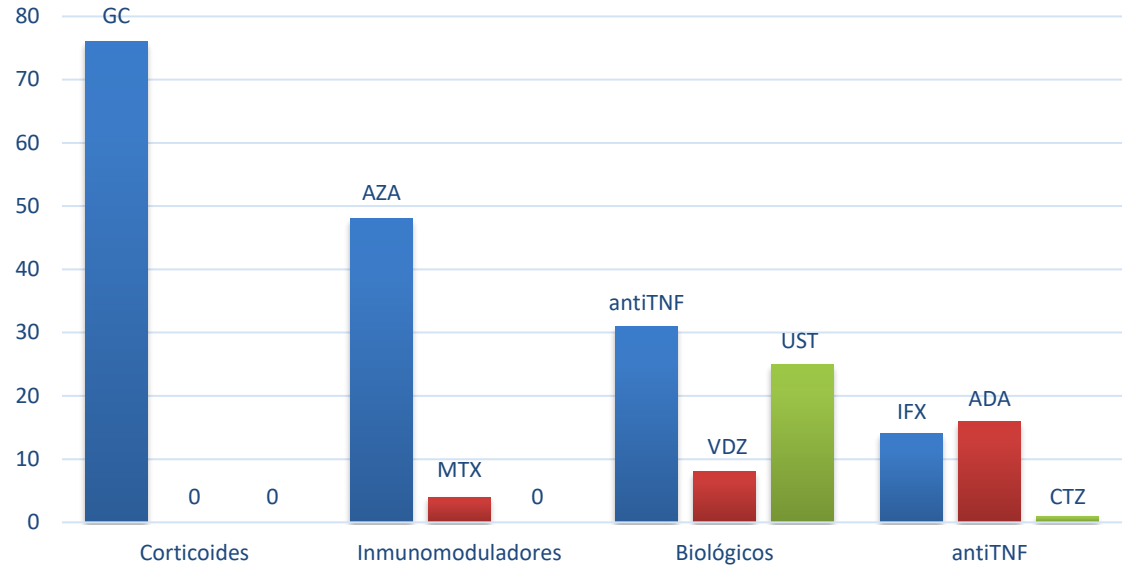
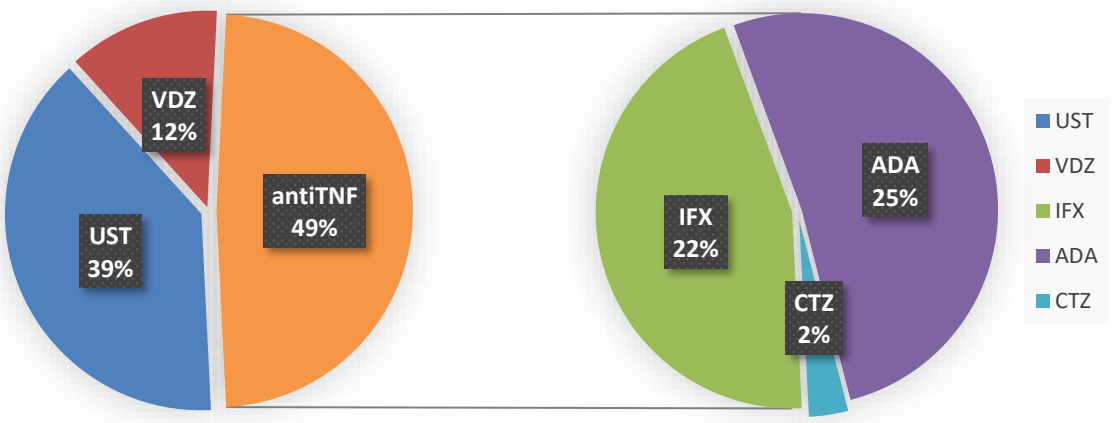


Figura 23. Tratamientos biológicos recibidos antes de la cirugía



En conjunto, a lo largo de su enfermedad el 20% de los pacientes habían recibido 1 tratamiento biológico, el 13,3% habían recibido 2 biológicos y 37% al menos 3 biológicos antes de la intervención quirúrgica.

De los pacientes recogidos, el 31% ya habían sido operados de cirugía abdominal a causa de su enfermedad, incluso en más de una ocasión en el 11%.

A continuación, una tabla resumen de los tratamientos recibidos:

Tabla 12. Tratamientos médicos y cirugías previas a la actual

	n	%
Transfusión hemoderivados (15 días)		
No	154	93,3
Sí	11	6,7
Administración hierro iv (15 días)		
No	139	84,2
Sí	26	15,8
Suplementación nutricional (15 días)		
No	103	62,8
Nutrición enteral	34	20,7
Nutrición parenteral	27	16,5
Glucocorticoesteroides (15 días)		
No	87	53,4
Sí	76	46,6
Azatioprina (12 semanas)		
No	116	70,7
Sí	48	29,3
Metotrexate (15 días)		
No	160	97,6
Sí	4	2,4
Anti-TNF (12 semanas)		
No	135	81,8
Sí	30	18,2
Infliximab (12 semanas)		
No	151	91,5
Dosis estándar	4	2,4
Dosis intensificada	10	6,1
Adalimumab (12 semanas)		
No	149	90,3
Dosis estándar	11	6,7
Dosis intensificada	5	3
Certolizumab (12 semanas)		
No	163	98,8
Dosis estándar	2	1,2
Dosis intensificada	0	0
Vedolizumab (12 semanas)		
No	157	95,2
Dosis estándar	5	3
Dosis intensificada	3	1,8
UST		
No	140	84,8
Dosis estándar	16	9,7
Dosis intensificada	9	5,5
Nº biológicos previos		
Ninguno	73	44,2
1 biológico	33	20
2 biológicos	22	13,3
3 o más biológicos	37	22,4
Nº tratamientos inmunosupresores		
Hasta 1	107	64,8
Doble inmunosupresión	43	26,1
Triple inmunosupresión	15	9,1
Nº cirugías abdominales previas por EC		
Ninguna	114	69,1
1 cirugía	33	20
2 o más cirugías	18	11

4.1.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS

En lo referente a los parámetros analíticos en las 2 semanas previas a la cirugía, distinguimos entre los marcadores inflamatorios, los nutricionales y aquellos relativos al hemograma / coagulación.

Entre los primeros, encontramos que los pacientes se operan con unos valores medios de PCR de 5,33 mg/dL (DE 7,95), y de calprotectina fecal de 716,144 µg/g (DE 844,04).

Figura 24. Histograma valores PCR

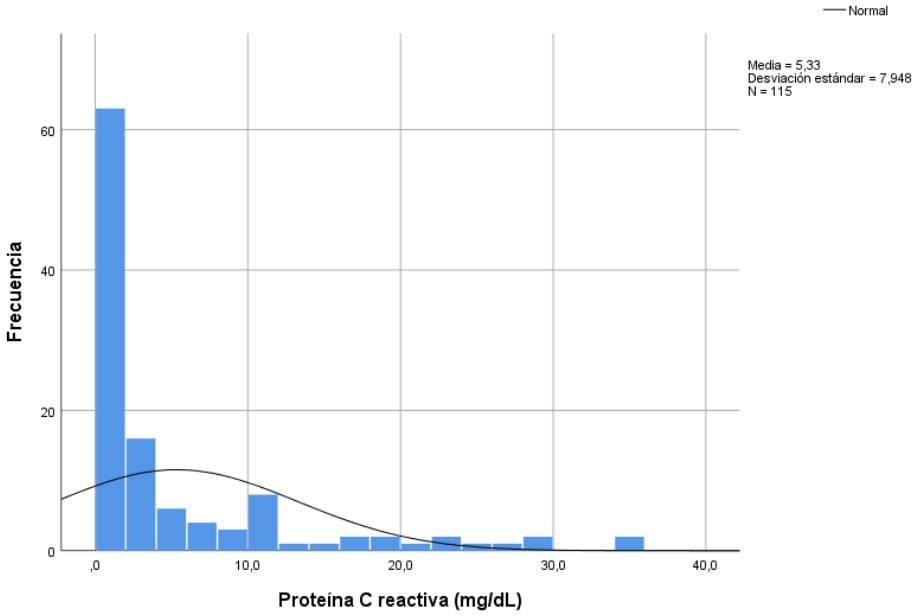
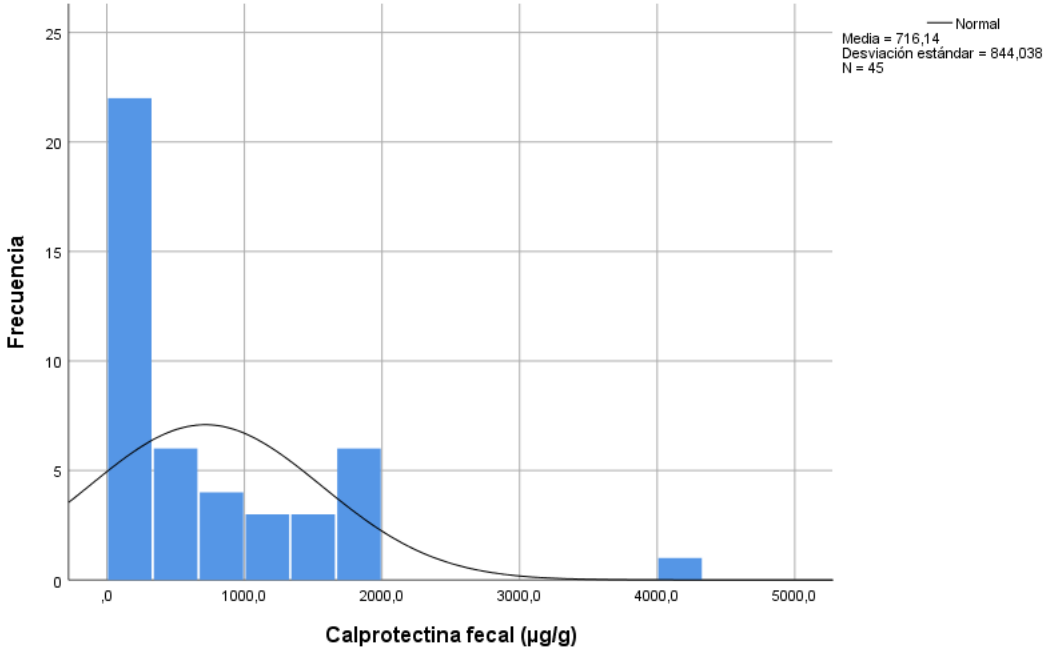


Figura 25. Histograma valores calprotectina fecal



Entre los parámetros nutricionales, la albúmina presenta unos valores medios de 3,67 g/dL (DE 0,69) y el colesterol de 151,65 mg/dL (DE 47,40).

Figura 26. Histograma de valores de albúmina

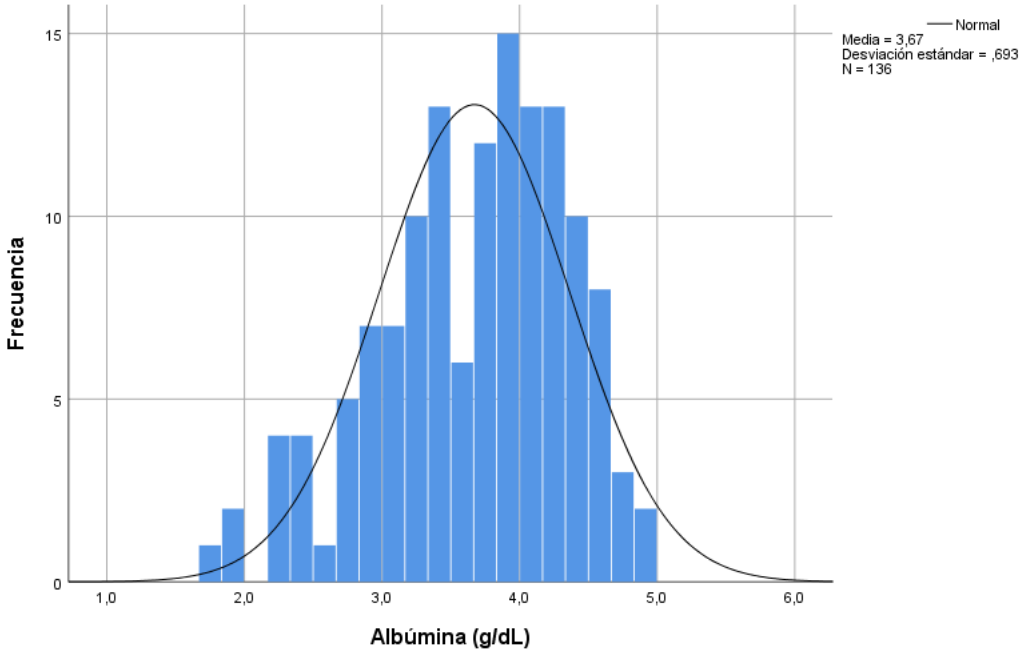
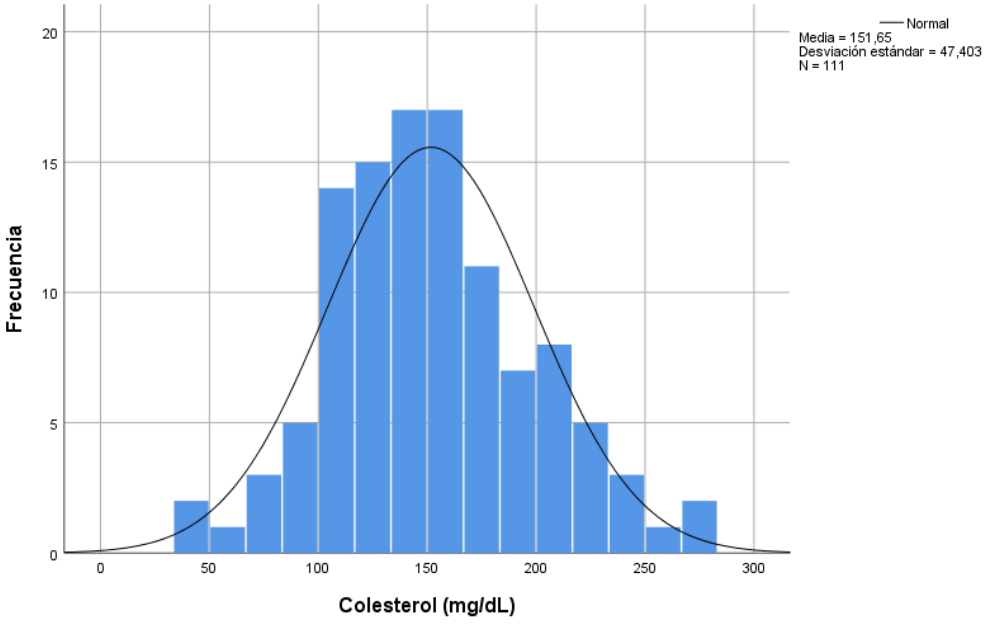


Figura 27. Histograma de valores de colesterol



Por último, los valores medios de hemoglobina alcanzan los 14,1 g/dL de media (DE 12,52), el recuento leucocitario los 10501,06 (DE 4631,63) siendo los linfocitos 2225,78 (DE 2237,9), el recuento plaquetario 308653,37 (DE 124637,62) y la actividad de protrombina 90,3% (DE 13,35)

Figura 28. Histograma de valores de hemoglobina

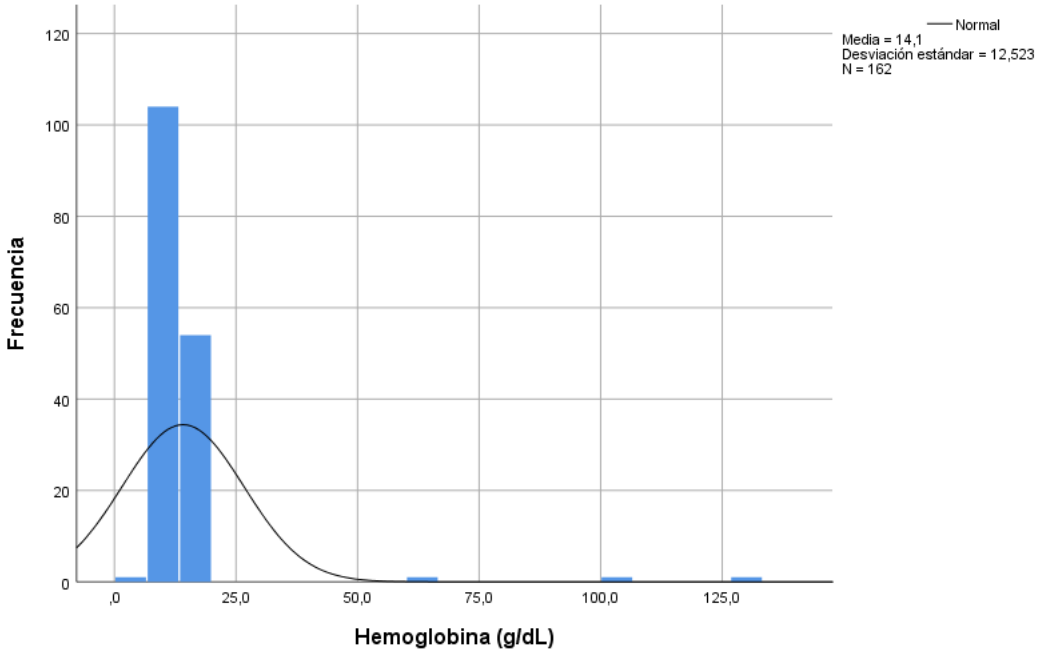


Figura 29. Histograma de valores de leucocitos

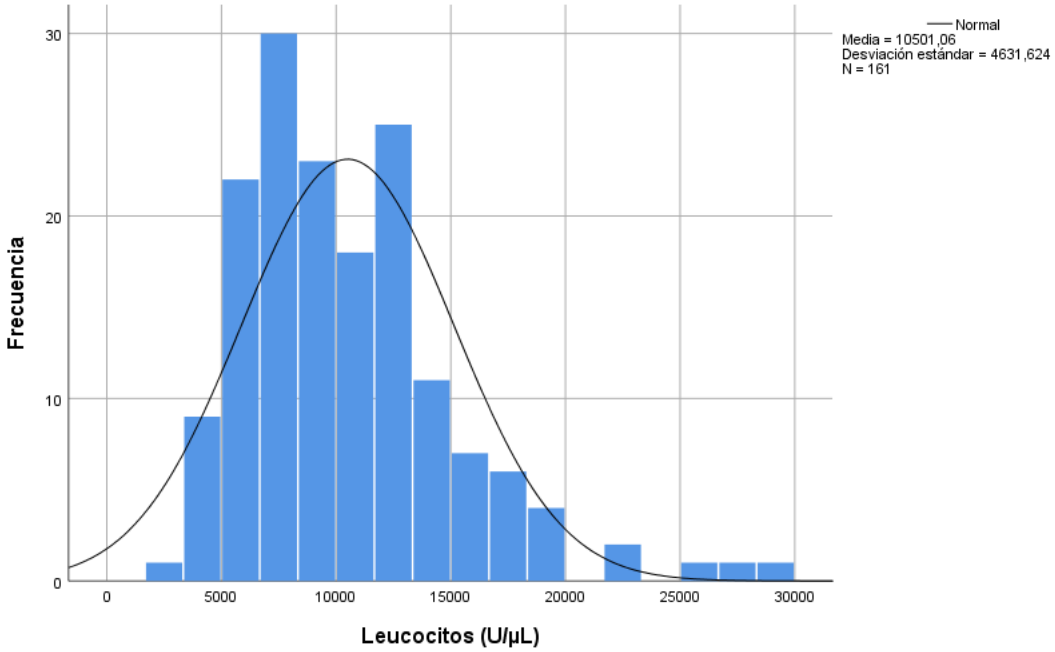


Figura 30. Histograma de valores de linfocitos

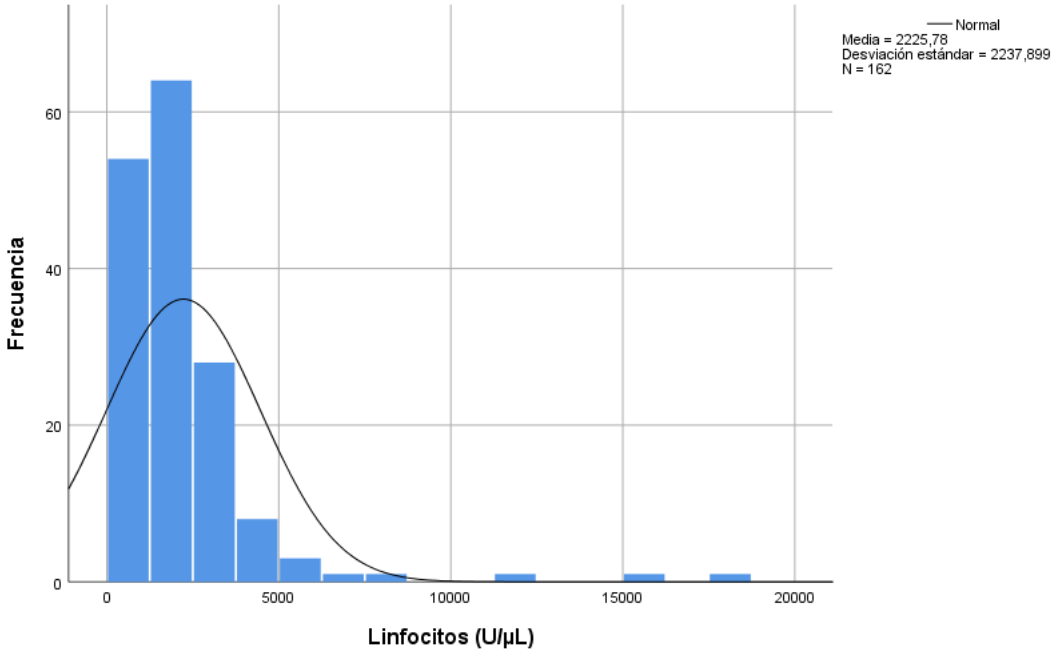


Figura 31. Histograma de valores de plaquetas

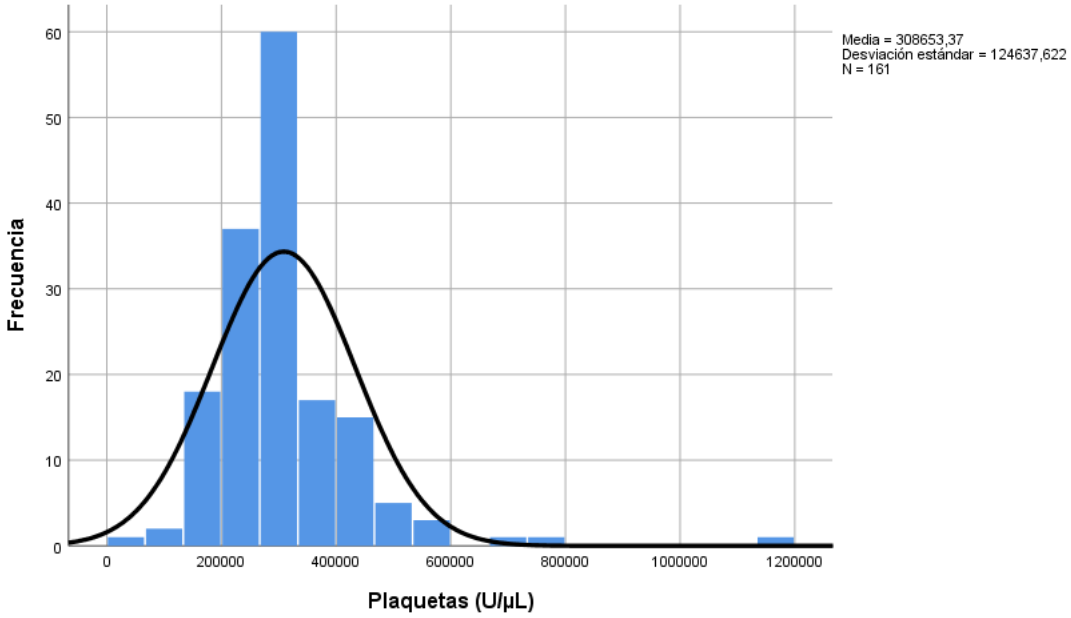
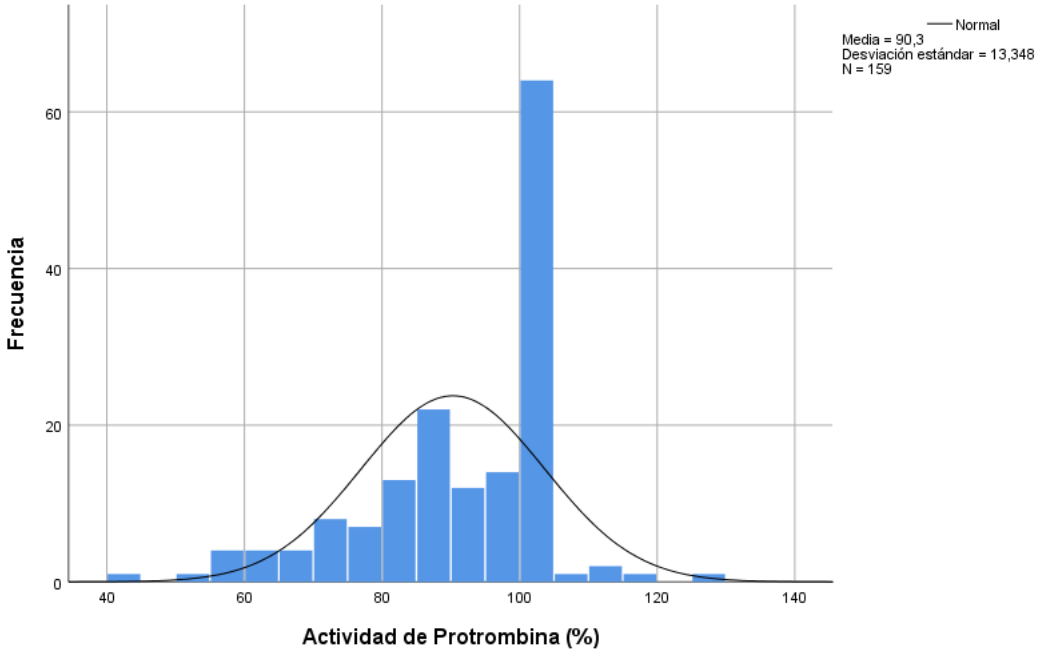


Figura 32. Histograma de valores de actividad de protrombina



Aquí se muestra una tabla resumen de todos ellos:

Tabla 13. Resumen de valores medios y desviación estándar de los parámetros analíticos

	Media	DE
Marcadores inflamatorios		
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,33	7,95
Calprotectina fecal (µg/dL)	716,14	844,04
Nutricionales		
Albúmina (g/dL)	3,67	0,69
Colesterol (mg/dL)	151,65	47,40
Hemograma / coagulación		
Hemoglobina (g/dL)	14,10	12,53
Leucocitos (U/µL)	10501,06	4631,62
Linfocitos (U/µL)	2225,78	2237,90
Plaquetas (U/µL)	308653,37	124637,62
Actividad Protrombina (%)	90,30	13,35

4.1.5. CIRUGÍA

Del total de pacientes, el 24,2% fueron intervenidos con carácter urgente frente al 75,8% que lo hicieron de forma electiva**.**

Entre las intervenciones urgentes la principal indicación fue la perforación (11,5%), seguida de la obstrucción (6,1%) y el absceso (4,8%).

Respecto a la cirugía electiva, en el 35,2% de los pacientes se indicó por complicaciones derivadas de la propia EC, en el 24,2% por fracaso del tratamiento médico con complicación asociada, en el 5,5% únicamente por fracaso del tratamiento médico, en el 9,7% para reconstrucción del tránsito intestinal y tan sólo en el 3,6% para prevención / tratamiento del CCR.

Dentro de las cirugías electivas por complicaciones de la EC, la indicación más frecuente fue la estenosis en el 29,7% de los pacientes, seguida de la fístula en el 17,6% y la presencia de flemón o absceso en el 9,1%.

La Tabla 14 resume las indicaciones de cirugía con sus respectivas frecuencias:

Tabla 14. Prioridad e indicaciones de cirugía

	n	%
Prioridad de la cirugía		
Urgente	40	24,2
Electiva	125	75,8
Indicaciones de cirugía urgente		
Perforación	19	76,4
Absceso	8	11,5
Hemorragia	1	0,6
Obstrucción	10	6,1
Otros: Shock	1	0,6
Indicaciones de cirugía electiva		
Fracaso tratamiento médico	9	5,5
Prevención o tratamiento CCR	6	3,6
Complicación EC	58	35,2
Fracaso tratamiento + complicación EC	40	24,2
Reconstrucción del tránsito	16	9,7
Tipo de complicación de EC (cirugía electiva)		
Estenosis	49	29,7
Fístula	29	17,6
Perforación	3	1,8
Flemón – absceso	15	9,1
Masa inflamatoria	3	1,8

Figura 33. Indicaciones de cirugía urgente

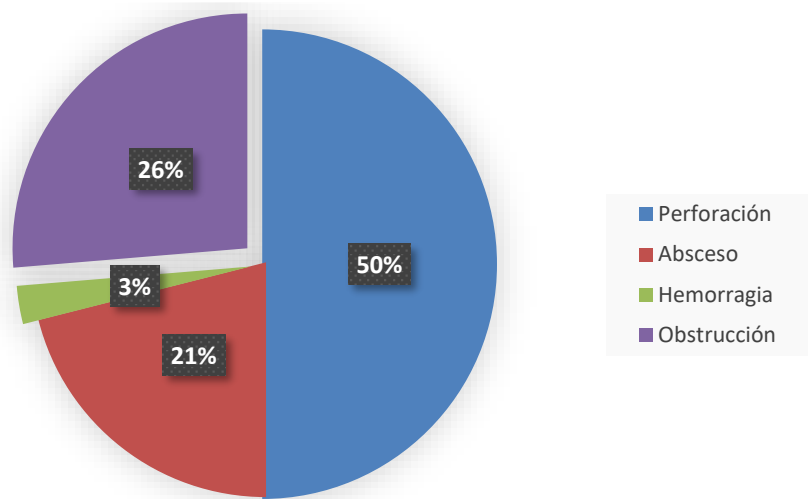
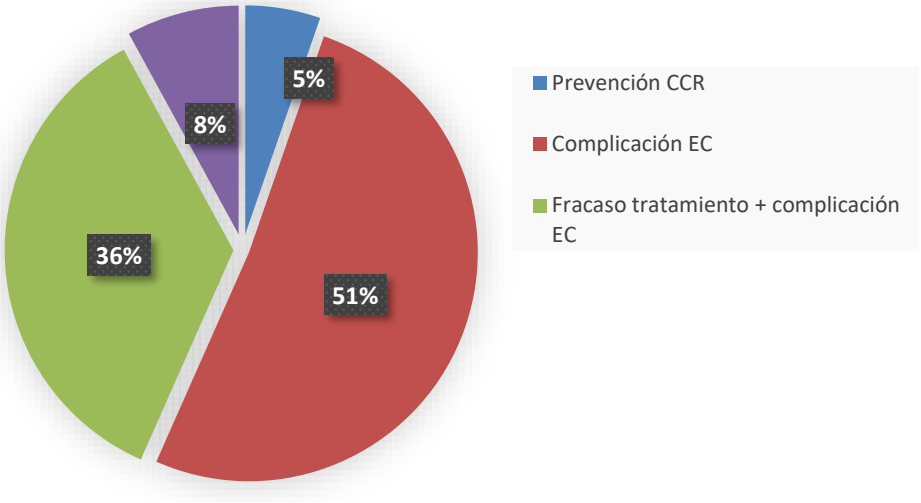


Figura 34. Indicaciones de cirugía electiva



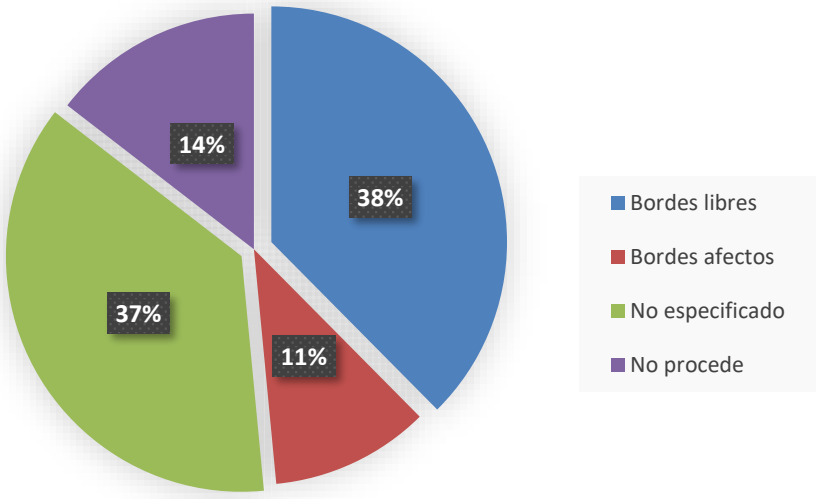
La resección ileocecal fue la técnica quirúrgica más realizada en un 37% de los pacientes, seguida de la resección ileocolónica en el 18,8%.

El tipo de anastomosis preferida fue la L-L mecánica en un 60% de los pacientes seguida de la anastomosis de S-Kono en el 12,1%. (tabla 15). No se realizó anastomosis en un 13,3% de los pacientes, de los cuales en un 8,6% se optó por dejar ileostomía y en un 4,7% colostomía.

Respecto al abordaje, en el 27,3% de los pacientes fue laparoscópico frente a un 72,7% de cirugías abiertas (bien desde el inicio o por conversión de la cirugía durante el procedimiento).

En cuanto a la afectación inflamatoria de los bordes de la pieza quirúrgica, en un 37% se describieron bordes libres de enfermedad y en el 10,9% se describieron bordes afectos. No obstante, en un 37% no se especifica en el informe anatomopatológico y en el 14,5% no procede por tratarse de una reconstrucción del tránsito.

Figura 35. Afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos



En la tabla 15 se resumen las distintas técnicas quirúrgicas realizadas, así como los tipos de anastomosis y la afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos en la pieza resecada.

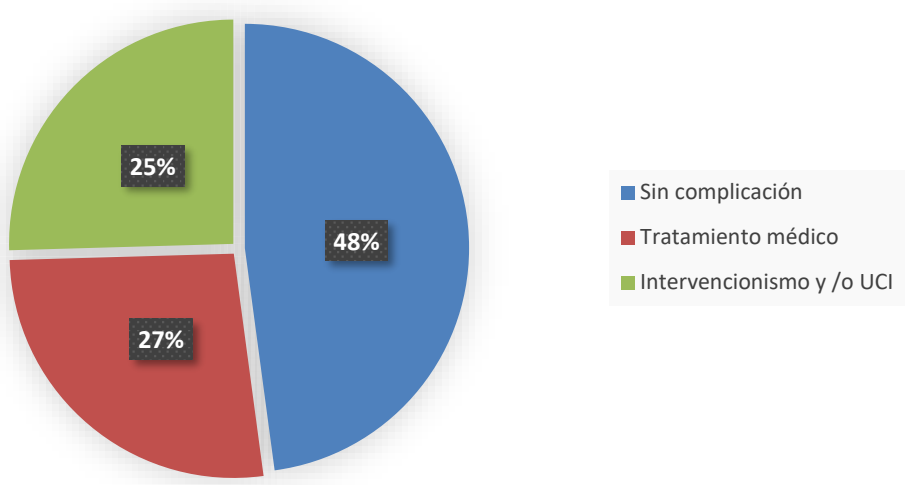
Tabla 15. Variables asociadas a la intervención quirúrgica

	n	%
Técnica quirúrgica		
Resección ileocecal	61	37,0
Resección ID	15	9,1
Resección colónica / ileocolónica	42	25,5
Resección ID + resección colónica	9	5,5
Apendicectomía	1	0,6
Colectomía subtotal / total	10	6,0
Reconstrucción del tránsito tras resección previa	15	9,1
Otras intervenciones	12	7,3
Tipo de anastomosis primaria		
No anastomosis (estoma)	22	13,3
Anastomosis L-L mecánica	99	60,0
Anastomosis S-Kono	20	12,1
Otras	24	14,5
Afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos		
Bordes libres	62	37,6
Bordes afectos	18	10,9
No especificado en el informe	61	37
No procede (reconstrucción del tránsito)	24	14,5

4.1.6. COMPLICACIONES

En la Figura 36 se muestra el descriptivo de los pacientes según la aparición de complicaciones tras la cirugía en la que se observa que en el 47,9% de los casos no hubo complicación alguna mientras que en el 52,1% sí que la hubo. En el 27% de los casos la complicación se resolvió con tratamiento médico y en un 25,5% requirió intervencionismo y/o estancia en UCI.

Figura 36. Distribución de pacientes según complicación y tratamiento



En cuanto al tipo de complicación, la más frecuente fue la infección postquirúrgica en un 35,8% de los pacientes seguida del ileo paralítico en un 17,6% de los intervenidos, y de dehiscencia en el 16,4%. El tipo de complicación y la subclasificación según la necesidad de tratamiento médico o intervencionista con o sin estancia en UCI, se resume en la tabla 17 y las figuras 37 y 38.

Respecto a las infecciones, en nuestra serie la más frecuente fue la peritonitis en un 10,3% de los pacientes, seguida de infecciones de la herida quirúrgica en un 9,7% de los pacientes (Tabla 16)

Tabla 16. Tipo de infección y frecuencia.

Tipo de infección	n	%
No infección	106	64,2
Herida quirúrgica	16	9,7
Absceso	9	5,5
Peritonitis	17	10,3
Urinaria	1	0,6
Otra infección	10	6,1
Múltiples	6	3,6

Tabla 17. Descriptivo de la tipología de las complicaciones.

	n	%
Infección postquirúrgica		
No	106	64,2
Sí	59	35,8
Tratamiento médico	25	42,4
Intervencionismo / UCI	34	57,6
Íleo paralítico		
No	136	82,4
Sí	29	17,6
Tratamiento médico	25	86,2
Intervencionismo / UCI	4	13,8
Dehiscencia de la anastomosis		
No	138	83,6
Sí	27	16,4
Tratamiento médico	2	7,4
Intervencionismo / UCI	25	92,6
Hemorragia		
No	148	89,7
Sí	17	10,3
Tratamiento médico	11	64,7
Intervencionismo / UCI	6	35,3
Obstrucción mecánica		
No	162	98,2
Sí	3	1,8
Tratamiento médico	2	66,7
Intervencionismo / UCI	1	33,3
Trombosis venosa		
No	164	99,4
Sí	1	0,6
Tratamiento médico	1	100
Intervencionismo / UCI	0	0
Otras complicaciones		
No	145	87,9
Sí	20	12,1
Tratamiento médico	14	70
Intervencionismo / UCI	6	30

Figura 37. Frecuencia de complicaciones

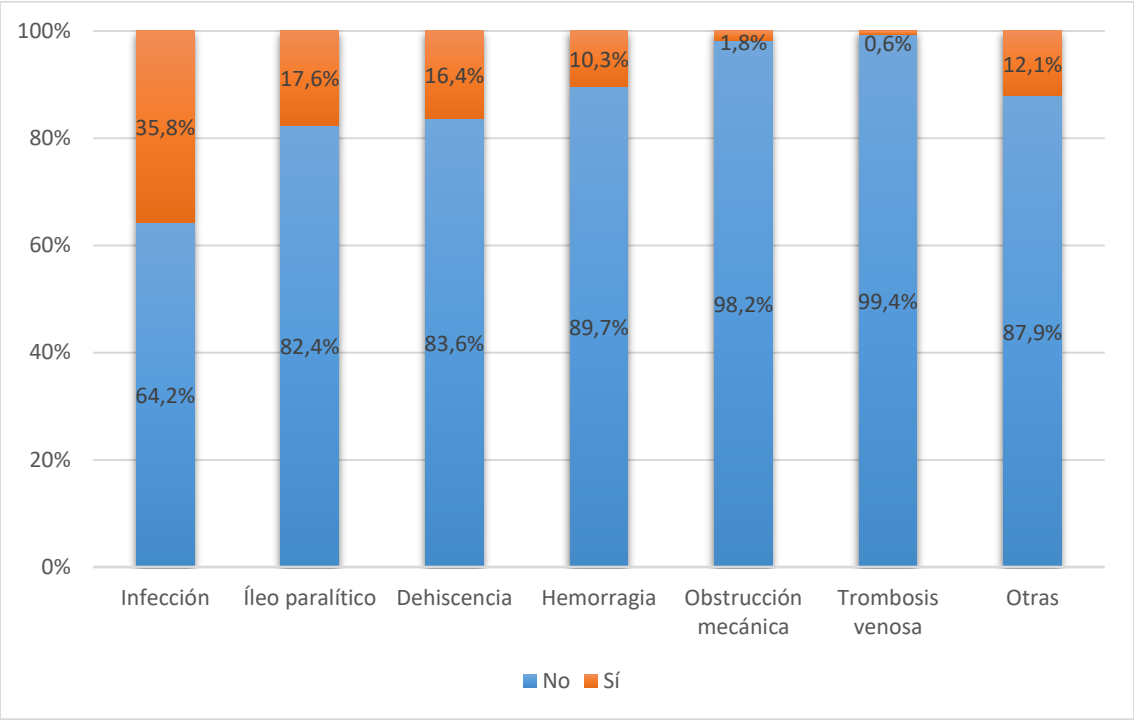
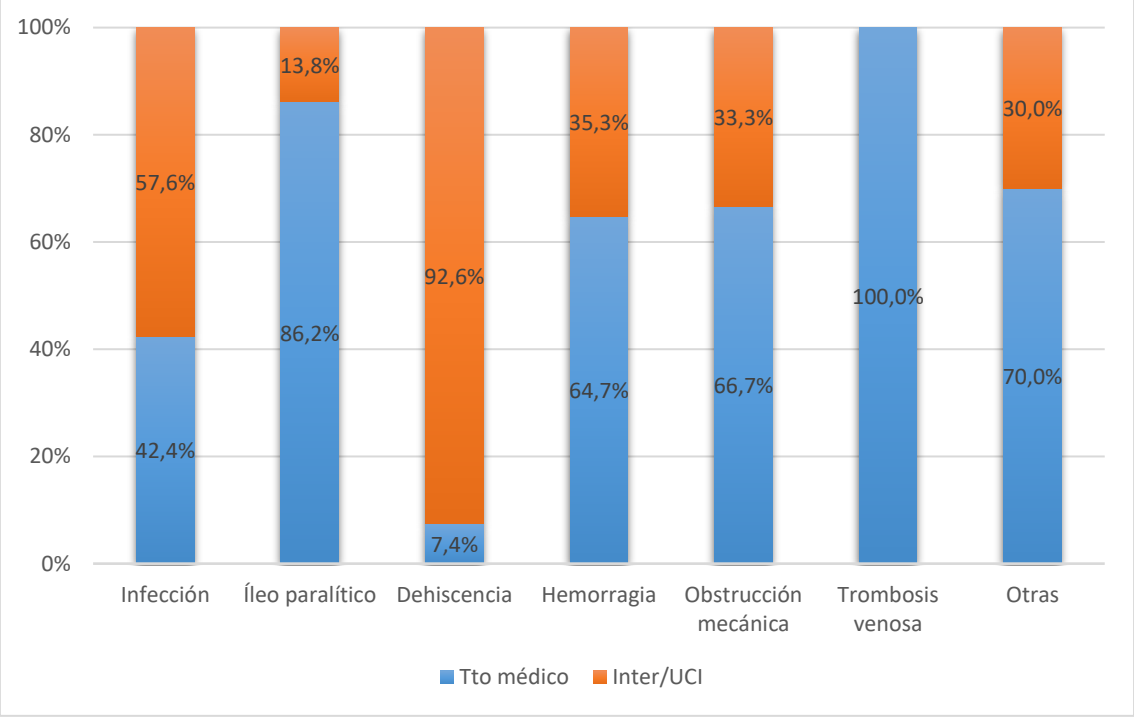


Figura 38. Tipo de complicación y tratamiento



En cuanto al peso de las complicaciones en el paciente calculado mediante el CCI, se ha obtenido un valor medio de 19,98 (DE = 22,65). Destacar que en el 3,6% de los pacientes las complicaciones derivaron en exitus (CCI = 100). (Figura 41, tabla 19)

Figura 39. Histograma de frecuencia de peso de las complicaciones según CCI

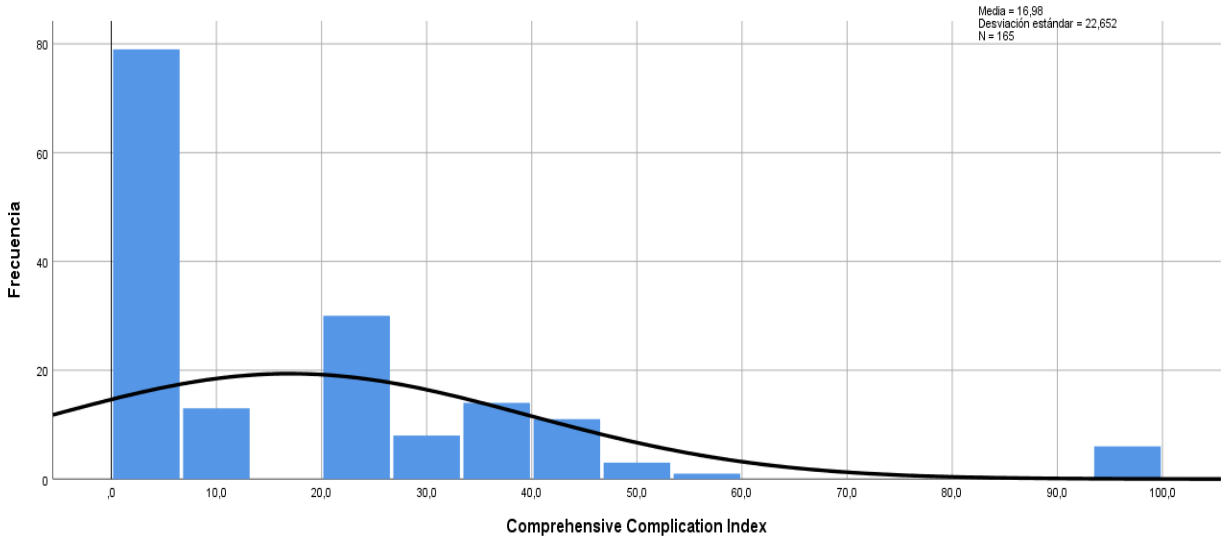


Tabla 18. Peso de las complicaciones según el CCI (Comprehensive Complication Index)

Valores de CCI	n	%
,0	79	47,9
8,7	11	6,7
12,2	2	1,2
20,9	18	10,9
22,6	4	2,4
26,2	8	4,8
27,6	1	,6
29,6	6	3,6
30,8	1	,6
33,5	2	1,2
33,7	6	3,6
34,8	2	1,2
35,7	1	,6
36,2	1	,6
39,7	2	1,2
42,4	7	4,2
42,7	1	,6
43,3	1	,6
44,9	1	,6
46,2	1	,6
47,3	1	,6
50,1	1	,6
50,6	1	,6
57,1	1	,6
100,0	6	3,6
Total	165	100,0

4.2. RESULTADOS ANALÍTICOS

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

A continuación, se muestran los resultados de las regresiones logísticas realizadas a nivel **univariante**, para determinar el efecto de las variables demográficas (sexo y edad), clínicas, tratamientos previos, analíticas y asociadas a la cirugía en el curso de una complicación, así como en los tipos de complicaciones más prevalentes (porcentaje superior al 10%).

4.2.1.1. COMPLICACIÓN (SÍ VS NO)

4.2.1.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Ninguna de las variables demográficas mostró un efecto estadísticamente significativo en el curso de una complicación postquirúrgica (Tabla 19).

Tabla 19. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una complicación

	Complicaciones postquirúrgicas, *n* *(% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Hospital				
HRM	16 (51,6)	15 (48,4)	1	
HRS	27 (47,4)	30 (52,6)	1,19 (0,49 - 2,85)	0,704
HMM	36 (46,8)	41 (53,2)	1,22 (0,53 - 2,80)	0,648
Sexo				
Femenino	37 (54,4)	31 (45,6)	1	
Masculino	42 (43,3)	55 (56,7)	1,56 (0,84 - 2,92)	0,161
Edad				
Edad al diagnóstico	35,78 (15,43)	34,34 (16,79)	1,00 (0,96 - 1,05)	0,921
Edad a la cirugía	44,23 (12,96)	44,44 (14,83)	1,00 (0,98 - 1,02)	0,921
Tiempo hasta la cirugía	102,96 (110,09)	124,44 (106,89)	1,00 (1,00 - 1,01)	0,205

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.1.2. VARIABLES CLÍNICAS

En relación a las variables clínicas (Tabla 20), la localización y los Ingresos por su EII en los 3 meses previos mostraron efectos significativos. Así, los pacientes con localización + tracto digestivo superior tienen 7,83 veces más probabilidad de complicación que la localización ileal (p = 0,041). Por otra parte, los pacientes con ingresos por su EII en los 3 meses previos tienen 2,59 veces más probabilidad de complicación que los pacientes sin ingresos previos (p = 0,004).

Tabla 20. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una complicación

	Complicaciones postquirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Edad (A) Montreal, *n (%)*				
A1: menor de 16 años	7 (43,8)	9 (56,3)	1	
A2: entre 17 y 40 años	45 (45,9)	53 (54,1)	0,92 (0,32 - 2,66)	0,872
A3: mayor de 40 años	27 (52,9)	24 (47,1)	0,69 (0,22 - 2,14)	0,522
Localización (L) Montreal, *n (%)*				
L1: ileal	47 (52,8)	42 (47,2)	1	
L2: colónico	9 (39,1)	14 (60,9)	1,74 (0,68 - 4,43)	0,245
L3: ileo-colónico	22 (48,9)	23 (51,1)	1,17 (0,57 - 2,40)	0,668
L4: + tracto digestivo superior	1 (12,5)	7 (87,5)	7,83 (2,93 - 18,33)	**0,041**
Comportamiento (B) Montreal, *n (%)*				
B1: inflamatorio	8 (38,1)	13 (61,9)	1	
B2: estenosante	31 (50)	31 (50)	0,62 (0,22 - 1,69)	0,347
B3: fistulizante	31 (50)	31 (50)	0,62 (0,22 - 1,69)	0,347
B2 + B3: estenosante + fistulizante	9 (45)	11 (55)	0,75 (0,22 - 2,61)	0,654
Perianal Montreal, *n (%)*				
No	49 (45,4)	59 (54,6)	1	
Sí	30 (52,6)	27 (47,4)	0,75 (0,39 - 1,42)	0,375
Absceso previo a la cirugía, *n (%)*				
No	61 (49,2)	63 (50,8)	1	
Sí	18 (43,9)	23 (56,1)	1,24 (0,61 - 2,52)	0,557
Fístula previa a la cirugía, *n (%)*				
No	61 (50)	61 (50)	1	
Sí	18 (41,9)	25 (58,1)	1,39 (0,69 - 2,80)	0,359
Cirugía abdominal previa por su EC, *n (%)*				
No	51 (45,5)	61 (54,5)	1	
Sí	28 (52,8)	25 (47,2)	0,75 (0,39 - 1,44)	0,382
Manifestaciones Extraintestinales, *n (%)*				
No	59 (46,8)	67 (53,2)	1	
Sí	20 (51,3)	19 (48,7)	0,84 (0,41 - 1,72)	0,627
Ingresos por su EII en los 3 meses previos, *n (%)*				
No	57 (57)	43 (43)	1	
Sí	22 (33,8)	43 (66,2)	2,59 (1,35 - 4,96)	**0,004**
Tabaco (6 meses antes de la cirugía), *n (%)*				
No fumador	35 (46,1)	41 (53,9)	1	
Fumador	31 (51,7)	29 (48,3)	0,80 (0,41 - 1,57)	0,516
Exfumador	13 (44,8)	16 (55,2)	1,05 (0,45 - 2,48)	0,91
IMC (6 meses antes de la cirugía), *media (DT)*	24,4 (5,2)	25,4 (4,2)	1,05 (0,94 - 1,17)	0,419
Tabaco (15 días antes de la cirugía), *n (%)*				
No fumador	36 (46,8)	41 (53,2)	1	
Fumador	29 (50)	29 (50)	0,88 (0,44 - 1,74)	0,709
Exfumador	14 (46,7)	16 (53,3)	1,00 (0,43 - 2,34)	0,994
IMC (15 días antes de la cirugía), *media (DT)*	24,6 (5,36)	24,7 (5,1)	1,00 (0,94 - 1,07)	0,904

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.1.3. VARIABLES DE TRATAMIENTO

Ninguna de las variables de tratamiento previo mostró un efecto estadísticamente significativo en el curso de una complicación postquirúrgica (Tabla 21).

Tabla 21. Efecto de las variables de tratamiento previo en el desarrollo de una complicación

	Complicaciones postquirúrgicas, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Transfusión hemoderivados (15 días)				
No	73 (47,4)	81 (52,6)	1	
Sí	6 (54,5)	5 (45,5)	0,75 (0,22 - 2,57)	0,648
Administración hierro iv (15 días)				
No	68 (48,9)	71 (51,1)	1	
Sí	11 (42,3)	15 (57,7)	1,31 (0,56 - 3,04)	0,536
Suplementación nutricional (15 días)				
No	55 (53,4)	48 (46,6)	1	
Nutrición enteral	13 (38,2)	21 (61,8)	1,85 (0,84 - 4,09)	0,128
Nutrición parenteral	11 (40,7)	16 (59,3)	1,67 (0,71 - 3,94)	0,244
Glucocorticoesteroides (15 días)				
No	46 (52,9)	41 (47,1)	1	
Sí	32 (42,1)	44 (57,9)	1,54 (0,83 - 2,87)	0,171
Azatioprina (12 semanas)				
No	53 (45,7)	63 (54,3)	1	
Sí	26 (54,2)	22 (45,8)	0,71 (0,36 - 1,40)	0,324
Metotrexate (15 días)				
No	77 (48,1)	83 (51,9)	1	
Sí	2 (50)	2 (50)	0,93 (0,13 - 6,75)	0,941
Anti-TNF (12 semanas)				
No	62 (45,9)	73 (54,1)	1	
Sí	17 (56,7)	13 (43,3)	0,65 (0,29 - 1,44)	0,289
Infliximab (12 semanas)				
No	71 (47)	80 (53)	1	
Dosis estándar	3 (75)	1 (25)	0,30 (0,03 - 2,91)	0,296
Dosis intensificada	5 (50)	5 (50)	0,89 (0,25 - 3,19)	0,855
Adalimumab (12 semanas)				
No	70 (47)	79 (53)	1	
Dosis estándar	5 (45,5)	6 (54,5)	1,06 (0,31 - 3,64)	0,922
Dosis intensificada	4 (80)	1 (20)	0,22 (0,02 - 2,03)	0,182
Certolizumab (12 semanas)				
No	78 (47,9)	85 (52,1)	1	
Dosis estándar	1 (50)	1 (50)	0,92 (0,06 - 14,92)	0,952
Dosis intensificada	0 (0)	0 (0)		
Vedolizumab (12 semanas)				
No	77 (49)	80 (51)	1	
Dosis estándar	2 (40)	3 (60)	1,44 (0,24 - 8,88)	0,692
Dosis intensificada	0 (0)	3 (100)		
Ustekinumab				
No	63 (45)	77 (55)	1	
Dosis estándar	9 (56,3)	7 (43,8)	0,64 (0,22 - 1,81)	0,395
Dosis intensificada	7 (77,8)	2 (22,2)	0,23 (0,05 - 1,17)	0,076

	Complicaciones postquirúrgicas, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Nº biológicos previos				
Ninguno	32 (43,8)	41 (56,2)	1	
1 biológico	18 (54,5)	15 (45,5)	0,65 (0,29 - 1,49)	0,308
2 biológicos	8 (36,4)	14 (63,6)	1,37 (0,51 - 3,65)	0,535
3 o más biológicos	21 (56,8)	16 (43,2)	0,60 (0,27 - 1,32)	0,202
Nº tratamientos inmunosupresores				
Hasta 1	49 (45,8)	58 (54,2)		
Doble inmunosupresión	21 (48,8)	22 (51,2)	0,89 (0,44 - 1,80)	0,736
Triple inmunosupresión	9 (60)	6 (40)	0,56 (0,19 - 1,69)	0,307
Nº cirugías previas				
Ninguna	97 (85,1)	17 (14,9)		
1 cirugía	26 (78,8)	7 (21,2)	1,54 (0,58 - 4,10)	0,391
2 o más cirugías	13 (72,2)	5 (27,8)	2,20 (0,69 - 6,95)	0,182

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.1.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En relación a las variables analíticas relacionadas con la carga inflamatoria (PCR y CPF) y los niveles de albúmina, no se encontró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una complicación postquirúrgica. (Tabla 22).

Tabla 22. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una complicación.

	Complicaciones postquirúrgicas, *media (DT)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,7 (8,4)	5 (7,6)	0,99 (0,94 - 1,04)	0,63
Calprotectina fecal (µg/g)	821 (1007,6)	585,1 (578,6)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,357
Albúmina (g/dL)	3,79 (0,61)	3,57 (0,74)	0,63 (0,38 - 1,04)	0,07

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.1.5. VARIABLES ASOCIADAS A LA CIRUGÍA

Con respecto a las variables asociadas a la cirugía, ninguna de ellas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una complicación postquirúrgica (Tabla 23). Para facilitar el análisis estadístico, se han reagrupado el tipo de intervención quirúrgica en 5 grupos, y el tipo de anastomosis en 4 grupos.

Tabla 23. Efecto de las variables quirúrgicas en el desarrollo de una complicación

	Complicaciones postquirúrgicas, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Prioridad de la cirugía				
Urgente	20 (50)	20 (50)	1	
Electiva	59 (47,2)	66 (52,8)	1,12 (0,55 - 2,28)	0,758
Indicación de cirugía urgente				
Obstrucción	7 (70)	3 (30)	1	
Perforación	7 (36,8)	12 (63,2)	8,10 (0,85 - 77,14)	0,069
Absceso	5 (62,5)	3 (37,5)	5,40 (0,44 - 66,67)	0,188
Otros	1 (50)	1 (50)	9,00 (0,28 - 285,51)	0,213
Indicaciones de cirugía electiva				
Fracaso tratamiento médico	4 (44,4)	5 (55,6)		
Prevención / tratamiento CCR	3 (50)	3 (50)	0,80 (0,10 - 6,35)	0,833
Complicación EC	24 (41,4)	34 (58,6)	1,13 (0,28 - 4,66)	0,862
Fracaso tratamiento médico + complicación EC	20 (50)	20 (50)	0,80 (0,19 - 3,42)	0,764
Reconstrucción del tránsito	10 (62,5)	6 (37,5)	0,48 (0,09 - 2,52)	0,386
Técnica quirúrgica				
Resección ileocecal	30 (49,2)	25 (53,2)	1	
Resección ID	8 (53,3)	31 (50,8)	0,85 (0,27 - 2,63)	0,773
Resección colónica / ileocolónica	19 (45,2)	7 (46,7)	1,17 (0,53 - 2,58)	0,694
Colectomía subtotal / total	3 (30)	23 (54,8)	2,26 (0,53 - 9,56)	0,268
Reconstrucción del tránsito	9 (60)	7 (70)	0,65 (0,21 - 2,03)	0,455
Resección ID + colónica	4 (44,4)	6 (40)	1,21 (0,30 - 4,94)	0,791
Anastomosis				
No anastomosis	10 (45,5)	12 (54,5)	1	
L-L mecánica	50 (50,5)	49 (49,5)	0,82 (0,32 - 2,06)	0,669
S-Kono	10 (50)	10 (50)	0,83 (0,25 - 2,80)	0,768
Otras	9 (37,5)	15 (62,5)	1,39 (0,43 - 4,51)	0,585
Tipo de abordaje				
Cirugía laparoscópica	22 (48,9)	23 (51,1)	1	
Cirugía abierta	57 (47,5)	63 (52,5)	1,06 (0,53 - 2,10)	0,874
AP pieza quirúrgica				
Bordes libres	29 (46,8)	33 (53,2)	1	
Bordes afectos	9 (50)	9 (50)	0,88 (0,31 - 2,51)	0,809
No especificado	29 (47,5)	32 (52,5)	0,97 (0,48 - 1,97)	0,932
No procede (reconstrucción)	12 (50)	12 (50)	0,88 (0,34 - 2,26)	0,788

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.2. INFECCIÓN (SÍ VS NO)

4.2.1.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Ninguna de las variables demográficas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una infección postquirúrgica (Tabla 24).

Tabla 24. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una infección postquirúrgica

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Hospital				
HRM	22 (71)	9 (29)	1	
HRS	39 (68,4)	18 (31,6)	1,13 (0,43 - 2,93)	0,805
HMM	45 (58,4)	32 (41,6)	1,74 (0,71 - 4,27)	0,228
Sexo				
Femenino	48 (70,6)	20 (29,4)	1	
Masculino	58 (59,8)	39 (40,2)	1,61 (0,83 - 3,13)	0,156
Edad				
Edad al diagnóstico	35,4 (15,24)	34,37 (17,7)	0,97 (0,93 - 1,02)	0,278
Edad a la cirugía	44,53 (13,07)	44 (15,46)	1,00 (0,98 - 1,02)	0,815
Tiempo hasta la cirugía	112,27 (111,2)	117,54 (104,72)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,765

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

En relación a las variables clínicas (Tabla 25), los ingresos por su EII en los 3 meses previos mostraron un efecto significativo. Así, los pacientes con ingresos por su EII en los 3 meses previos tienen 2,01 veces más probabilidad de complicación que los pacientes sin ingresos previos (p = 0,037).

Tabla 25. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una infección postquirúrgica

	Infección postquirúrgica		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Edad (A) Montreal				
A1: menor de 16 años	8 (50)	8 (50)	1	
A2: entre 17 y 40 años	63 (64,3)	35 (35,7)	0,56 (0,19 - 1,61)	0,279
A3: mayor de 40 años	35 (68,6)	16 (31,4)	0,46 (0,15 - 1,44)	0,18

	Infección postquirúrgica		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Localización Montreal, *n (%)*				
L1: ileal	58 (65,2)	31 (34,8)	1	
L2: colónico	17 (73,9)	6 (26,1)	0,66 (0,24 - 1,85)	0,429
L3: ileo-colónico	28 (62,2)	17 (37,8)	1,14 (0,54 - 2,39)	0,737
L4: + tracto digestivo superior	3 (37,5)	5 (62,5)	3,12 (0,70 - 13,92)	0,136
Comportamiento Montreal, *n (%)*				
B1: inflamatorio	12 (57,1)	9 (42,9)	1	
B2: estenosante	45 (72,6)	17 (27,4)	0,50 (0,18 - 1,41)	0,191
B3: fistulizante	39 (62,9)	23 (37,1)	0,79 (0,29 - 2,15)	0,64
B2 + B3: estenosante + fistulizante	10 (50)	10 (50)	1,33 (0,39 - 4,57)	0,647
Perianal Montreal, *n (%)*				
No	64 (59,3)	44 (40,7)	1	
Sí	42 (73,7)	15 (26,3)	0,52 (0,26 - 1,05)	0,068
Absceso previo a la cirugía, *n (%)*				
No	80 (64,5)	44 (35,5)	1	
Sí	26 (63,4)	15 (36,6)	1,05 (0,50 - 2,19)	0,898
Fístula previa a la cirugía, *n (%)*				
No	81 (66,4)	41 (33,6)	1	
Sí	25 (58,1)	18 (41,9)	1,42 (0,70 - 2,90)	0,333
Cirugía abdominal previa por su EC*, n (%)*				
No	71 (63,4)	41 (36,6)	1	
Sí	35 (66)	18 (34)	0,89 (0,45 - 1,77)	0,741
Manifestaciones Extraintestinales, *n (%)*				
No	84 (66,7)	42 (33,3)	1	
Sí	22 (56,4)	17 (43,6)	1,55 (0,74 - 3,22)	0,245
Ingresos por su EII en los 3 meses previos, *n (%)*				
No	70 (70)	30 (30)	1	
Sí	36 (55,4)	29 (44,6)	2,01 (1,07 - 3,60)	**0,037**
Hábito tabáquico (6 meses antes), *n (%)*				
No fumador	48 (63,2)	28 (36,8)	1	
Fumador	39 (65)	21 (35)	0,92 (0,46 - 1,87)	0,824
Exfumador	19 (65,5)	10 (34,5)	0,90 (0,37 - 2,21)	0,822
IMC (6 meses antes), *media (DT)*	24,9 (5,1)	24,9 (4,1)	1,00 (0,90 - 1,12)	0,966
Hábito tabáquico (15 días antes), *n (%)*				
No fumador	49 (63,6)	28 (36,4)	1	
Fumador	37 (63,8)	21 (36,2)	0,99 (0,49 - 2,02)	0,985
Exfumador	20 (66,7)	10 (33,3)	0,88 (0,36 - 2,13)	0,769
IMC (15 días antes), *media (DT)*	24,9 (5,2)	24,2 (5,2)	0,97 (0,90 - 1,05)	0,458

4.2.1.2.3. VARIABLES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS PREVIOS

Los pacientes tratados con glucocorticoesteroides tienen 2,13 veces más probabilidad de infección que los pacientes no tratados con glucocorticoesteroides (Tabla 26). En cuanto al resto de tratamientos, inmunosupresores o biológicos, no se ha observado que se asocien a un mayor riesgo de infecciones en el curso posterior a la cirugía.

Tabla 26. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una infección postquirúrgica

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Transfusión hemoderivados (15 días)				
No	98 (63,6)	56 (36,4)	1	
Sí	8 (72,7)	3 (27,3)	0,66 (0,17 - 2,58)	0,546
Administración hierro iv (15 días)				
No	90 (64,7)	49 (35,3)	1	
Sí	16 (61,5)	10 (38,5)	1,15 (0,48 - 2,72)	0,754
Suplementación nutricional (15 días)				
No	71 (68,9)	32 (31,1)	1	
Nutrición enteral	19 (55,9)	15 (44,1)	1,75 (0,79 - 3,88)	0,167
Nutrición parenteral	16 (59,3)	11 (40,7)	1,53 (0,64 - 3,66)	0,344
Glucocorticoesteroides (15 días)				
No	63 (72,4)	24 (27,6)	1	
Sí	42 (55,3)	34 (44,7)	2,13 (1,11 - 4,08)	**0,024**
Azatioprina (12 semanas)				
No	74 (63,8)	42 (36,2)	1	
Sí	32 (66,7)	16 (33,3)	0,88 (0,43 - 1,79)	0,726
Metotrexate (15 días)				
No	104 (65)	56 (35)	1	
Sí	2 (50)	2 (50)	1,86 (0,26 - 13,54)	0,541
Anti-TNF (12 semanas)				
No	87 (64,4)	48 (35,6)	1	
Sí	19 (63,3)	11 (36,7)	1,05 (0,46 - 2,39)	0,909
Infliximab (12 semanas)				
No	98 (64,9)	53 (35,1)	1	
Dosis estándar	3 (75)	1 (25)	0,62 (0,06 - 6,07)	0,678
Dosis intensificada	5 (50)	5 (50)	1,85 (0,51 - 6,68)	0,348
Adalimumab (12 semanas)				
No	95 (63,8)	54 (36,2)	1	
Dosis estándar	7 (63,6)	4 (36,4)	1,01 (0,28 - 3,59)	0,994
Dosis intensificada	4 (80)	1 (20)	0,44 (0,05 - 4,04)	0,468
Certolizumab (12 semanas)				
No	105 (64,4)	58 (35,6)	1	
Dosis estándar	1 (50)	1 (50)	1,81 (0,11 - 29,48)	0,677
Dosis intensificada	0 (0)	0 (0)		
Vedolizumab (12 semanas)				
No	102 (65)	55 (35)	1	
Dosis estándar	2 (40)	3 (60)	2,78 (0,45 - 17,15)	0,27
Dosis intensificada	2 (66,7)	1 (33,3)	0,93 (0,08 - 10,46)	0,951
Ustekinumab				
No	86 (61,4)	54 (38,6)	1	
Dosis estándar	16 (100)	0 (0)		
Dosis intensificada	8 (88,9)	1 (11,1)	0,50 (0,06 - 4,16)	0,522
Nº biológicos previos				
Ninguno	48 (65,8)	25 (34,2)	1	
1 biológico	22 (66,7)	11 (33,3)	0,96 (0,40 - 2,29)	0,927
2 biológicos	13 (59,1)	9 (40,9)	1,33 (0,50 - 3,53)	0,568
3 o más biológicos	23 (62,2)	14 (37,8)	1,17 (0,51 - 2,66)	0,71
Nº tratamientos inmunosupresores				
Hasta 1	69 (64,5)	38 (35,5)		
Doble inmunosupresión	28 (65,1)	15 (34,9)	0,97 (0,46 - 2,04)	0,942
Triple inmunosupresión	9 (60)	6 (40)	1,21 (0,40 - 3,66)	0,735

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Nº cirugías previass				
Ninguna	70 (61,4)	44 (38,6)		
1 cirugía	24 (72,7)	9 (27,3)	0,60 (0,25 - 1,40)	0,236
2 o más cirugías	12 (66,7)	6 (33,3)	0,80 (0,28 - 2,27)	0,669

4.2.1.2.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En relación a las variables analíticas asociadas a inflamación, estas no mostraron un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una infección postquirúrgica. La albúmina en cambio sí mostro diferencias, de modo que aquellos pacientes con niveles más altos de albúmina tienen un riesgo menor de infección (p = 0,018). (Tabla 27).

Tabla 27. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una infección postquirúrgica

	Infección postquirúrgica, *media (DT)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,1 (7,7)	5,7 (8,5)	1,01 (0,96 - 1,06)	0,677
Calprotectina fecal (µg/g)	747 (920,8)	640,3 (642,8)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,699
Albúmina (g/dL)	3,78 (0,63)	3,48 (0,77)	0,53 (0,32 - 0,90)	**0,018**

4.2.1.2.5. VARIABLES ASOCIADAS A LA CIRUGÍA

Con respecto a las variables asociadas a la cirugía, ninguna de ellas mostró un efecto estadísticamente significativo en el curso de una infección postquirúrgica (Tabla 28).

Tabla 28. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una infección postquirúrgica.

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Prioridad de la cirugía				
Urgente	25 (62,5)	15 (37,5)	1	
Electiva	81 (64,8)	44 (35,2)	0,91 (0,43 - 1,89)	0,792
Indicación de cirugía urgente				
Obstrucción	9 (90)	1 (10)	1	
Perforación	10 (52,6)	9 (47,4)	0,11 (0,00 - 3,53)	0,213
Absceso	5 (62,5)	3 (37,5)	0,90 (0,05 - 16,59)	0,944
Otros	1 (50)	1 (50)	0,60 (0,03 -13,58)	0,784

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Indicaciones de cirugía electiva				
Fracaso tratamiento médico	4 (44,4)	5 (55,6)		
Prevención / tratamiento CCR	4 (66,7)	2 (33,3)	0,40 (0,05 - 3,42)	0,403
Complicación EC	35 (60,3)	23 (39,7)	0,53 (0,13 - 2,17)	0,374
Fracaso tratamiento médico + complicación EC	28 (70)	12 (30)	0,34 (0,08 - 1,50)	0,156
Reconstrucción del tránsito	12 (75)	4 (25)	0,27 (0,05 - 1,51)	0,135
Técnica quirúrgica				
Resección ileocecal	38 (62,3)	23 (37,7)		
Resección ID	11 (73,3)	4 (26,7)	0,60 (0,17 - 2,11)	0,427
Resección colónica / ileocolónica	27 (64,3)	15 (35,7)	0,92 (0,41 - 2,08)	0,837
Colectomía subtotal / total	5 (50)	5 (50)	1,65 (0,43 - 6,33)	0,464
Reconstrucción del tránsito	11 (73,3)	4 (26,7)	0,60 (0,17 - 2,11)	0,427
Resección ID + colónica	4 (44,4)	5 (55,6)	2,07 (0,50 - 8,49)	0,314
Anastomosis				
No anastomosis	15 (68,2)	7 (31,8)	1	
L-L mecánica	63 (63,6)	36 (36,4)	1,22 (0,46 - 3,28)	0,687
S-Kono	17 (85)	3 (15)	0,38 (0,08 - 1,73)	0,21
Otras	11 (45,8)	13 (54,2)	2,53 (0,76 - 8,44)	0,13
Tipo de abordaje				
Cirugía laparoscópica	29 (64,4)	16 (35,6)	1	
Cirugía abierta	77 (64,2)	43 (35,8)	1,01 (0,50 - 2,07)	0,974
AP pieza quirúrgica				
Bordes libres	40 (64,5)	22 (35,5)		
Bordes afectos	12 (66,7)	6 (33,3)	0,91 (0,30 - 2,76)	0,866
No especificado	37 (60,7)	24 (39,3)	1,18 (0,57 - 2,45)	0,658
No procede (reconstrucción)	17 (70,8)	7 (29,2)	0,75 (0,27 - 2,08)	0,579

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.3. ILEO (SÍ VS NO)

4.2.1.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Ninguna de las variables demográficas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de un íleo paralítico. (Tabla 29).

Tabla 29. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de un íleo paralítico.

	Íleo, *n (% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Hospital				
HRM	27 (87,1)	4 (12,9)	1	
HRS	46 (80,7)	11 (19,3)	1,61 (0,47 - 5,57)	0,449
HMM	63 (81,8)	14 (18,2)	1,50 (0,45 - 4,98)	0,508
Sexo				
Femenino	56 (82,4)	12 (17,6)	1	
Masculino	80 (82,5)	17 (17,5)	0,99 (0,44 - 2,24)	0,984
Edad				
Edad al diagnóstico	34,71 (15,48)	36,55 (19,09)	1,02 (0,96 - 1,08)	0,582
Edad a la cirugía	43,71 (13,54)	47,31 (15,55)	1,02 (0,99 - 1,05)	0,207
Tiempo hasta la cirugía	112,27 (111,2)	117,54 (104,72)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,765

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.3.2. VARIABLES CLÍNICAS

En relación a las variables clínicas (Tabla 30), la localización y el comportamiento según la clasificación de Montreal mostraron efectos significativos. Así, los pacientes con afectación del tracto digestivo superior (L4) tienen 6,42 veces más probabilidad de íleo paralítico postquirúrgico que la localización ileal (p = 0,016).

Por otra parte, los pacientes con comportamiento estenosante (B2) o fistulizante (B3) tienen 3,57 veces más probabilidad de no presentar íleo paralítico que los pacientes con comportamiento inflamatorio (p = 0,025, respectivamente).

Tabla 30. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de un íleo paralítico

	Íleo		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Edad (A) Montreal				
A1: menor de 16 años	14 (87,5)	2 (12,5)	1	
A2: entre 17 y 40 años	81 (82,7)	17 (17,3)	1,47 (0,31 - 7,07)	0,631
A3: mayor de 40 años	41 (80,4)	10 (19,6)	1,71 (0,33 - 8,76)	0,521
Localización Montreal, *n (%)*				
L1: ileal	77 (86,5)	12 (13,5)	1	
L2: colónico	17 (73,9)	6 (26,1)	2,27 (0,75 - 6,89)	0,15
L3: ileo-colónico	38 (84,4)	7 (15,6)	1,18 (0,43 - 3,25)	0,746
L4: + tracto digestivo superior	4 (50)	4 (50)	6,42 (1,41 - 29,15)	**0,016**

	Íleo		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Comportamiento Montreal, *n (%)*				
B1: inflamatorio	13 (61,9)	8 (38,1)	1	
B2: estenosante	53 (85,5)	9 (14,5)	0,28 (0,09 - 0,85)	**0,025**
B3: fistulizante	53 (85,5)	9 (14,5)	0,28 (0,09 - 0,85)	**0,025**
B2 + B3: estenosante + fistulizante	17 (85)	3 (15)	0,29 (0,06 - 1,30)	0,105
Perianal Montreal, *n (%)*				
No	90 (83,3)	18 (16,7)	1	
Sí	46 (80,7)	11 (19,3)	1,20 (0,52 - 2,74)	0,673
Absceso previo a la cirugía, *n (%)*				
No	99 (79,8)	25 (20,2)	1	
Sí	37 (90,2)	4 (9,8)	0,43 (0,14 - 1,31)	0,138
Fístula previa a la cirugía, *n (%)*				
No	101 (82,8)	21 (17,2)	1	
Sí	35 (81,4)	8 (18,6)	1,10 (0,45 - 2,71)	0,837
Cirugía abdominal previa por su EC*, n (%)*				
No	95 (84,8)	17 (15,2)	1	
Sí	41 (77,4)	12 (22,6)	1,64 (0,72 - 3,73)	0,242
Manifestaciones Extraintestinales, *n (%)*				
No	102 (81)	24 (19)	1	
Sí	34 (87,2)	5 (12,8)	0,63 (0,22 - 1,77)	0,375
Ingresos por su EII en los 3 meses previos, *n (%)*				
No	81 (81)	19 (19)	1	
Sí	55 (84,6)	10 (15,4)	0,78 (0,34 - 1,79)	0,552
Hábito tabáquico (6 meses antes), *n (%)*				
No fumador	64 (84,2)	12 (15,8)	1	
Fumador	50 (83,3)	10 (16,7)	1,07 (0,43 - 2,67)	0,89
Exfumador	22 (75,9)	7 (24,1)	1,70 (0,59 - 4,85)	0,324
IMC (6 meses antes), *media (DT)*	24,4 (4,8)	26,98 (3,62)	1,12 (0,98 - 1,29)	0,095
Hábito tabáquico (15 días antes), *n (%)*				
No fumador	65 (84,4)	12 (15,6)	1	
Fumador	48 (82,8)	10 (17,2)	1,13 (0,45 - 2,83)	0,796
Exfumador	23 (76,7)	7 (23,3)	1,65 (0,58 - 4,69)	0,349
IMC (15 días antes), *media (DT)*	24,23 (5,28)	26,63 (4,53)	1,08 (1,00 - 1,17)	0,064

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.3.3. VARIABLES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS PREVIOS

Ninguna de las variables de tratamiento previo mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de un íleo paralítico. (Tabla 31).

Tabla 31. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de un íleo paralítico.

	Íleo, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Transfusión hemoderivados (15 días)				
No	125 (81,2)	29 (18,8)		
Sí	11 (100)	0 (0)		
Administración hierro iv (15 días)				
No	114 (82)	25 (18)	1	
Sí	22 (84,6)	4 (15,4)	0,83 (0,26 - 2,62)	0,749
Suplementación nutricional (15 días)				
No	82 (79,6)	21 (20,4)	1	
Nutrición enteral	28 (82,4)	6 (17,6)	0,84 (0,31 - 2,28)	0,728
Nutrición parenteral	25 (92,6)	2 (7,4)	0,31 (0,07 - 1,43)	0,133
Glucocorticoesteroides (15 días)				
No	70 (80,5)	17 (19,5)	1	
Sí	65 (85,5)	11 (14,5)	0,70 (0,30 - 1,60)	0,394
Azatioprina (12 semanas)				
No	94 (81)	22 (19)	1	
Sí	42 (87,5)	6 (12,5)	0,61 (0,23 - 1,62)	0,32
Metotrexate (15 días)				
No	132 (82,5)	28 (17,5)		
Sí	4 (100)	0 (0)		
Anti-TNF (12 semanas)				
No	110 (81,5)	25 (18,5)	1	
Sí	26 (86,7)	4 (13,3)	0,68 (0,22 - 2,11)	0,502
Infliximab (12 semanas)				
No	122 (80,8)	29 (19,2)		
Dosis estándar	4 (100)	0 (0)		
Dosis intensificada	10 (100)	0 (0)		
Adalimumab (12 semanas)				
No	123 (82,6)	26 (17,4)	1	
Dosis estándar	8 (72,7)	3 (27,3)	1,77 (0,44 - 7,14)	0,42
Dosis intensificada	5 (100)	0 (0)		
Certolizumab (12 semanas)				
No	135 (82,8)	28 (17,2)	1	
Dosis estándar	1 (50)	1 (50)	4,82 (0,29 - 79,41)	0,271
Dosis intensificada	0 (0)	0 (0)		
Vedolizumab (12 semanas)				
No	131 (83,4)	26 (16,6)	1	
Dosis estándar	4 (80)	1 (20)	1,26 (0,14 - 11,73)	0,839
Dosis intensificada	1 (33,3)	2 (66,7)	10,08 (0,88 - 28,27)	0,063
Ustekinumab				
No	112 (80)	28 (20)	1	
Dosis estándar	16 (100)	0 (0)		
Dosis intensificada	8 (88,9)	1 (11,1)	0,50 (0,06 - 4,16)	0,522
Nº biológicos previos				
Ninguno	60 (82,2)	13 (17,8)	1	
1 biológico	26 (78,8)	7 (21,2)	1,24 (0,45 - 3,47)	0,679
2 biológicos	18 (81,8)	4 (18,2)	1,03 (0,30 - 3,54)	0,968
3 o más biológicos	32 (86,5)	5 (13,5)	0,72 (0,24 - 2,20)	0,566
Nº tratamientos inmunosupresores				
Hasta 1	86 (80,4)	21 (19,6)		
Doble inmunosupresión	36 (83,7)	7 (16,3)	0,80 (0,31 - 2,04)	0,635
Triple inmunosupresión	14 (93,3)	1 (6,7)	0,29 (0,04 - 2,35)	0,248

	Íleo, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Nº cirugías previas				
Ninguna	97 (85,1)	17 (14,9)		
1 cirugía	26 (78,8)	7 (21,2)	1,54 (0,58 - 4,10)	0,391
2 o más cirugías	13 (72,2)	5 (27,8)	2,20 (0,69 - 6,95)	0,182

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.3.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En relación a las variables analíticas, ninguna mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de un íleo paralítico (Tabla 32).

Tabla 32. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de un íleo paralítico.

	Íleo, *media (DT)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,6 (8,2)	4,2 (6,8)	0,98 (0,91 - 1,05)	0,496
Calprotectina fecal (µg/g)	802,9 (886,3)	245,3 (272,3)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,125
Albúmina (g/dL)	3,64 (0,69)	3,8 (0,69)	1,41 (0,73 - 2,73)	0,312

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.3.5. VARIABLES ASOCIADAS A LA CIRUGÍA

Con respecto a las variables asociadas a la cirugía, ninguna de ellas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de un íleo paralítico (Tabla 33).

Tabla 33. Efecto de las variables quirúrgicas en el desarrollo de un íleo paralítico.

	Infección postquirúrgica, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Prioridad de la cirugía				
Urgente	33 (82,5)	7 (17,5)	1	
Electiva	103 (82,4)	22 (17,6)	1,01 (0,40 - 2,57)	0,988
Indicación de cirugía urgente				
Obstrucción	8 (80)	2 (20)	1	
Perforación	15 (78,9)	4 (21,1)	1,07 (0,16 - 7,15)	0,947
Absceso	8 (100)	0 (0)		
Otros	2 (100)	0 (0)		
Indicaciones de cirugía electiva				
Fracaso tratamiento médico	7 (77,8)	2 (22,2)		
Prevención / tratamiento CCR	4 (66,7)	2 (33,3)	1,75 (0,17 - 17,69)	0,635
Complicación EC	47 (81)	11 (19)	0,82 (0,15 - 4,50)	0,818
Fracaso tratamiento médico + complicación EC	35 (87,5)	5 (12,5)	0,50 (0,08 - 3,12)	0,458
Reconstrucción del tránsito	12 (75)	4 (25)	1,17 (0,17 - 8,09)	0,876

	Infección postquirúrgica, *n* (% fila)		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Técnica quirúrgica				
Resección ileocecal	51 (83,6)	10 (16,4)		
Resección ID	12 (80)	3 (20)	1,28 (0,30 - 5,36)	0,74
Resección colónica / ileocolónica	34 (81)	8 (19)	1,20 (0,43 - 3,35)	0,728
Colectomía subtotal / total	8 (80)	2 (20)	1,28 (0,24 - 6,92)	0,778
Reconstrucción del tránsito	11 (73,3)	4 (26,7)	1,86 (0,49 - 7,01)	0,363
Resección ID + colónica	9 (100)	0 (0)		
Anastomosis				
No anastomosis	18 (81,8)	4 (18,2)	1	
L-L mecánica	83 (83,8)	16 (16,2)	0,87 (0,26 - 2,90)	0,818
S-Kono	15 (75)	5 (25)	1,50 (0,34 - 6,61)	0,592
Otras	20 (83,3)	4 (16,7)	0,90 (0,20 - 4,14)	0,892
Tipo de abordaje				
Cirugía laparoscópica	35 (77,8)	10 (22,2)	1	
Cirugía abierta	101 (84,2)	19 (15,8)	0,66 (0,28 - 1,55)	0,339
AP pieza quirúrgica				
Bordes libres	49 (79)	13 (21)		
Bordes afectos	17 (94,4)	1 (5,6)	0,22 (0,03 - 1,82)	0,161
No especificado	52 (85,2)	9 (14,8)	0,65 (0,26 - 1,66)	0,371
No procede (reconstrucción)	18 (75)	6 (25)	1,26 (0,42 - 3,81)	0,686

4.2.1.4. DEHISCENCIA (SÍ VS NO)

4.2.1.4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Ninguna de las variables demográficas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica (Tabla 34).

Tabla 34. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica.

	Dehiscencia, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Hospital				
HRM	26 (83,9)	5 (16,1)	1	
HRS	46 (80,7)	11 (19,3)	1,24 (0,39 - 3,97)	0,713
HMM	66 (85,7)	11 (14,3)	0,87 (0,27 - 2,74)	0,807
Sexo				
Femenino	61 (89,7)	7 (10,3)	1	
Masculino	77 (79,4)	20 (20,6)	2,26 (0,90 - 5,70)	0,083
Edad				
Edad al diagnóstico	34,36 (15,51)	38,44 (18,87)	1,01 (0,95 - 1,07)	0,841
Edad a la cirugía	43,69 (13,65)	47,67 (15,08)	1,02 (0,99 - 1,05)	0,176
Tiempo hasta la cirugía	114,41 (109,37)	112,89 (106,8)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,947

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.4.2. VARIABLES CLÍNICAS

En relación a las variables clínicas (Tabla 35), ninguna de ellas mostró un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de dehiscencia postquirúrgica.

Tabla 35. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica

	Dehiscencia		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Edad (A) Montreal, *n (%)*				
A1: menor de 16 años	15 (93,8)	1 (6,3)	1	
A2: entre 17 y 40 años	83 (84,7)	15 (15,3)	2,71 (0,33 - 22,08)	0,351
A3: mayor de 40 años	40 (78,4)	11 (21,6)	4,13 (0,49 - 34,76)	0,193
Localización Montreal, *n (%)*				
L1: ileal	77 (86,5)	12 (13,5)	1	
L2: colónico	17 (73,9)	6 (26,1)	2,27 (0,75 - 6,89)	0,15
L3: ileo-colónico	38 (84,4)	7 (15,6)	1,18 (0,43 - 3,25)	0,746
L4: + tracto digestivo superior	6 (75)	2 (25)	2,14 (0,39 - 11,85)	0,384
Comportamiento Montreal, *n (%)*				
B1: inflamatorio	15 (71,4)	6 (28,6)	1	
B2: estenosante	53 (85,5)	9 (14,5)	0,43 (0,13 - 1,38)	0,155
B3: fistulizante	54 (87,1)	8 (12,9)	0,37 (0,11 - 1,23)	0,106
B2 + B3: estenosante + fistulizante	16 (80)	4 (20)	0,63 (0,15 - 2,66)	0,525
Perianal Montreal, *n (%)*				
No	88 (81,5)	20 (18,5)	1	
Sí	50 (87,7)	7 (12,3)	0,62 (0,24 - 1,56)	0,306
Absceso previo a la cirugía, *n (%)*				
No	105 (84,7)	19 (15,3)	1	
Sí	33 (80,5)	8 (19,5)	1,34 (0,54 - 3,34)	0,531
Fístula previa a la cirugía, *n (%)*				
No	103 (84,4)	19 (15,6)	1	
Sí	35 (81,4)	8 (18,6)	1,24 (0,50 - 3,08)	0,645
Cirugía abdominal previa por su EC*, n (%)*				
No	91 (81,3)	21 (18,8)	1	
Sí	47 (88,7)	6 (11,3)	0,55 (0,21 - 1,46)	0,233
Manifestaciones Extraintestinales, *n (%)*				
No	105 (83,3)	21 (16,7)	1	
Sí	33 (84,6)	6 (15,4)	0,91 (0,34 - 2,44)	0,85
Ingresos por su EII en los 3 meses previos, *n (%)*				
No	86 (86)	14 (14)	1	
Sí	52 (80)	13 (20)	1,54 (0,67 - 3,52)	0,311
Hábito tabáquico (6 meses antes), *n (%)*				
No fumador	65 (85,5)	11 (14,5)	1	
Fumador	48 (80)	12 (20)	1,48 (0,60 - 3,63)	0,395
Exfumador	25 (86,2)	4 (13,8)	0,95 (0,28 - 3,25)	0,929
IMC (6 meses antes), *media (DT)*	24,6 (5,0)	26,1 (3,0)	1,07 (0,94 - 1,22)	0,3
Hábito tabáquico (15 días antes), *n (%)*				
No fumador	66 (85,7)	11 (14,3)	1	
Fumador	46 (79,3)	12 (20,7)	1,57 (0,64 - 3,85)	0,33
Exfumador	26 (86,7)	4 (13,3)	0,92 (0,27 - 3,16)	0,899
IMC (15 días ante), *media (DT)*	24,7 (5,6)	24,1 (2,7)	0,98 (0,88 - 1,08)	0,642

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.4.3. VARIABLES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS PREVIOS

En cuanto a los tratamientos recibidos con anterioridad a la cirugía, encontramos que aquellos que han precisado suplementación enteral tienen 3,49 veces más probabilidad de dehiscencia postquirúrgica que los pacientes sin suplementación (Tabla 36)

Tabla 36. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica

	Dehiscencia, *n (% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Transfusión hemoderivados (15 días)				
No	130 (84,4)	24 (15,6)	1	
Sí	8 (72,7)	3 (27,3)	2,03 (0,50 - 8,21)	0,32
Administración hierro iv (15 días)				
No	114 (82)	25 (18)	1	
Sí	24 (92,3)	2 (7,7)	0,38 (0,08 - 1,71)	0,208
Suplementación nutricional (15 días)				
No	92 (89,3)	11 (10,7)	1	
Nutrición enteral	24 (70,6)	10 (29,4)	3,49 (1,33 - 9,17)	**0,011**
Nutrición parenteral	21 (77,8)	6 (22,2)	2,39 (0,79 - 7,19)	0,121
Glucocorticoesteroides (15 días)				
No	76 (87,4)	11 (12,6)	1	
Sí	60 (78,9)	16 (21,1)	1,84 (0,80 - 4,26)	0,153
Azatioprina (12 semanas)				
No	96 (82,8)	20 (17,2)	1	
Sí	41 (85,4)	7 (14,6)	0,82 (0,32 - 2,09)	0,677
Metotrexate (15 días)				
No	135 (84,4)	25 (15,6)	1	
Sí	2 (50)	2 (50)	5,40 (0,73 - 40,14)	0,099
Anti-TNF (12 semanas)				
No	112 (83)	23 (17)	1	
Sí	26 (86,7)	4 (13,3)	0,75 (0,24 - 2,35)	0,621
Infliximab (12 semanas)				
No	126 (83,4)	25 (16,6)	1	
Dosis estándar	3 (75)	1 (25)	1,68 (0,17 - 16,82)	0,659
Dosis intensificada	9 (90)	1 (10)	0,56 (0,07 - 4,62)	0,59
Adalimumab (12 semanas)				
No	123 (82,6)	26 (17,4)	1	
Dosis estándar	10 (90,9)	1 (9,1)	0,47 (0,06 - 3,86)	0,485
Dosis intensificada	5 (100)	0 (0)		
Certolizumab (12 semanas)				
No	137 (84)	26 (16)	1	
Dosis estándar	1 (50)	1 (50)	5,27 (0,32 - 86,94)	0,245
Dosis intensificada	0 (0)	0 (0)		
Vedolizumab (12 semanas)				
No	132 (84,1)	25 (15,9)	1	
Dosis estándar	3 (60)	2 (40)	3,52 (0,56 - 22,15)	0,18
Dosis intensificada	3 (100)	0 (0)		
Ustekinumab				
No	118 (84,3)	22 (15,7)	1	
Dosis estándar	12 (75)	4 (25)	1,79 (0,53 - 6,05)	0,35
Dosis intensificada	8 (88,9)	1 (11,1)	0,67 (0,08 - 5,63)	0,713

	Dehiscencia, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Nº biológicos previos				
Ninguno	60 (82,2)	13 (17,8)	1	
1 biológico	31 (93,9)	2 (6,1)	0,30 (0,06 - 1,40)	0,126
2 biológicos	16 (72,7)	6 (27,3)	1,73 (0,57 - 5,27)	0,334
3 o más biológicos	31 (83,8)	6 (16,2)	0,89 (0,31 - 2,58)	0,835
Nº tratamientos inmunosupresores				
Hasta 1	91 (85)	16 (15)		
Doble inmunosupresión	35 (81,4)	8 (18,6)	1,30 (0,51 - 3,31)	0,582
Triple inmunosupresión	12 (80)	3 (20)	1,42 (0,36 - 5,61)	0,615
Nº cirugías previas				
Ninguna	92 (80,7)	22 (19,3)		
1 cirugía	31 (93,9)	2 (6,1)	0,27 (0,06 - 1,21)	0,088
2 o más cirugías	15 (83,3)	3 (16,7)	0,84 (0,22 - 3,14)	0,791

4.2.1.4.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En relación a las variables analíticas asociadas a inflamación, no mostraron un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica. (Tabla 37)

Tabla 37. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica

	Dehiscencia, *media (DT)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,3 (8)	5,7 (8)	1,01 (0,95 - 1,07)	0,833
Calprotectina fecal (µg/g)	710,3 (872,3)	754,2 (696,1)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,905
Albúmina (g/dL)	3,69 (0,69)	3,57 (0,7)	0,78 (0,40 - 1,51)	0,461

4.2.1.4.5. VARIABLES ASOCIADAS A LA CIRUGÍA

Con respecto a las variables asociadas a la cirugía (Tabla 38), la prioridad mostró un efecto estadísticamente significativo de forma que, los pacientes con cirugía electiva tienen 2,93 veces más probabilidad de dehiscencia que los pacientes intervenidos de forma urgente.

Tabla 38. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una dehiscencia postquirúrgica

	Dehiscencia, *n (% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Prioridad de la cirugía				
Urgente	37 (92,5)	3 (7,5)	1	
Electiva	101 (80,8)	24 (19,2)	2,93 (1,43 - 10,31)	**0,039**
Indicación de cirugía urgente				
Obstrucción	10 (100)	0 (0)	1	
Perforación	18 (94,7)	1 (5,3)		
Absceso	7 (87,5)	1 (12,5)		
Otros	2 (100)	0 (0)		
Indicaciones de cirugía electiva				
Fracaso tratamiento médico	6 (66,7)	3 (33,3)		
Prevención / tratamiento CCR	5 (83,3)	1 (16,7)	0,40 (0,03 - 5,15)	0,482
Complicación EC	45 (77,6)	13 (22,4)	0,58 (0,13 - 2,63)	0,479
Fracaso tto + complicación EC	33 (82,5)	7 (17,5)	0,42 (0,09 - 2,12)	0,296
Reconstrucción del tránsito	15 (93,8)	1 (6,3)	0,13 (0,01 - 1,55)	0,107
Técnica quirúrgica				
Resección ileocecal	50 (82)	11 (18)	1	
Resección ID	14 (93,3)	1 (6,7)	0,33 (0,04 - 2,74)	0,301
Resección colónica / ileocolónica	33 (78,6)	9 (21,4)	1,24 (0,46 - 3,32)	0,669
Colectomía subtotal / total	9 (90)	1 (10)	0,51 (0,06 - 4,41)	0,537
Reconstrucción del tránsito	14 (93,3)	1 (6,7)	0,33 (0,04 - 2,74)	0,301
Resección ID + colónica	7 (77,8)	2 (22,2)	1,30 (0,24 - 7,12)	0,763
Anastomosis	50 (82)	11 (18)	1	
L-L mecánica	14 (93,3)	1 (6,7)	0,33 (0,04 - 2,74)	0,301
S-Kono	33 (78,6)	9 (21,4)	1,24 (0,46 - 3,32)	0,669
Otras	9 (90)	1 (10)	0,51 (0,06 - 4,41)	0,537
Tipo de abordaje				
Cirugía laparoscópica	36 (80)	9 (20)	1	
Cirugía abierta	102 (85)	18 (15)	0,71 (0,29 - 1,71)	0,441
AP de la pieza quirúrgica				
Bordes libres	49 (79)	13 (21)		
Bordes afectos	17 (94,4)	1 (5,6)	0,22 (0,03 - 1,82)	0,161
No especificado	52 (85,2)	9 (14,8)	0,65 (0,26 - 1,66)	0,371
No procede (reconstrucción)	18 (75)	6 (25)	1,26 (0,42 - 3,81)	0,686

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.5. HEMORRAGIA (SÍ VS NO)

4.2.1.5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En relación a las variables demográficas, encontramos que aquellos diagnosticados de EC a una edad mayor tienen 1,09 veces más riesgo de sufrir hemorragia en el periodo postquirúrgico frente aquellos diagnosticados a una edad más temprana (p = 0,047).

Tabla 39. Efecto de las variables demográficas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica

	Hemorragia, *n (% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Hospital				
HRM	27 (87,1)	4 (12,9)	1	
HRS	51 (89,5)	6 (10,5)	0,79 (0,21 - 3,06)	0,738
HMM	70 (90,9)	7 (9,1)	0,68 (0,18 - 2,49)	0,555
Sexo				
Femenino	62 (91,2)	6 (8,8)	1	
Masculino	86 (88,7)	11 (11,3)	1,32 (0,46 - 3,77)	0,602
Edad				
Edad al diagnóstico	34,59 (15,96)	38,88 (17,45)	1,09 (1,00 - 1,19)	**0,047**
Edad a la cirugía	43,95 (13,8)	47,76 (14,98)	1,02 (0,98 - 1,06)	0,285
Tiempo hasta la cirugía	114,4 (110,66)	112,06 (91,97)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,933

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.5.2. VARIABLES CLÍNICAS

En relación a las variables clínicas (Tabla 40), la localización y el hábito tabáquico mostraron efectos significativos. Así, los pacientes con localización L2: colónica, tienen 3,25 veces más probabilidad de hemorragia que la localización L1: ileal (p = 0,036). Por otra parte, los pacientes fumadores tienen menor probabilidad de hemorragia que los pacientes no fumadores (p = 0,043)

Tabla 40. Efecto de las variables clínicas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica

	Hemorragia		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Edad (A) Montreal, *n (%)*				
A1: menor de 16 años	15 (93,8)	1 (6,3)	1	
A2: entre 17 y 40 años	89 (90,8)	9 (9,2)	1,52 (0,18 - 12,86)	0,702
A3: mayor de 40 años	44 (86,3)	7 (13,7)	2,39 (0,27 - 21,02)	0,433
Localización (b) Montreal, *n (%)*				
L1: ileal	82 (92,1)	7 (7,9)	1	
L2: colónico	18 (78,3)	5 (21,7)	3,25 (1,93 - 11,43)	**0,036**
L3: ileo-colónico	41 (91,1)	4 (8,9)	1,14 (0,32 - 4,13)	0,839
L4: + tracto digestivo superior	7 (87,5)	1 (12,5)	1,67 (0,18 - 15,61)	0,651
Comportamiento Montreal, *n (%)*				
B1: inflamatorio (no estenosante ni penetrante)	19 (90,5)	2 (9,5)	1	
B2: estenosante	54 (87,1)	8 (12,9)	1,41 (0,27 - 7,22)	0,682
B3: fistulizante	56 (90,3)	6 (9,7)	1,02 (0,19 - 5,48)	0,984
B2 + B3: estenosante + fistulizante	19 (95)	1 (5)	0,50 (0,04 - 5,99)	0,584
Perianal Montreal, *n (%)*				
No	96 (88,9)	12 (11,1)	1	
Sí	52 (91,2)	5 (8,8)	0,77 (0,26 - 2,30)	0,639
Absceso previo a la cirugía, *n (%)*				
No	110 (88,7)	14 (11,3)	1	
Sí	38 (92,7)	3 (7,3)	0,62 (0,17 - 2,28)	0,472
Fístula previa a la cirugía, *n (%)*				
No	109 (89,3)	13 (10,7)	1	
Sí	39 (90,7)	4 (9,3)	0,86 (0,27 - 2,80)	0,802
Cirugía abdominal previa por su EC*, n (%)*				
No	98 (87,5)	14 (12,5)	1	
Sí	50 (94,3)	3 (5,7)	0,42 (0,12 - 1,53)	0,188
Manifestaciones Extraintestinales, *n (%)*				
No	111 (88,1)	15 (11,9)	1	
Sí	37 (94,9)	2 (5,1)	0,40 (0,09 - 1,83)	0,238
Ingresos por su EII en los 3 meses previos, *n (%)*				
No	92 (92)	8 (8)	1	
Sí	56 (86,2)	9 (13,8)	1,85 (0,67 - 5,07)	0,233
Hábito tabáquico (6 meses antes), *n (%)*				
No fumador	66 (86,8)	10 (13,2)	1	
Fumador	58 (96,7)	2 (3,3)	0,23 (0,05 - 0,81)	**0,043**
Exfumador	24 (82,8)	5 (17,2)	1,38 (0,43 - 4,43)	0,594
IMC (6 meses antes), *media (DT)*	25,1 (4,6)	22,8 (5,8)	0,89 (0,71 - 1,11)	0,282
Hábito tabáquico (15 días antes), *n (%)*				
No fumador	67 (87)	10 (13)	1	
Fumador	56 (96,6)	2 (3,4)	0,24 (0,05 - 1,14)	0,072
Exfumador	25 (83,3)	5 (16,7)	1,34 (0,42 - 4,31)	0,623
IMC (15 días antes), *media (DT)*	24,8 (5,3)	23,9 (4,9)	0,96 (0,85 - 1,09)	0,539

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.5.3. VARIABLES ANALÍTICAS

En relación a las variables analíticas asociadas a inflamación y niveles de albúmina, no mostraron un efecto estadísticamente significativo en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica.

Tabla 41. Efecto de las variables analíticas en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica

	Hemorragia, *media (DT)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,4 (8)	4,7 (7,7)	0,99 (0,91 - 1,07)	0,775
Calprotectina fecal (µg/g)	719,3 (868,7)	695,5 (730,6)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,948
Albúmina (g/dL)	3,65 (0,68)	3,83 (0,78)	1,49 (0,63 - 3,52)	0,367

4.2.1.5.4. VARIABLES ASOCIADAS A TRATAMIENTOS PREVIOS

En relación a los tratamientos previos, los pacientes que requirieron una transfusión tienen 6,2 veces más probabilidad de hemorragia que los pacientes que no la necesitaron. Por otra parte, los pacientes con suplementación enteral tienen 2,94 veces más probabilidad de hemorragia que los pacientes sin suplementación (Tabla 42).

Tabla 42. Efecto de los tratamientos previos en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica

	Hemorragia, n *(% fila)*		**Regresión logística univariante**	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Transfusión hemoderivados (15 días)				
No	141 (91,6)	13 (8,4)	1	
Sí	7 (63,6)	4 (36,4)	6,20 (1,60 - 23,99)	**0,008**
Administración hierro iv (15 días)				
No	126 (90,6)	13 (9,4)	1	
Sí	22 (84,6)	4 (15,4)	1,76 (0,53 - 5,90)	0,358
Suplementación nutricional (15 días)				
No	96 (93,2)	7 (6,8)	1	
Nutrición enteral	28 (82,4)	6 (17,6)	2,94 (1,71 - 9,46)	**0,041**
Nutrición parenteral	24 (88,9)	3 (11,1)	1,71 (0,41 - 7,13)	0,458
Glucocorticoesteroides (15 días)				
No	79 (90,8)	8 (9,2)	1	
Sí	67 (88,2)	9 (11,8)	1,33 (0,49 - 3,63)	0,582
Azatioprina (12 semanas)				
No	104 (89,7)	12 (10,3)	1	
Sí	43 (89,6)	5 (10,4)	1,01 (0,34 - 3,03)	0,989
Metotrexate (15 días)				
No	143 (89,4)	17 (10,6)		
Sí	4 (100)	0 (0)		

	Hemorragia, n *(% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Anti-TNF (12 semanas)				
No	120 (88,9)	15 (11,1)	1	
Sí	28 (93,3)	2 (6,7)	0,57 (0,12 - 2,64)	0,474
Infliximab (12 semanas)				
No	135 (89,4)	16 (10,6)	1	
Dosis estándar	3 (75)	1 (25)	2,81 (0,28 - 28,67)	0,383
Dosis intensificada	10 (100)	0 (0)		
Adalimumab (12 semanas)				
No	133 (89,3)	16 (10,7)	1	
Dosis estándar	10 (90,9)	1 (9,1)	0,83 (0,10 - 6,93)	0,864
Dosis intensificada	5 (100)	0 (0)		
Certolizumab (12 semanas)				
No	146 (89,6)	17 (10,4)		
Dosis estándar	2 (100)	0 (0)		
Dosis intensificada	0 (0)	0 (0)		
Vedolizumab (12 semanas)				
No	141 (89,8)	16 (10,2)	1	
Dosis estándar	4 (80)	1 (20)	2,20 (0,23 - 20,93)	0,492
Dosis intensificada	3 (100)	0 (0)		
Ustekinumab				
No	126 (90)	14 (10)	1	
Dosis estándar	13 (81,3)	3 (18,8)	2,08 (0,53 - 8,19)	0,296
Dosis intensificada	9 (100)	0 (0)		
Nº biológicos previos				
Ninguno	62 (84,9)	11 (15,1)	1	
1 biológico	33 (100)	0 (0)		
2 biológicos	18 (81,8)	4 (18,2)	1,25 (0,36 - 4,41)	0,726
3 o más biológicos	35 (94,6)	2 (5,4)	0,32 (0,07 - 1,54)	0,155
Nº tratamientos inmunosupresores				
Hasta 1	97 (90,7)	10 (9,3)		
Doble inmunosupresión	36 (83,7)	7 (16,3)	1,89 (0,67 - 5,33)	0,231
Triple inmunosupresión	15 (100)	0 (0)		
Nº cirugías previas				
Ninguna	101 (88,6)	13 (11,4)		
1 cirugía	30 (90,9)	3 (9,1)	0,78 (0,21 - 2,91)	0,708
2 o más cirugías	17 (94,4)	1 (5,6)	0,46 (0,06 - 3,72)	0,464

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.1.5.5. VARIABLES ASOCIADAS A LA CIRUGÍA

Con respecto a las variables asociadas a la cirugía, los pacientes que se intervinieron de una resección de ID presentaron 5,18 veces más riesgo de hemorragia con respecto a los intervenidos de resección ileocecal (Tabla 43).

Tabla 43. Efecto de las variables asociadas a la cirugía en el desarrollo de una hemorragia postquirúrgica

	Hemorragia, *n (% fila)*		Regresión logística univariante	
	No	**Sí**	**OR (IC 95%)**	***p*-valor**
Prioridad de la cirugía				
Urgente	36 (90)	4 (10)	1	
Electiva	112 (89,6)	13 (10,4)	1,05 (0,32 - 3,41)	0,942
Indicación de cirugía urgente				
Obstrucción	9 (90)	1 (10)		
Perforación	16 (84,2)	3 (15,8)	1,69 (0,15 - 18,71)	0,67
Absceso	8 (100)	0 (0)		
Otros	2 (100)	0 (0)		
Indicaciones de cirugía electiva				
Fracaso tratamiento médico	9 (100)	0 (0)		
Prevención / tratamiento CCR	6 (100)	0 (0)		
Complicación EC	52 (89,7)	6 (10,3)		
Fracaso tratamiento + complicación EC	34 (85)	6 (15)	1,53 (0,46 - 5,14)	0,492
Reconstrucción del tránsito	15 (93,8)	1 (6,3)	0,58 (0,06 - 5,18)	0,624
Técnica quirúrgica				
Resección ileocecal	57 (93,4)	4 (6,6)	1	
Resección ID	11 (73,3)	4 (26,7)	5,18 (1,12 - 23,90)	0,035
Resección colónica / ileocolónica	38 (90,5)	4 (9,5)	1,50 (0,35 - 6,37)	0,582
Colectomía subtotal / total	8 (80)	2 (20)	3,56 (0,56 - 22,70)	0,179
Reconstrucción del tránsito	14 (93,3)	1 (6,7)	1,02 (0,11 - 9,83)	0,988
Resección ID + colónica	8 (88,9)	1 (11,1)	1,78 (0,18 - 18,00)	0,625
Anastomosis	57 (93,4)	4 (6,6)	1	
No anastomosis	11 (73,3)	4 (26,7)	5,18 (1,12 - 23,90)	0,035
L-L mecánica	38 (90,5)	4 (9,5)	1,50 (0,35 - 6,37)	0,582
S-Kono	8 (80)	2 (20)	3,56 (0,56 - 22,70)	0,179
Otras	19 (79,2)	5 (20,8)	2,63 (0,46 - 15,23)	0,28
Tipo de abordaje				
Cirugía laparoscópica	42 (93,3)	3 (6,7)	1	
Cirugía abierta	106 (88,3)	14 (11,7)	1,85 (0,51 - 6,77)	0,353
AP pieza quirúrgica				
Bordes libres	55 (88,7)	7 (11,3)		
Bordes afectos	16 (88,9)	2 (11,1)	0,98 (0,19 - 5,20)	0,983
No especificado	54 (88,5)	7 (11,5)	1,02 (0,34 - 3,10)	0,974
No procede (reconstrucción)	23 (95,8)	1 (4,2)	0,34 (0,04 - 2,94)	0,328

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras los análisis de regresión univariante, se realizaron **modelos de regresión múltiples** introduciendo en los modelos las variables que mostraron efectos estadísticamente significativos ($p < 0,05$), así como aquellas cuya $0,05 \leq p \leq 0,200$. Los modelos se realizaron para el curso de una complicación, así como en los tipos de complicaciones.

Los resultados de los modelos multivariantes, no mostraron suficiente potencia estadística como para poder llevar a cabo modelos predictivos. Los porcentajes correctos de clasificación se situaron muy por debajo del mínimo exigible (≥ 75%):

- Complicación: % correcto de clasificación 53,6.
- Infección: % correcto de clasificación 45,2.
- Íleo: % correcto de clasificación 50
- Dehiscencia: % correcto de clasificación 33,3
- Hemorragia: % correcto de clasificación 21,4

A continuación, se muestras las tablas correspondientes al análisis de regresión múltiple:

Tabla 44. Regresión logística multivariante desarrollo de una complicación

	B (ET)	Wald	*OR (IC* 95%)	*p*-valor
Sexo	0,08 (0,44)	0,031	1,08 (0,46 - 2,57)	0,86
Tiempo hasta la cirugía				0,067
Localización Montreal				0,124
Ingresos por su EII en los 3 meses previos	1,11 (0,50)	4,988	3,04 (1,15 - 8,08)	0,026
Suplementación nutricional (15 días)				0,551
Glucocorticoesteroides (15 días)	-0,09 (0,47)	0,036	0,91 (0,36 - 2,31)	0,849
Adalimumab (12 semanas)		4,841	)	0,089
Ustekinumab (12 semanas)	-1,26 (0,56)	4,974	0,29 (0,10 - 0,86)	0,026
Número cirugías				0,188
Albúmina (g/dL)	-0,29 (0,42)	0,477	0,75 (0,33 - 1,71)	0,49
Indicación de cirugía urgente				0,797

Tabla 45. Regresión logística multivariante desarrollo de infección

	B (ET)	Wald	*OR (IC* 95%)	*p*-valor
Sexo	-0,16 (0,50)	0,103	0,85 (0,32 - 2,27)	0,749
Edad Montreal				0,713
Localización Montreal				0,274
Comportamiento Montreal				0,882
Perianal Montreal	-1,40 (0,63)	4,869	0,25 (0,07 - 0,86)	0,027
Ingresos por su EII en los 3 meses previos	0,34 (0,57)	0,352	1,40 (0,46 - 4,27)	0,553
Suplementación nutricional (15 días)				0,261
Glucocorticoesteroides (15 días)	0,20 (0,53)	0,141	1,22 (0,43 - 3,43)	0,707
Albúmina (g/dL)	-0,35 (0,42)	0,713	0,70 (0,31 - 1,60)	0,398
Anastomosis				0,029

Tabla 46. Regresión logística multivariante desarrollo de íleo paralítico

	B (ET)	Wald	*OR (IC* 95%)	*p*-valor
Edad_Qx2	0,04 (0,03)	2,466	1,04 (0,99 - 1,10)	0,116
Localización Montreal				0,218
Comportamiento Montreal				0,119
Absceso previo a la cirugía (30 días)				0,993
IMC (15 días antes)	0,30 (0,10)	9,402	1,35 (1,12 - 1,64)	0,002
Suplementación nutricional (15 días)				0,146
Número de cirugías previas				0,336
Vedolizumab (12 semanas)				0,106
AP pieza quirúrgica				0,994

Tabla 47. Regresión logística multivariante desarrollo de dehiscencia

	B (ET)	Wald	*OR (IC* 95%)	*p*-valor
Sexo	1,40 (0,64)	4,744	4,06 (1,15 - 14,31)	0,029
Edad a la cirugía	0,00 (0,03)	0,014	1,00 (0,95 - 1,07)	0,906
Edad Montreal				0,496
Localización Montreal				0,547
Comportamiento Montreal				0,082
Suplementación nutricional (15 días)				0,194
Glucocorticoesteroides (15 días)	0,46 (0,61)	0,571	1,59 (0,48 - 5,25)	0,45
Metotrexate (15 días)	1,41 (1,36)	1,07	4,08 (0,28 - 58,55)	0,301
Vedolizumab (12 semanas)				0,401
Número de cirugías previas				0,302
Prioridad de la cirugía	1,87 (0,83)	5,089	6,48 (1,28 - 32,87)	0,024

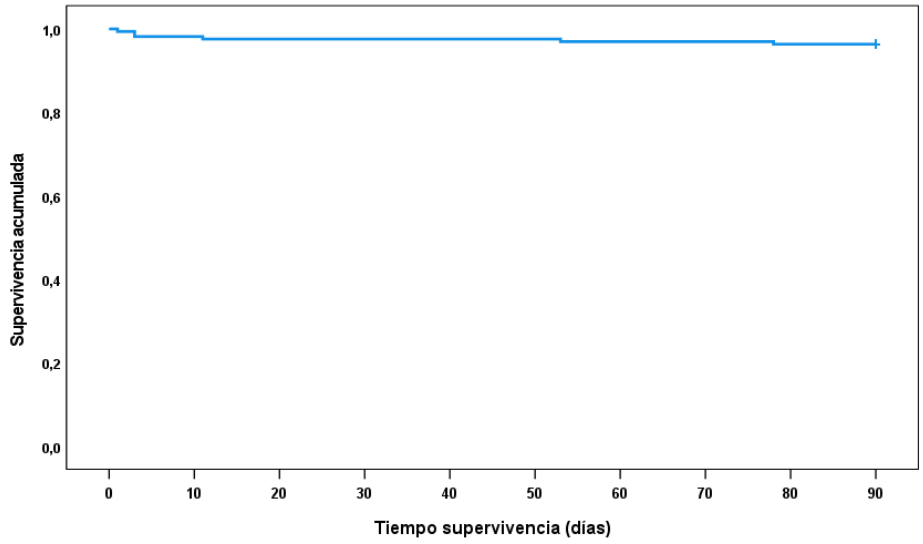
Tabla 48. Regresión logística multivariante desarrollo de hemorragia

	B (ET)	Wald	*OR (IC* 95%)	*p*-valor
Edad_Qx2	0,01 (0,02)	0,203	1,01 (0,97 - 1,06)	0,652
Localización Montreal				0,317
Cirugía abdominal previa por su EC	0,07 (0,83)	0,008	1,08 (0,21 - 5,52)	0,93
Hábito tabáquico (6 meses antes)				0,3
Transfusión hemoderivados (15 días)	0,83 (1,41)	0,346	2,29 (0,15 - 35,88)	0,556
Suplementación nutricional (15 días)				0,3
Nº biológicos previos				0,919
Nº biológicos previos				0,998
Anastomosis				0,157
Tipo de intervención quirúrgica	-0,17 (0,16)	1,186	0,84 (0,62 - 1,15)	0,276

4.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

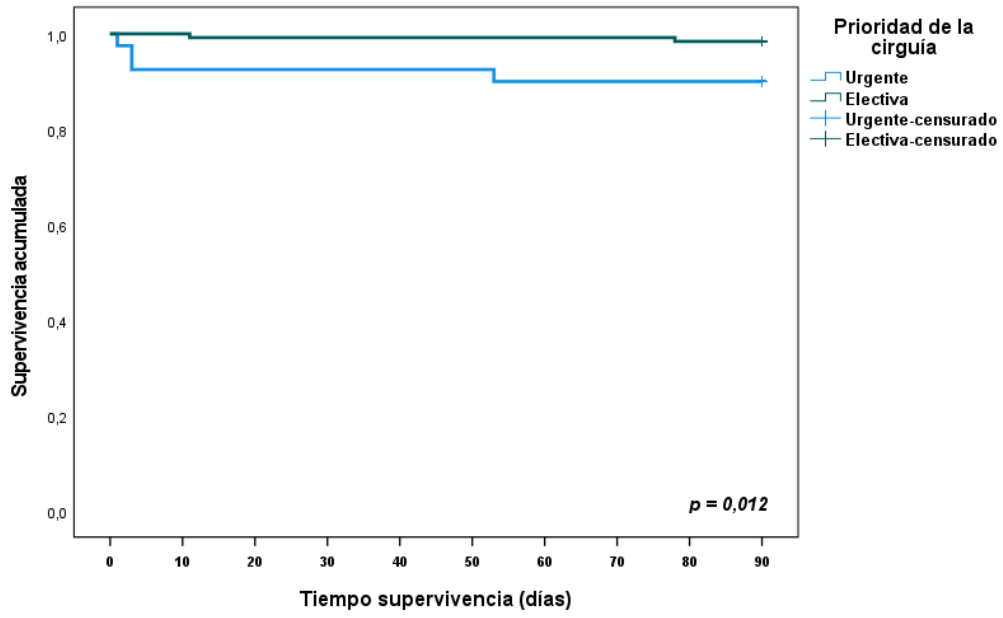
La Figura 40 muestra la función de supervivencia global a 90 días de los pacientes (estimador de Kaplan-Meier). El tiempo medio fue de 87,63 días (ET = 1,05; IC95%: 85,56 – 89,68) con una supervivencia acumulada del 96,4% ± 1,5.

Figura 40. Función de supervivencia global



La comparación de la supervivencia entre los pacientes intervenidos con prioridad urgente y electiva se realizó mediante la prueba Log Rank, cuyo resultado evidenció que la supervivencia de los pacientes intervenidos de forma electiva fue del 98,4% frente al 90% de la de los pacientes intervenidos de forma urgente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 6{,}30$; $p = 0{,}012$).

Figura 41. Función de supervivencia en función de la prioridad de la cirugía



5. DISCUSIÓN

5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La población de nuestro estudio la forman los 165 pacientes con EC intervenidos de cirugía abdominal por su EII entre los años 2014 y 2022 (ambos inclusive) en 3 hospitales de la región, que atienden a un volumen aproximado de 650000 pacientes si sumamos las 3 áreas de salud. Estas áreas dan asistencia al 44,7% de la población de la Región de Murcia.

Siendo la prevalencia de la EC en España de entre 1-10 de cada 1000 personas aproximadamente, la prevalencia en las áreas de salud III, VI y VII correspondería a cerca de 3250 con EC, de los cuales han precisado cirugía 165 en la franja temporal que abarca nuestro estudio, es decir, aproximadamente un 20% (una media 2,2% al año)

Si bien el HMM es el que atiende al mayor volumen poblacional (entre un 20 y un 30% más que el HRS y el HRM respectivamente), la proporción de pacientes intervenidos por EC es, en cualquier caso, significativamente mayor en este hospital.

La distribución por **sexos** en nuestro estudio es ligeramente superior en hombres. Si bien en la literatura se describe una repartición de la enfermedad similar por sexos,[38] la necesidad de cirugía abdominal mayor parece ser, como en nuestro estudio, algo superior en hombres que en mujeres.[293]

El género no ha resultado de relevancia a la hora de presentar complicaciones en los pacientes de nuestro estudio. Aunque algunos estudios sugieren que puede haber una asociación entre el género y la incidencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad de Crohn, los resultados son contradictorios. Al buscar en la literatura, encontramos estudios que demuestran que el sexo masculino[294,295] o femenino[296] es un factor predictivo de recurrencia postquirúrgica, mientras que la mayoría de los autores no encontraron diferencias en las tasas de recurrencia [297,298]. Esta es en cualquier caso una complicación tardía que no se ha evaluado en el presente trabajo.

La media de **edad** de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 35 años. Este dato va en consonancia con lo anteriormente observado otros estudios, donde el pico de mayor incidencia se sitúa entre la franja de los 20 a los 40 años.[38]

La edad media en el momento de la cirugía (44,34 años), con un tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la EC hasta la intervención de 9,17 años, también se corresponde con lo observado en la literatura, de modo que, a pesar de los avances en el tratamiento médico, más

de la mitad de los pacientes acaba precisando cirugía abdominal en los 10 primeros años desde el diagnóstico.[299,300]

La edad en el momento del diagnóstico o la cirugía no se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones en nuestros pacientes. Aunque existe algún trabajo que señala la edad avanzada como un factor de riesgo de complicaciones postquirúrgicas en pacientes con EC,[301] en la mayoría de estudios realizados tampoco ha sido una variable de especial relevancia[302], siendo la fragilidad más que la edad en sí lo que juega un papel importante.[303] Por otro lado, la edad joven al diagnóstico se ha asociado con una evolución más agresiva de la enfermedad[304] pero no por ello guarda relación con una peor evolución en el postoperatorio.[19,295]

5.2. VARIABLES CLÍNICAS

5.2.1. IMC

En nuestra población no encontramos apenas variación en cuanto al **IMC** en los 6 meses previos a la cirugía respecto al IMC en las 2 semanas anteriores. En cuanto a esta variable cabe decir que ha habido muchos valores perdidos ya que, o bien no se registrado la altura del paciente, o bien no se ha valorado la diferencia de peso en dos momentos distintos con la suficiente ventana temporal. Esto constituye una limitación a la hora de demostrar, como en otros trabajos, que una pérdida significativa de la masa corporal (superior al 10%) en los 3 – 6 meses anteriores a la intervención puede aumentar el riesgo de complicaciones tras la cirugía.[305-309] La EC conlleva, de por sí, un alto índice de desnutrición en pacientes no hospitalizados, entre los cuales un 20-40% refieren pérdidas de peso. Un índice de masa corporal inferior a 18 Kg/m2 o unas cifras de albúmina inferiores a 30 g/L conllevan un aumento sustancial del riesgo de complicaciones quirúrgicas.[310]

Por otro lado, también la obesidad es un factor de riesgo de presentar complicaciones postquirúrgicas. Pacientes con un exceso de grasa visceral precisan operaciones más prolongadas, con mayor pérdida hemática y mayor resección intestinal, lo que se traduce en más riesgo de ileo paralítico y otras complicaciones en general.[311]

5.2.2. TABAQUISMO

En cuanto al **hábito tabáquico**, en nuestro estudio más de un tercio de los pacientes eran fumadores 6 meses antes de la cirugía, y en los 15 días previos únicamente un paciente había

abandonado el tabaco. En nuestra serie, el 36,4% eran fumadores, una tasa menor que la que recogen otros autores. Kayar Yusuf observó que el 50,3% de los pacientes de su muestra fumaban,[312] mientras que en el estudio de Gklavas eran el 39,9%[313] y en el de Anita Afzali llegaban al 44% de la muestra.[314]

Paradójicamente o en contra de lo observado en otros estudios, el tabaco se ha mostrado como factor protector en cuanto al riesgo de presentar hemorragia postoperatoria. Podría intentar justificarse este hecho por el efecto vasoconstrictor y el aumento de la agregación plaquetaria que produce la nicotina, pero los efectos nocivos sobradamente conocidos de esta sustancia (mala cicatrización, recurrencia postquirúrgica…) impiden defender el tabaco como algo beneficioso para el paciente con EC. La deshabituación tabáquica en pacientes con EC en general, más aún en aquellos que van a ser sometidos a una cirugía electiva, debería ser uno de los aspectos más importantes del manejo de estos pacientes, siendo clave en la optimización preoperatoria. No hemos encontrado ningún estudio que presente algún beneficio de fumar en el postoperatorio. Por el contrario, hay multitud de estudios que señalan el tabaquismo como factor de riesgo asociado al desarrollo de complicaciones en el postoperatorio inmediato,[315-317] así como en la aparición de recurrencia de la enfermedad a medio-largo plazo.[103,318,319]

5.2.3. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

En cuanto a la **localización** de la EC, en el 53,9% la afectación era ileal, en el 13,9% colónica, en el 27,3% ileocolónica y en el 4,8% afectaba además al tracto digestivo superior. La localización tuvo influencia en relación a presentar complicaciones en general y de un modo particular en la aparición de íleo paralítico y hemorragia. Aquellos con afectación colónica (L2) tuvieron 3,25 veces más probabilidad de hemorragia que aquellos con localización ileal (L1). Por otro lado, aquellos que presentaban afectación del tracto digestivo superior (L4) presentaron 7,83 veces más probabilidad de complicaciones en general y 6,42 veces más probabilidad de ileo paralítico que aquellos con localización ileal (L1). Esto concuerda con lo observado por *Park et al*. en su estudio de 2017, en el que aquellos pacientes con afectación yeyunal presentaban una peor evolución en el postoperatorio.[320] Otros estudios no encuentran diferencias en este sentido.[302] Finalmente, muchos autores encuentran que la localización ileal se asocia a peor evolución tras la cirugía en cuanto a una mayor recurrencia de la enfermedad en comparación con la localización colónica o ileocolónica, pero no hacen referencia a mayores complicaciones en el postoperatorio precoz.

En cuanto al **comportamiento** de la enfermedad, en el 12,7% de pacientes fue inflamatorio, en el 37,6% fue estenosante, en el 37,6% fistulizante y en el 12,1% mixto: estenosante + fistulizante. Los pacientes con comportamiento estenosante (B2) o fistulizante (B3) tuvieron 3,57 veces más probabilidad de no presentar íleo paralítico que los pacientes con comportamiento inflamatorio. En el resto de complicaciones no hemos observado que el comportamiento de la enfermedad sea un factor relevante. Si bien los fenotipos estenosante y fistulizante son indicativos de una enfermedad más evolucionada y complicada, con peor respuesta a los tratamientos médicos y quirúrgicos, esto no parece ser un factor de riesgo significativo en el periodo postoperatorio precoz. Encontramos estudios que observan un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas en los pacientes con EC fistulizante.[321,322], mientras que otros como el de *Park et al*. de 2017 observa peor evolución en aquellos con EC inflamatorio.[320]

La **afectación perianal**, presente en 1/3 de los pacientes, no se asoció con mayor riesgo de complicaciones en el postoperatorio. La afectación perianal se ha asociado a peor evolución de la enfermedad con mayor tasa de reintervención,[320,323] sin embargo, no parece asociarse a mayores complicaciones en el postoperatorio inmediato.

5.2.4. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Del total de pacientes intervenidos, el 23,6% presentaban **MEI**, siendo la afectación cutánea la más frecuente (12,7% del total de pacientes, 43% de las MEI) seguida de la artropatía periférica (9,7% de los pacientes, 33% de las MEI). Esta prevalencia de pacientes con EC y MEI concomitante que requieren intervención quirúrgica está en consonancia con lo observado en otros estudios que rondan el 20-25%,[324,325] aunque se ha llegado a comunicar un 48%[326]. Del mismo modo que la afectación perianal, las MEI se asocian a una enfermedad más agresiva con peor respuesta a los tratamientos médicos y un mayor requerimiento de reintervención,[295] pero en nuestro estudio no ha sido un factor de riesgo de complicaciones en el postoperatorio precoz de una resección intestinal.

5.2.5. ESTADO PREVIO A LA CIRUGÍA

Más de 1/3 de los pacientes requirieron **ingreso hospitalario en los 3 meses previos** a la intervención. Estos pacientes tuvieron 2,59 veces más probabilidad de complicaciones en general y 2,01 veces más riesgo de infección que los pacientes que no habían precisado ingreso. Los pacientes con ingresos hospitalarios recientes pueden presentar una mayor vulnerabilidad

debido a la enfermedad activa o la debilidad general. Además, aumenta la probabilidad de infección por gérmenes multirresistentes asociados al ámbito hospitalario. Por otro lado, un 70-80% de pacientes con EC presentan pérdidas de peso de importancia variable cuando son hospitalizados, de forma que, si el curso de la enfermedad obliga al tratamiento quirúrgico, por lo general el paciente ha empeorado su situación nutricional, con el efecto negativo que la desnutrición comporta en el postoperatorio como se ha comentado anteriormente.

Encontramos que 30 días antes de la cirugía presentaban **absceso** abdominal un 24% de los pacientes, de los cuales un 10,9 % recibieron tratamiento médico, un 7,3% drenaje radiológico y 6,7% drenaje quirúrgico. La presencia de un absceso abdominal se ha asociado a un postoperatorio tórpido,[218,327-329] por lo que si las circunstancias lo permiten se recomienda su drenaje previo a la intervención quirúrgica ya que esto parece disminuir el riesgo de sepsis.[309] No obstante, se considera el drenaje del absceso como un puente hacia la cirugía y no como un tratamiento definitivo. En nuestro caso no hemos encontrado asociación entre la presencia de absceso previo y un mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía.

Por otro lado, las **fístulas** estaban presentes en el 26,1% de los pacientes, siendo en el 17,6% entéricas, en el 6,1% enterocutáneas y en el 2,4% genitourinarias. No está claro si la presencia de una fístula previa a la intervención aumenta el riesgo complicaciones. Si bien en el estudio de Yamamoto et al. la presencia de fístula fue un factor de riesgo independiente de sepsis en el postoperatorio,[329] otros muchos no han encontrado correlación.[322,327,330] Tampoco hemos podido demostrar que la presencia de fístulas aumente el riesgo de complicaciones.

5.3. VARIABLES ASOCIADAS A LOS TRATAMIENTOS

El mantenimiento o la suspensión de los tratamientos inmunosupresores en el periodo perioperatorio tiene un gran impacto en el resultado médico y quirúrgico de pacientes con EC. A pesar de ello, la decisión de cuándo suspender estos tratamientos en el periodo preoperatorio ha quedado hasta el momento a discreción de los gastroenterólogos, ya que no hay guías de práctica clínica que se posicionen a este respecto.

En el pasado los corticoides constituían la piedra angular del tratamiento y cuando estos fallaban, la cirugía era la única alternativa. Sin embargo, la introducción de los fármacos biológicos con o sin inmunomoduladores ha cambiado el manejo de la enfermedad y con ello el momento en el que se decide intervenir al paciente. La gravedad por lo general ahora es mayor,

ya que se tiende a operar una vez que han fallado gran variedad de tratamientos, lo que resulta en pacientes cada vez más desnutridos, anémicos y debilitados por la enfermedad. Por ello, una vez que se ha optado por la opción quirúrgica, se debe optimizar la situación del paciente de cara a la intervención.

Evaluando la situación en la que se encontraban nuestros pacientes respeto al tratamiento médico recibido previo a la intervención encontramos que:

Para el tratamiento de la anemia, el 6,7% precisaron **transfusión** sanguínea y el 15,8% recibieron **hierro** intravenoso. Si bien es importante prevenir y tratar la anemia en pacientes que se van a someter a una intervención quirúrgica, la transfusión de sangre puede ser un factor más importante de lo que se pensaba anteriormente en la supresión inmune postoperatoria y la susceptibilidad a la infección. Se ha demostrado que aquellos pacientes a los que se transfunde más de una unidad de concentrados de hematíes presentan un riesgo mayor de presentar complicaciones en general e infecciones abdominales en particular en el postoperatorio tras una resección intestinal.[331,332] Por tanto, si el paciente presenta anemia y las circunstancias lo permiten, es preferible la administración de hierro oral o iv para alcanzar unos valores de hemoglobina que resulten seguros de cara a la intervención.[333] En el presente estudio, los pacientes que precisaron transfusión tuvieron 6,2 veces más riesgo de hemorragia en el postoperatorio que los no transfundidos, sin embargo, no hemos encontrado un mayor riesgo de infección postoperatoria.

Para el tratamiento de la malnutrición, el 20,7% precisaron **suplementación** enteral y el 16,5% nutrición parenteral en las 2 semanas previas a la cirugía. Los pacientes a los que se pautó suplementación enteral tuvieron 3,49 veces más probabilidad de dehiscencia postquirúrgica que los pacientes sin suplementación. Esto puede resultar paradójico, ya que la nutrición enteral se ha señalado habitualmente como factor protector. Sin embargo, esto es así en el caso de la nutrición enteral exclusiva y en pacientes con EC fistulizante[334], premisas que no se cumplen en los pacientes de nuestro estudio. Por otro lado, se puede interpretar que estos pacientes presentaban un grado de desnutrición mayor que aquellos que no habían precisado suplementación nutricional, por lo que habría que tener en cuenta el efecto de un posible factor de confusión.

Para el tratamiento específico de la EC:

El 46,6% de los pacientes recibieron **GC sistémicos** a una dosis ≥20 mg/día de prednisona o equivalente en los 15 días previos a la cirugía. Estos pacientes tuvieron 2,13 veces más probabilidad de infección que los pacientes no tratados con GC. Se sabe que el uso preoperatorio de corticoides tiene un impacto negativo en la cicatrización, anastomosis, control de la glucemia e infección que pueden aumentar el riesgo de morbilidad postoperatoria. [208,309,335,336] Este riesgo aumenta entre 5-8 veces dependiendo de la dosis. En el meta-análisis realizado por *Subramanian et al*, se evidenció que el riesgo total de complicaciones postoperatorias era mucho mayor en dosis iguales o superiores a 40mg/d de prednisona en comparación con dosis más bajas (OR 2.04, IC 95% 1.28-3.26) y que, independientemente de la dosis, el riesgo de complicaciones era mayor que en pacientes no expuestos a corticoides, concluyendo que la administración de corticoides en pacientes con EII en el preoperatorio de una cirugía abdominal estaba asociado a un mayor riesgo de complicaciones e infecciones.[337] Pese al intento de reducir la dosis de corticoides lo más rápido posible, esta velocidad en la desescalada está condicionada por la capacidad del paciente para tolerar los síntomas de la retirada de la medicación. Aquellos pacientes que han llevado corticoides durante largos periodos de tiempo pueden no ser capaces de tolerar bien la retirada, en cuyo caso no es posible suspenderlos antes de la cirugía. Si bien no hay publicadas guías que determinen la mejor forma de reducir la dosis de corticoides sistémicos en pacientes con EC pendientes de una cirugía mayor, Lightner y Shen[333] sugieren distintos regímenes dependiendo del uso preoperatorio de los corticoides.

Antes de una intervención programada conviene valorar con antelación el beneficio de mantener la medicación y calcular el riesgo de ISR. Éste dependerá de los efectos del estrés quirúrgico, y el tiempo y la dosis de corticoides previos. En la actualidad no hay recomendaciones estandarizadas sobre la prescripción de los corticoides perioperatorios en la EII debido a la alta variabilidad y la falta de evidencia en la literatura. En la publicación de *Hicks et al*. se propone una estrategia de manejo estadificando al paciente según el riesgo de presentar una ISR. Los autores concluyen que, en la mayoría de pacientes, la administración de corticoides en el perioperatorio es innecesaria e incrementa el riesgo de complicaciones.[158]

Del total de pacientes, el 31,7% recibieron tratamiento **inmunomodulador** en las 12 semanas previas, de ellos la mayoría (92,3%) estaban tratados con azatioprina y los restantes (7,7%) con metotrexate. Ninguno de estos tratamientos supuso un riesgo aumentado de complicaciones en general o de infecciones en particular. En relación a los **análogos de la purina**, la evidencia sugiere que el uso perioperatorio de estos fármacos no se asocia a peores resultados en el postoperatorio. Así, el estudio de *Aberra et al*.[229] no mostró un riesgo aumentado de

complicaciones infecciosas en el postoperatorio en pacientes que recibían AZA o 6MP. Tampoco mostraron mayor riesgo de complicaciones infecciosas en el postoperatorio los pacientes del estudio de *Colombel et al*.[338] que habían recibido AZA o 6MP previo a una cirugía intraabdominal. La recomendación general es la de omitir el fármaco el día de la cirugía y, si la función renal es adecuada, retomarla junto con el resto de medicación oral cuando sea posible. Los datos de complicaciones postoperatorias en relación al uso del **MTX** en pacientes con EC son limitados, y la seguridad del fármaco se apoya sobre todo en estudios realizados en artritis reumatoide (AR).[339] Existe no obstante un meta-análisis que evalúa el uso preoperatorio de MTX en pacientes con EC o AR, en el que los investigadores no encontraron un riesgo aumentado de complicaciones postoperatorias.[314] La recomendación por tanto es la de continuar el fármaco en el perioperatorio siempre que no exista fallo renal o infecciones oportunistas.

Respecto a los **biológicos**, en las 12 semanas previas recibieron:

- **Anti-TNF** un 18,2% de los pacientes, de los cuales el 13% se encontraban en tratamiento con IFX a dosis estándar, el 33,3% con IFX a dosis intensificada, el 36,7% con ADA a dosis estándar, el 16,7% con ADA a dosis intensificada y el 6,7% con CTZ a dosis estándar. El empleo de estos fármacos en cualquiera de sus variantes no supuso mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas en general ni de infecciones en particular. Haciendo un repaso de la literatura, el impacto de los **anti-TNF** en el desenlace postoperatorio es controvertido. Hasta la fecha, los resultados de distintos estudios retrospectivos[340], prospectivos[341] y meta-análisis[188,309,336,342] continúa siendo objeto de debate, con una inclinación mayor hacia una falta de riesgo significativo en las complicaciones postoperatorias tras el uso de anti-TNF en el periodo preoperatorio. Estos resultados contradictorios podrían reflejar que la situación de gravedad del paciente que determina la necesidad de emplear estos fármacos biológicos, más que la medicación en sí misma, es lo que conduce a la aparición de las complicaciones. Dado que no existen unas recomendaciones generalizadas, la tendencia general es a discontinuar los anti-TNF al menos unas 4 semanas antes de la cirugía,[333] siempre que no se trate de situaciones de emergencia, en las que demorar la cirugía supondría un riesgo aún mayor al de una eventual infección postoperatoria. Por otro lado, el cirujano debe tener en cuenta el estado general de salud del paciente, así como el grado de inmunosupresión de cara a diferir o no la anastomosis.

- **VDZ** un 4,8% de los pacientes, de ellos el 62,5% a dosis estándar y 37,5% a dosis intensificada. Estos pacientes no presentaron mayor riesgo de complicaciones que aquellos no tratados con el fármaco. En relación al **VDZ**, varios estudios han demostrado que su empleo en las 12 semanas previas a la intervención se ha asociado a un mayor riesgo de complicaciones como la infección del sitio quirúrgico[343], la aparición de íleo o dehiscencia de la anastomosis[344]. En base a estos resultados se aconseja esperar al menos de 2 a 3 semanas después de la última administración del fármaco para realizar una cirugía mayor o valorar una anastomosis diferida. Existen en cambio otros estudios (revisiones sistemáticas y meta-análisis) que no encuentran asociación del fármaco con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias,[345,346] por lo que no realizan recomendaciones en cuanto a su manejo, si bien consideran necesarios más estudios que incluyan la monitorización de niveles del fármaco.[232]

- **UST** un 15,2% de los pacientes, de ellos el 64% a dosis estándar y el 36% a dosis intensificada. En relación al **UST** y su asociación a complicaciones postquirúrgicas en pacientes intervenidos por EC, los estudios son aún más escasos. Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Canadá en 2018 no demostró que el empleo del fármaco en el periodo perioperatorio incrementase el riesgo de complicaciones incluso si se asociaban otros inmunosupresores.[235] En cambio, una revisión sistemática con meta-análisis de 2021 concluye que el empleo de UST sí que influye en el postoperatorio, de un modo similar a los anti-TNF.[347]

En cuanto al número de tratamientos inmunosupresores recibidos en las semanas previas a la cirugía, encontramos que un 64,8% recibieron hasta 1 inmunosupresor, un 26,1% se encontraban bajo doble inmunosupresión y un 9,1% se encontraban bajo triple inmunosupresión. Tampoco hemos observado en nuestro estudio que el tratamiento combinado en sí sea el responsable de un postoperatorio tórpido, salvo en el caso de que incluya GC sistémicos a dosis elevadas. En cuanto al riesgo producido por el empleo de un fármaco biológico en particular en la aparición de complicaciones, el estudio de *Lightner et al*. de 2019 concluye que la tasa de complicaciones infecciosas en general o de sepsis intraabdominal en particular, no aumentó según la exposición preoperatoria a una clase particular de biológico. Las tasas aumentaron con la combinación de terapia biológica con corticosteroides y resección abdominal previa.[348] La combinación de varios fármacos que ejercen de un modo u otro un efecto inmunosupresor en el paciente, esto es, la asociación de corticoides a tiopurinas o terapias biológicas, aumentan el riesgo de infecciones. Así lo apoya el estudio retrospectivo de

Yu et al. de 2019, en el que se observó que los fármacos inmunomoduladores asociados a anti-TNF o esteroides fueron factores de riesgo de complicaciones infecciosas, especialmente sepsis intraabdominal, en pacientes sometidos a resección intestinal con anastomosis primaria.[349]

En conjunto, a lo largo de su enfermedad, el 20% de los pacientes habían recibido 1 tratamiento biológico, el 13,3% habían recibido 2 biológicos y 37% al menos 3 biológicos antes de la intervención quirúrgica. Esto refuerza lo anteriormente mencionado de que los pacientes intervenidos son en su mayoría aquellos con una enfermedad más rebelde en cuanto a la resistencia a tratamientos recibidos. Conforme aumenta el número de fármacos biológicos recibidos, la posibilidad de recurrencia postquirúrgica es mayor, pero este aspecto no se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones en el postoperatorio precoz.

De los pacientes recogidos, el 31% ya habían sido operados de cirugía abdominal a causa de su enfermedad, incluso en más de una ocasión en el 11%. Esto no se ha reflejado sin embargo en una mayor tasa de complicaciones. Encontramos variedad de estudios que señalan la resección intestinal previa como un factor de riesgo de complicaciones postoperatorias cuando a esto se añade el empleo de corticoides o terapia biológica.[218,309,348,350] También encontramos un metaanálisis que señala la resección intestinal previa como un posible factor de riesgo de sepsis abdominal en el postoperatorio[218] a pesar de no haber obtenido la significación estadística en cada uno de los estudios individuales.

5.4. VARIABLES ANALÍTICAS

En lo referente a los parámetros analíticos en las 2 semanas previas a la cirugía distinguimos entre:

Los marcadores de inflamación, con unos valores medios de **PCR** de 5,33 mg/dL y de **CPF** de 716,144 µg/g (si bien en este último ha habido muchos valores perdidos). La elevación de estos marcadores, sin embargo, no ha supuesto un riesgo mayor de complicaciones en el postoperatorio precoz de nuestros pacientes.

Los marcadores del estado nutricional, donde la **albúmina** presenta unos valores medios de 3,67 g/dL y el **colesterol** de 151,65 mg/dL. En nuestro estudio, unos niveles séricos de albúmina bajos resultaron ser un factor de riesgo para la aparición de infecciones postquirúrgicas. Este resultado concuerda con lo observado en otros pacientes intervenidos tanto de EC como de otras

patologías, de modo que unos niveles de albúmina por debajo de 3mg/dL afecta negativamente a la cicatrización, la respuesta inmunológica y la recuperación general tras la cirugía.[305,307]

Por último, en relación a parámetros del hemograma y la coagulación, los valores de hemoglobina se situaron en los 14 g/dL de media, el recuento leucocitario los 10500, el recuento plaquetario en 308653 y la actividad de protrombina en el 90,3%. No hemos podido demostrar que estos parámetros actúen como factor de riesgo o factor protector en nuestros pacientes, ni en las complicaciones en general ni en las infecciones o las hemorragias en particular.

En la literatura encontramos estudios que evalúan la influencia de estos parámetros en la evolución postoperatoria de los pacientes:

- En el estudio observacional retrospectivo de *Ghoneima et al* de 2019 se midieron los niveles serológicos de albúmina y hemoglobina y de marcadores inflamatorios (PCR), resolviendo que estos parámetros pueden servir como predictores de complicaciones sépticas después de la cirugía en pacientes con EC y que por tanto pueden usarse para guiar la optimización preoperatoria y la toma de decisiones clínicas.[351]

- En el estudio observacional retrospectivo de Dajti et al de 2021, unos niveles de albúmina bajos se asociaron a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias en aquellos pacientes con EC que presentaban además enfermedad cardiovascular o empleo de budesonida oral.[352]

- La albúmina preoperatoria fue el único factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones postoperatorias importantes en el estudio de *Galata et al* de 2019. Este estudio concluye también que unos niveles de albúmina preoperatorios superiores a 3,26 g/dL reducen significativamente el riesgo de complicaciones posoperatorias.[353]

- En el estudio de Zhu et al de 2017, un IMC < 17,5 kg/m ($p = 0,001$), unos niveles de albúmina < 3,36 g/dL ($P = 0,024$), PCR ≥ 10 mg/L ($p = 0,026$) fueron factores de riesgo para complicaciones infecciosas en el postoperatorio.[354]

- El estudio de *Zhao et al*. de 2021 señala el ratio PCR / albúmina como factor predictivo de complicaciones postquirúrgicas, siendo este ratio más preciso que los niveles de PCR de forma aislada.[355]

5.5. VARIABLES QUIRÚRGICAS

5.5.1. PRIORIDAD DE LA CIRUGÍA

En cuanto a la **prioridad** de la cirugía, el 24,2% fueron intervenidos con carácter urgente frente al 75,8% que lo hicieron de forma electiva**.**

Entre las intervenciones urgentes la principal indicación fue la perforación (11,5%), seguida de la obstrucción (6,1%) y el absceso (4,8%).

Respecto a la cirugía electiva, en el 35,2% de los pacientes se indicó por complicaciones derivadas de la propia EC, en el 24,2% por fracaso del tratamiento médico con complicación asociada, en el 5,5% únicamente por fracaso del tratamiento médico, en el 9,7% para reconstrucción del tránsito intestinal y tan sólo en el 3,6% para prevención / tratamiento del CCR. Dentro de las cirugías electivas por complicaciones de la EC, la indicación más frecuente fue la estenosis en el 29,7% de los pacientes, seguida de la fístula en el 17,6% y la presencia de flemón o absceso en el 9,1%.

En contra de lo esperado, los pacientes que se operaron de forma electiva tuvieron 2,93 veces más probabilidad de dehiscencia que los pacientes intervenidos de forma urgente. Podemos hipotetizar en este caso que la demora de la cirugía fue contraproducente, o que no se había optimizado lo suficiente al paciente como para realizar una anastomosis primaria con seguridad.

Las cirugías urgentes, sin un margen de tiempo en el que optimizar la situación del paciente antes de su llegada a quirófano, estando además asociadas en la mayoría de casos a situaciones de gravedad, se han relacionado por lo general a una mayor tasa de complicaciones postoperatorias.[353] De ahí surge la recomendación de algunos estudios de realizar estas intervenciones urgentes en centros especializados, así como de diferir la anastomosis. Sin embargo, la creación de un estoma no necesariamente se asocia con una menor tasa de complicaciones postoperatorias, sino más bien con complicaciones menos graves.[302] Por otra parte, también encontramos estudios que evalúan la prioridad de la cirugía sin encontrar que las intervenciones urgentes repercutan de una forma negativa en el postoperatorio de los pacientes frente a la cirugía electiva.[322,328]

No se ha tenido en cuenta en este estudio, por no estar entre los objetivos del mismo, el factor cirujano. La cirugía electiva es realizada siempre por un cirujano coloproctólogo que trata de

realizar una cirugía reglada con intención de ser curativa en lo posible. Sin embargo, la cirugía de urgencias la lleva a cabo el cirujano de guardia, no necesariamente familiarizado con los aspectos técnicos de la cirugía de la EC, y cuyo objetivo principal es limitar los daños provocados por la complicación sin asumir riesgos derivados de la intención curativa de la EC. Existen evidencias de que en los centros hospitalarios donde se dispone de equipos multidisciplinarios con especial dedicación a la EII se consiguen mejores resultados en el manejo clínico de los pacientes.[356]

5.5.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La resección ileocecal fue la **técnica quirúrgica** más realizada seguida de la resección ileocolónica. Los pacientes que se intervinieron de una resección de ID presentaron 5,18 veces más riesgo de hemorragia con respecto a los intervenidos de resección ileocecal. No hubo diferencias en cuanto al riesgo de infecciones, ileo paralítico o dehiscencia. En la literatura encontramos estudios que relacionan una mayor cantidad de intestino resecado con una peor evolución en el postoperatorio[357] mientras que otros no observan peor evolución en pacientes con resecciones intestinales y anastomosis múltiples.[322] Finalmente hay estudios observan una mayor tasa de complicaciones en la resección colónica que en la resección ileocecal.[350,358]

5.5.3. ANASTOMOSIS

El tipo de **anastomosis** preferida fue la L-L mecánica, seguida de la anastomosis de S-Kono. No se realizó anastomosis en un 13,3% de los pacientes, de los cuales en un 8,6% se optó por dejar ileostomía y en un 4,7% colostomía. En ninguno de los pacientes se practicó estrictuloplastia. El tipo de anastomosis realizada no se asoció a un riesgo mayor de complicaciones.

Encontramos, de un lado, estudios que no encuentran relación entre el tipo de anastomosis y un mayor riesgo de complicaciones infecciosas intraabdominales en el postoperatorio precoz[150,218,329] y estudios que defienden la anastomosis latero-lateral mecánica frente a la manual termino – terminal por su menor riesgo de dehiscencia y sepsis. [254,322,330] En lo que sí hay un mayor consenso, es que el tipo de anastomosis realizada se asocia a un mayor o menor riesgo de recurrencia postquirúrgica en el medio – largo plazo, tras haber quedado demostrado por Rutgeerts que la recurrencia se produce en el 90% de los casos en el sitio de la anastomosis o proximal a esta.[18] En este sentido, los estudios defienden la anastomosis L-L mecánica frente a la T-T manual por su menor tasa de recurrencia.[359,360]

Sin embargo, los estudios mencionados no incluyen la novedosa técnica de S-Kono, considerada una anastomosis T-T funcional antimesentérica. De un modo resumido, la técnica consiste en dividir el mesenterio cerca de la pared intestinal para tener una devascularización y denervación mínimas, dividir el intestino con grapadoras lineales y luego suturar las líneas grapadas del muñón proximal y distal para formar una columna de soporte, realizando una enterotomía longitudinal en el sitio antimesentérico en los segmentos proximal y distal (a 1 cm de la columna de soporte) y creando la anastomosis con sutura transversal de los dos compartimentos.[261] Esta técnica parece tener incluso menores tasas de recurrencia frente a la anastomosis L-L mecánica,[264] pero no está aún lo suficientemente extendida en nuestro medio. Concretamente, de los 3 hospitales de nuestro estudio, la técnica de S-Kono sólo se realiza en la actualidad en el HRS.

5.5.4. ABORDAJE

Respecto al **abordaje**, en el 27,3% de los pacientes fue laparoscópico frente a un 72,7% de cirugías abiertas (bien desde el inicio o bien por conversión de la cirugía durante el procedimiento). No hemos observado diferencias entre la laparoscopia y la laparotomía en cuanto al riesgo de complicaciones postquirúrgicas precoces. La cirugía laparoscópica proporciona las ventajas en cuanto a los resultados estéticos y los tiempos de recuperación más cortos en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Es además igual de segura que la laparotomía en pacientes con EC,[361] por lo que se considera de elección siempre que los cirujanos hayan adquirido las habilidades técnicas adecuadas. No parece que el abordaje abierto o laparoscópico guarde relación con la recurrencia postquirúrgica a medio plazo, pero los estudios demuestran menos complicaciones perioperatorias y una menor tasa de hernia incisonal.[361]

5.5.5. PIEZA QUIRÚRGICA

En cuanto a la afectación inflamatoria de los **bordes** de la pieza quirúrgica, en un 37% se describieron bordes libres de enfermedad y en el 10,9% se describieron bordes afectos. No obstante, en un 37% no se especifica en el informe anatomopatológico y en el 14,5% no procede por tratarse de una reconstrucción del tránsito. La afectación inflamatoria en los bordes de la pieza quirúrgica no ha resultado ser un factor de riesgo de complicaciones postoperatorias en nuestros pacientes. La conveniencia de resecar todo el segmento intestinal con infiltrado

inflamatorio para disminuir la recurrencia entra en conflicto con la recomendación de realizar la intervención más conservadora posible para evitar el riesgo de dejar un intestino remanente insuficiente. Después de la cirugía conservadora del intestino para la EC, la frecuencia de márgenes de resección histológicamente inflamados es alta. Sin embargo, la tasa de complicaciones postoperatorias en estos casos sigue siendo baja, por lo que la práctica actual de resección sólo de los segmentos intestinales más afectados para la EC parece ser una opción segura, según defienden la mayoría de estudios.[295,362]

5.6. COMPLICACIONES

La cirugía intestinal en pacientes con EC presenta una tasa de complicaciones por lo general más alta que la cirugía por otras indicaciones. En la mayoría de estudios, las tasas de complicaciones después de la resección ileocecal con anastomosis oscilan alrededor del 30% (entre el 20% y el 35%). En el postoperatorio de una resección intestinal por EC, las complicaciones descritas con mayor frecuencia incluyen la infección del sitio quirúrgico, el íleo prolongado, la fuga anastomótica, complicaciones infecciosas de otro tipo, complicaciones tromboembólicas y la insuficiencia renal prerrenal.[363]

En nuestra serie, en el 47,9% de los casos no hubo complicación alguna mientras que en el 52,1% sí que la hubo. Si desglosamos las complicaciones según su manejo (tratamiento médico conservador vs tratamiento intervencionista y / o estancia en UCI), en el 27% de los casos la complicación se resolvió con tratamiento médico y en un 25,5% requirió intervencionismo y/o estancia en UCI.

Si desglosamos según la tipología, la complicación postquirúrgica más frecuente fue la infección postquirúrgica seguida del ileo paralítico y de dehiscencia.

En cuanto al peso de las complicaciones en el paciente calculado mediante el CCI, se ha obtenido un valor medio de 19,98 (DE = 22,65). Destacar que en el 3,6% de los pacientes las complicaciones derivaron en exitus (CCI = 100).

Se han sugerido modelos predictivos de estimación del riesgo de complicaciones sépticas, concretamente de fugas anastomóticas, planteando que en aquellos pacientes que reúnan varios de estos factores de riesgo, sería más conveniente realizar un estoma en la primera cirugía y postponer la reconstrucción del tránsito en una cirugía posterior.[308,317]

La intención de nuestro estudio, como objetivo secundario, era desarrollar una calculadora del riesgo de presentar complicaciones postquirúrgicas y validarla con otras calculadoras previamente descritas en la literatura. Sin embargo, los resultados de los modelos multivariantes, no mostraron suficiente potencia estadística como para poder llevar a cabo modelos predictivos. Los porcentajes correctos de clasificación se situaron muy por debajo del mínimo exigible (≥ 75%).

5.7. SUPERVIVENCIA

La supervivencia de nuestros pacientes a 90 días de la cirugía fue del 96,4%. Encontramos una supervivencia significativamente mayor de los pacientes intervenidos de forma electiva respecto a la de los pacientes intervenidos de urgencia (98,4% frente al 90% respectivamente).

El estudio de Montserrrat Guash realizado en pacientes catalanes con EII intervenidos entre 2007 y 2016 encontró una mortalidad a los 30 días del 2,5%, siendo las comorbilidades y la edad de los pacientes los factores de riesgo de mayor peso. Por otro lado, la revisión sistemática de Udholm muestra un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes con EC intervenidos de urgencia, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a mortalidad o reingresos.[364] Finalmente, la revisión sistemática y meta-análisis realizada por Sunny Singh evidencia una elevada mortalidad en pacientes intervenidos de urgencia, pero no de forma electiva, en pacientes con EII intervenidos de resección intestinal. La optimización en el manejo terapéutico y el empleo de terapias más efectivas son necesarias para evitar las cirugías urgentes en estos pacientes.[365]

6. CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo que se asociaron a una mayor predisposición a desarrollar complicaciones postquirúrgicas a corto plazo en pacientes con EC en nuestro entorno fueron la afectación del tracto digestivo superior y los ingresos hospitalarios en los 3 meses previos a la cirugía.

2. Las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes de la serie intervenida por EC en nuestro entorno fueron similares a las recogidas en la bibliografía médica para esta enfermedad.

3. Las variables identificadas como factores de riesgo en el análisis univariante no resultaron lo suficientemente potentes para permitir desarrollar un modelo predictivo mediante regresión logística multivariante. No se ha conseguido por ello desarrollar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de sufrir complicaciones con suficiente eficacia.

4. En cuanto a los factores dependientes del paciente podemos concluir que:

    - Los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron más riesgo de presentar infecciones postquirúrgicas

    - Los pacientes que precisaron suplementación enteral presentaron más riesgo de dehiscencia que aquellos sin suplementación.

    - El tabaco se mostró como factor protector de hemorragia en el postoperatorio, si bien sus efectos nocivos en otros aspectos de la enfermedad no permiten en conjunto aconsejar su uso.

5. En lo referente al tratamiento médico recibido y las características de la enfermedad.

    - Los corticoides sistémicos a dosis elevadas supusieron un riesgo significativo para la aparición de complicaciones postquirúrgicas, en especial a las infecciones.

    - Los tratamientos biológicos en cambio no influyeron en este sentido.

    - Los pacientes con afectación del tracto digestivo superior tuvieron más riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente de íleo paralítico, mientras que los pacientes con afectación colónica tuvieron mayor riesgo de hemorragia.

6. En relación con el riesgo de complicación en función del tratamiento quirúrgico aplicado

    - Los pacientes con una resección de ID presentaron más riesgo de hemorragia que aquellos con resección ileocecal.

    - Los pacientes transfundidos presentaron mayor riesgo de hemorragia en el periodo postoperatorio.

    - El tipo de anastomosis, el abordaje o la afectación inflamatoria de los bordes quirúrgicos no influyeron en la evolución del postoperatorio inmediato.

7. La supervivencia global de los pacientes intervenidos por EC en nuestra serie fue del 96,4%. En el caso de los intervenidos de urgencia, la supervivencia fue inferior a la de los pacientes intervenidos de forma programada (90% vs 98,4%).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gomollon F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis.* 2017;11(1):3-25.

2. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):739-749.

3. Hinojosa del Val JE. Definiciones y clasificación. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: GETECCU; 2019:3-10.

4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis.* 2017;11(6):649-670.

5. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis.* 2012;6(10):965-990.

6. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):348-354.e317.

7. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439-444.

8. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1029-1035.

9. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117(4):761-769.

10. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology.* 2015;148(1):37-51.e31.

11. Khanna R, Zou G, D'Haens G, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):77-86.

12. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(2):512-530.

13. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1645-1653.

14. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):824-831.

15. Beltrán Niclós B, Bastida Paz G. Valoración de la gravedad clínica y de la actividad inflamatoria. In: Ergon, ed. *Manual Práctico: Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 7ª ed. Madrid2019:13-38.

16. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut.* 2013;62(12):1806-1816.

17. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(7):556-585.

18. 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(6):665-672.

19. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-963.

20. Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997;112(3):698-706.

21. López San Román A. Criterios diagnósticos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. In: Ergon, ed. *Manual práctico: Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 7ª ed. Madrid: Ferring; 2019:1-12.

22. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(4):244-250.

23. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1415-1422.

24. Pariente B, Mary JY, Danese S, et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015;148(1):52-63.e53.

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

26. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut.* 2011;60(7):930-936.

27. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-656.

28. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):948-954.

29. Seksik P, Loftus E, Beaugerre L, et al. *Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population based cohort from Olmsted County, Minnesota, 1983-1996.* 2007.

30. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313-321 e312.

31. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England).* 2017;390(10114):2769-2778.

32. Sicilia Aladrén B. Epidemiología de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: Ergon; 2019:11-21.

33. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019;157(3):647-659.e644.

34. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588-597.

35. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8(11):1506-1515.

36. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(13).

37. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Revista Española de Salud Pública.* 2019;93.

38. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2019;30(4):257-261.

39. Thia KT, Loftus EVJ, Sandborn WJ, Yang S-K. An Update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2008;103(12):3167-3182.

40. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630-649.

41. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2011;5(6):566-569.

42. Rodríguez-D'jesus A, Casellas F, Ramón Malagelada J. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente de edad avanzada. *Gastroenterología y Hepatología.* 2008;31(5):269-273.

43. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13-27.

44. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):1-5.

45. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411(6837):599-603.

46. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411(6837):603-606.

47. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *American journal of human genetics.* 2002;70(4):845-857.

48. Philpott DJ, Viala J. Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2004;18(3):555-568.

49. Cleynen I, Vermeire S. The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. *Current opinion in gastroenterology.* 2015;31(6):456-463.

50. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology.* 2013;145(2):293-308.

51. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nature genetics.* 2016;48(11):1413-1417.

52. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science (New York, NY).* 2009;326(5960):1694-1697.

53. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.

54. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104(34):13780-13785.

55. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):26-42.

56. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 2016;65(3):415-425.

57. Bretin A, Lucas C, Larabi A, et al. AIEC infection triggers modification of gut microbiota composition in genetically predisposed mice, contributing to intestinal inflammation. *Scientific reports.* 2018;8(1):12301.

58. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2687-2692.

59. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics.* 2012;130(4):e794-803.

60. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(2):235-249.

61. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut.* 2014;63(1):116-124.

62. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. *Br J Nutr.* 2009;101(4):541-550.

63. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2004;80(5):1342-1352.

64. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics.* 2009;155(3):421-426.

65. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-789.

66. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings.* 2006;81(11):1462-1471.

67. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171-176.

68. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2925-2931.

69. Arroyo MT. Síntomas. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: Ergon; 2019:99-110.

70. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3458-3462.

71. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013;62(7):1072-1084.

72. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet (London, England).* 2012;380(9853):1590-1605.

73. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *Journal of Crohn's & colitis.* 2014;8(8):763-769.

74. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1508-1530.

75. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2016;10(3):239-254.

76. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4819-4831.

77. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-4643.

78. Hamilton MJ. The valuable role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagnostic and therapeutic endoscopy.* 2012;2012:467979.

79. Tharian B, George N, Navaneethan U. Endoscopy in the Diagnosis and Management of Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1184-1197.

80. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(12):982-1018.

81. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(9):1037-1043.

82. Castro Alvariño J. Diagnóstico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: Ergon; 2019:121-139.

83. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy.* 1984;30(3):167-172.

84. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 1998;93(2):201-206.

85. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(12):2324-2329.

86. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):947-953.

87. Quinn PG, Binion DG, Connors PJ. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *The Medical clinics of North America.* 1994;78(6):1331-1352.

88. Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America.* 2002;31(1):119-132.

89. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3102-3107.

90. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5(Suppl 5):V1-16.

91. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2011;5(5):477-483.

92. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1102-1111.e1102.

93. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247(1):64-79.

94. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdominal imaging.* 2008;33(4):407-416.

95. Marshall JK, Cawdron R, Zealley I, Riddell RH, Somers S, Irvine EJ. Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1321-1329.

96. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009;41(7):618-637.

97. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):124-129.

98. Gonzalez-Suárez B, Dedeu Cuscó JM, Ibáñez Zafón IA, et al. UTILIDAD DE LA CÁPSULA AGILE PATENCY© EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ESTENOSIS INTESTINAL. *Gastroenterología y Hepatología.* 2009;32(3):204.

99. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy.* 2013;45(11):936-943.

100. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(11):1376-1385.

101. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-1321.

102. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive diseases and sciences.* 2012;57(6):1618-1623.

103. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol.* 2008;14(36):5540-5548.

104. Onali S, Petruzziello C, Calabrese E, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(2):246-252.

105. Rutgeerts P. Protagonist: Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut.* 2002;51(2):152-153.

106. Gisbert JP, Chaparro M. Anti-TNF Agents and New Biological Agents (Vedolizumab and Ustekinumab) in the Prevention and Treatment of Postoperative Recurrence After Surgery in Crohn's Disease. *Drugs.* 2023;83(13):1179-1205.

107. Pouw RE, Bisschops R, Gecse KB, et al. Endoscopic tissue sampling - Part 2: Lower gastrointestinal tract. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(12):1261-1273.

108. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):746-774, 774.e741-744; quiz e712-743.

109. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666-689.

110. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(1):55-67.

111. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *Journal of clinical pathology.* 1997;50(2):93-105.

112. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(3):281-286.

113. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis? *The American journal of surgical pathology.* 1996;20(4):462-470.

114. Parente F, Cucino C, Bollani S, et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):705-711.

115. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997;112(5):1475-1481.

116. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology.* 1999;116(5):1029-1034.

117. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *European radiology.* 2007;17(9):2294-2301.

118. Gallego Ojea JC. Radiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: Ergon; 2019:141-151.

119. 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. *Journal of Crohn's & colitis.* 2017;11(2):135-149.

120. Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):134-146.

121. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo G. A Diagnostic Accuracy Meta-analysis of CT and MRI for the Evaluation of Small Bowel Crohn Disease. *Academic radiology.* 2017;24(10):1216-1225.

122. Murphy DJ, Smyth AE, McEvoy SH, Gibson DJ, Doherty GA, Malone DE. Subclassification of small bowel Crohn's disease using magnetic resonance enterography: a review using evidence-based medicine methodology. *Clinical radiology.* 2015;70(12):1336-1343.

123. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):432-440.

124. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980).* 2017;38(3):e1-e15.

125. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound quarterly.* 2010;26(1):3-15.

126. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014;63(9):1381-1392.

127. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis.* 2004;22(1):67-72.

128. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizuete J, García-Martínez E, Jiménez-Restrepo DH. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *European journal of radiology.* 2013;82(10):e525-531.

129. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, et al. Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1168-1183.

130. Benitez JM, García Sánchez V. Biomarcadores en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed: Ergon; 2019:111 - 119.

131. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-712.

132. López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. [The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva.* 1993;83(1):5-9.

133. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(3):306-311.

134. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55(3):426-431.

135. Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1993;117(7):719-723.

136. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of clinical investigation.* 1982;12(4):351-359.

137. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. [The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(5):312-324.

138. González-Lama Y, Vera MI, Calvo M, Abreu L. [Markers of the course of inflammatory bowel disease treated with immunomodulators or biological agents]. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(6):449-460.

139. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(4):675-681.

140. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian*

Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2003;35(9):642-647.

141. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *Journal of Crohn's & colitis.* 2015;9(1):41-49.

142. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1309-1314.

143. Bennike T, Birkelund S, Stensballe A, Andersen V. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: current status and proteomics identification strategies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3231-3244.

144. Nahon S, Lahmek P, Paupard T, et al. Diagnostic Delay Is Associated with a Greater Risk of Early Surgery in a French Cohort of Crohn's Disease Patients. *Digestive diseases and sciences.* 2016;61(11):3278-3284.

145. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1744-1753; quiz 1754.

146. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2018;390(10114):2779-2789.

147. Frei R, Fournier N, Zeitz J, et al. Early Initiation of Anti-TNF is Associated with Favourable Long-term Outcome in Crohn's Disease: 10-Year-Follow-up Data from the Swiss IBD Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis.* 2019;13(10):1292-1301.

148. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(10006):1825-1834.

149. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis.* 2020;14(1):4-22.

150. 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. *Journal of Crohn's & colitis.* 2019;13(2):144-164.

151. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-1338.

152. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's & colitis.* 2015;9(11):945-965.

153. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2014;8(6):443-468.

154. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, et al. Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *Journal of Crohn's & colitis.* 2017;11(12):1407-1419.

155. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617-629.

156. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1055-1065.

157. Marín Jiménez I, Menchén Viso L. Tratamiento farmacológico: aminosalicilatos, corticoides y probióticos. In: Ergon, ed. *Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal.* Vol 1. 7ª ed: GETECCU; 2019:39-50.

158. Hicks CW, Wick EC, Salvatori R, Ha CY. Perioperative corticosteroid management for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(1):221-228.

159. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology.* 2018;84(2):239-251.

160. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(6).

161. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(8).

162. Arntzenius A, van Galen L. Budesonide-related adrenal insufficiency. *BMJ case reports.* 2015;2015.

163. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940-987.

164. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, et al. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *Journal of Crohn's & colitis.* 2018;12(5):610-620.

165. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(3):205-221.

166. Cañete Pizarro F, Domènech Morral E. Inmunomoduladores clásicos. In: Ergon, ed. *Manual práctico: Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 7ª ed. Madrid2019:51 - 62.

167. Gisbert JP. Azatioprina. In: S.L. SHI, ed. *Tratado en terapéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. 2ª ed2019:12-19.

168. Camus M, Seksik P, Bourrier A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):389-394.

169. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25(6):401-415.

170. Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):174-179.

171. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2089-2096.

172. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(4):CD006873.

173. Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):276-282.

174. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134(4):929-936.

175. Bastida Paz G, Nos Mateu P. Inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria intesitnal. In: ERGON, ed. *Enfermeda Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed: GETECCU; 2019:269-280.

176. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27-32.

177. Gomollon F, Rubio S, Charro M, et al. [Reccomendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(1):24-30.

178. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1627-1632.

179. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146(3):681-688 e681.

180. D. CL. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed: GETECCU; 2019:191-210.

181. Mould DR. The Pharmacokinetics of Biologics: A Primer. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 1:61-69.

182. Carpio López D. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV ed. Madrid2019:191 - 2010.

183. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(11):2026-2033.

184. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395.

185. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *Journal of Crohn's & colitis.* 2016;10(11):1259-1266.

186. Waterland P, Athanasiou T, Patel H. Post-operative abdominal complications in Crohn's disease in the biological era: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(3):274-283.

187. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(11):853-867.

188. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis.* 2013;7(11):868-877.

189. Fumery M, Seksik P, Auzolle C, et al. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):337-345.

190. Domenech E, Gisbert JP. Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(10):677-686.

191. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(5):338-348.

192. Chaparro Sánchez M, Gisbert JP. Biológicos en el tratamiento de la EII: presente y futuro. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed: GETECCU; 2019:281-300.

193. Domènech E, Gisbert JP. Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2016;39(10):677-686.

194. Sands BE, Van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1375-1382.

195. Park SC, Jeen YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(17):1868-1880.

196. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):485-493.

197. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-1960.

198. Park S, Evans E, Sandborn WJ, Boland B. Ustekinumab IV 6 mg/kg Loading Dose Re-induction Improves Clinical and Endoscopic Response in Crohn's disease: A Case Series. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):627-629.

199. Vazquez Moron JM, Rodriguez Moncada R, Pallares Manrique H. Intravenous ustekinumab reinduction as a Crohn's disease rescue strategy following a secondary non-response. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva.* 2019;111(9):721.

200. Bennett A, Evers Carlini L, Duley C, et al. A Single Center Experience With Long-Term Ustekinumab Use and Reinduction in Patients With Refractory Crohn Disease. *Crohn's & colitis 360.* 2020;2(1):otaa013.

201. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(6):1660-1671.

202. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(5):321-328.

203. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(1):104-105.

204. Carija A, Ivic I, Marasovic-Krstulovic D, Puizina-Ivic N. Paradoxical psoriatic arthritis in a patient with psoriasis treated with ustekinumab. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2114-2116.

205. Suh HY, Ahn JY, Park MY, Youn JI. Exacerbation of infliximab-induced paradoxical psoriasis after ustekinumab therapy. *J Dermatol.* 2018;45(3):332-333.

206. Lille Sdidlfdpd. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. 2024; https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html. Accessed 31/01/24, 2024.

207. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet (London, England).* 2022;399(10340):2015-2030.

208. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet (London, England).* 2022;399(10340):2031-2046.

209. Dubinsky M, Ma C, Griffith J, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Between Risankizumab and Ustekinumab for Induction and Maintenance Treatment of Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Advances in therapy.* 2023;40(9):3896-3911.

210. Friedberg S, Choi D, Hunold T, et al. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(7):1913-1923.e1912.

211. Loftus EV, Jr., Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(21):1966-1980.

212. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & colitis.* 2015;9(3):211-222.

213. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299-1307.

214. Lomer MC, Cook WB, Jan-Mohamed HJ, et al. Iron requirements based upon iron absorption tests are poorly predicted by haematological indices in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Br J Nutr.* 2012;107(12):1806-1811.

215. M. BJ, T. S, F. AA. Tratamientos complementarios de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed: GETECCU; 2019:311-322.

216. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):1120-1128.

217. García Planella E, Sans Cuffí M. Tratamiento de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes. In: Ergon, ed. *Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal.* Vol 1. 7ª ed: GETECCU; 2019:227-248.

218. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Crohn's & colitis.* 2015;9(3):293-301.

219. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, 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(40):8892-8904.

220. Alós Company R, Solana Bueno A. Cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed: GETECCU; 2019:227-248.

221. Guo Z, Li Y, Zhu W, Gong J, Li N, Li J. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Surg.* 2013;37(4):893-901.

222. He X, Chen Z, Huang J, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences.* 2014;59(7):1544-1551.

223. Feng JS, Li JY, Yang Z, Chen XY, Mo JJ, Li SH. Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(15):e0315.

224. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis.* 2020;14(2):155-168.

225. Brennan GT, Ha I, Hogan C, 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(9):997-1002.

226. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2018;12(1):1-16.

227. Groleau C, Morin SN, Vautour L, Amar-Zifkin A, Bessissow A. Perioperative corticosteroid administration: a systematic review and descriptive analysis. *Perioper Med (Lond).* 2018;7:10.

228. Khazen BF, El-Hussuna A. The use of a perioperative supra-physiological dose of glucocorticoid is not supported by evidence - a systematic review. *Dan Med J.* 2018;65(6).

229. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125(2):320-327.

230. Serradori T, Germain A, Scherrer ML, et al. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *Br J Surg.* 2013;100(8):1089-1093.

231. Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G. Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):261-269.

232. Law CCY, Narula A, Lightner AL, McKenna NP, Colombel JF, Narula N. Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab Treatment and Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2018;12(5):538-545.

233. Lightner AL, Tse CS, Potter DD, Jr., Moir C. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated pediatric patients undergoing abdominal operations for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg.* 2018;53(9):1706-1709.

234. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis.* 2018;12(4):402-407.

235. Shim HH, Ma C, Kotze PG, et al. Preoperative Ustekinumab Treatment Is Not Associated With Increased Postoperative Complications in Crohn's Disease: A Canadian Multi-Centre Observational Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2018;1(3):115-123.

236. He X, Lin X, Lian L, et al. Preoperative Percutaneous Drainage of Spontaneous Intra-Abdominal Abscess in Patients With Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(9):e82-90.

237. da Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E, Tekkis PP, Fazio VW. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(5):906-912.

238. Yoo JH, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease. *Intest Res.* 2020;18(4):379-401.

239. de Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis.* 2014;32 Suppl 1:103-109.

240. 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. *Journal of Crohn's & colitis.* 2016;10(2):202-208.

241. Schlussel AT, Steele SR, Alavi K. Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(2):345-351.

242. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):209-217.

243. Campbell L, Ambe R, Weaver J, Marcus SM, Cagir B. Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(6):714-726.

244. Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Matsumoto T, Takesue Y, Tomita N. Long-term efficacy of strictureplasty for Crohn's disease. *Surg Today.* 2010;40(10):949-953.

245. Tonelli F, Fedi M, Paroli GM, Fazi M. Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(4):494-501.

246. Millan M, Capitan L, Altet J, Abello D. Papel de la cirugía actual en la enfermedad de Crohn intestinal. Resección y conservación. Técnicas anastomóticas. 2021.

247. Kotanagi H, Kramer K, Fazio VW, Petras RE. Do microscopic abnormalities at resection margins correlate with increased anastomotic recurrence in Crohn's disease? Retrospective analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum.* 1991;34(10):909-916.

248. Greener T, Shapiro R, Klang E, et al. Clinical Outcomes of Surgery Versus Endoscopic Balloon Dilation for Stricturing Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(12):1151-1157.

249. Li Y, Stocchi L, Shen B, Liu X, Remzi FH. Salvage surgery after failure of endoscopic balloon dilatation versus surgery first for ileocolonic anastomotic stricture due to recurrent Crohn's disease. *Br J Surg.* 2015;102(11):1418-1425; discussion 1425.

250. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):239-250.

251. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(6):769-778.

252. Birnbaum DJ, Bège T, Berdah SV. Tratamiento quirúrgico de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas: enfermedad de Crohn. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo.* 2015;31(2):1-13.

253. Khoshkish S, Arefi K, Charmehali M, Vahedi H, Malekzadeh R. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Middle East journal of digestive diseases.* 2012;4(4):199-205.

254. 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(10):1674-1687.

255. Hashash JG, Binion DG. Endoscopic Evaluation and Management of the Postoperative Crohn's Disease Patient. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* 2016;26(4):679-692.

256. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Dig Surg.* 2000;17(5):493-496.

257. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(5):919-927.

258. Luglio G, Corcione F. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Techniques in coloproctology.* 2019;23(11):1093-1095.

259. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(9):Cd004320.

260. Gajendran M, Bauer AJ, Buchholz BM, et al. Ileocecal Anastomosis Type Significantly Influences Long-Term Functional Status, Quality of Life, and Healthcare Utilization in Postoperative Crohn's Disease Patients Independent of Inflammation Recurrence. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):576-583.

261. Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, 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(5):586-592.

262. Fichera A, Zoccali M, Kono T. Antimesenteric functional end-to-end handsewn (Kono-S) anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(7):1412-1416.

263. Katsuno H, Maeda K, Hanai T, Masumori K, Koide Y, Kono T. Novel antimesenteric functional end-to-end handsewn (Kono-S) anastomoses for Crohn's disease: a report of surgical procedure and short-term outcomes. *Dig Surg.* 2015;32(1):39-44.

264. Kono T, Fichera A, Maeda K, et al. Kono-S Anastomosis for Surgical Prophylaxis of Anastomotic Recurrence in Crohn's Disease: an International Multicenter Study. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(4):783-790.

265. Shimada N, Ohge H, Kono T, et al. Surgical Recurrence at Anastomotic Site After Bowel Resection in Crohn's Disease: Comparison of Kono-S and End-to-end Anastomosis. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(2):312-319.

266. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *International journal of colorectal disease.* 2021;36(6):1133-1145.

267. Rivera ED, Coffey JC, Walsh D, Ehrenpreis ED. The Mesentery, Systemic Inflammation, and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):226-234.

268. Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, et al. Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn's Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *Journal of Crohn's & colitis.* 2018;12(10):1139-1150.

269. Ezzedine W, Frontali A, Panis Y. Controversies and future of minimally invasive surgery for inflammatory bowel disease. *Cirugia espanola.* 2020;98(9):503-506.

270. Salvadalena G. Incidence of complications of the stoma and peristomal skin among individuals with colostomy, ileostomy, and urostomy: a systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008;35(6):596-607; quiz 608-599.

271. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(13):836-841.

272. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331(13):842-845.

273. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41(2):209-214.

274. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115(4):835-840.

275. Arroyo MT. Tratamiento de la enfermedad de Crohn. In: S.L. SHI, ed. *Tratado de terapéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 2ª ed2019:97-107.

276. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):319-330.

277. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(8):Cd002913.

278. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut.* 2007;56(4):453-455.

279. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):3-12.

280. Mañosa Ciria M. Enfermedad de Crohn: estrategias de tratamiento. In: Ergon, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* Vol 1. IV ed2019:343-354.

281. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2018;390(10114):2779-2789.

282. García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. [Anti-tumor necrosis factor drug therapy: The usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice]. *Medicina clinica.* 2016;147(9):410-416.

283. Albarracín A. Complicaciones post-operatorias. *Temario del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia*2011:1-19.

284. Zegers M, de Bruijne MC, de Keizer B, et al. The incidence, root-causes, and outcomes of adverse events in surgical units: implication for potential prevention strategies. *Patient Saf Surg.* 2011;5:13.

285. Bosma E, Veen EJ, de Jongh MA, Roukema JA. Variable impact of complications in general surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg.* 2012;55(3):163-170.

286. Ciga Lozano MA, Ortiz Hurtado H. Capítulo 27: Complicaciones postoperatorias y su manejo. *Cirugía Colorrectal: Guías de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ª ed: Aran; 2011:343 - 356.

287. Zuñiga SR, Gómez Márquez, J. Complicaciones Post-Operatorias en Cirugía Abdominal. Vol 42. Revista Médica Hondura1974:113 - 126.

288. Pearse RM, Harrison DA, James P, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10(3):R81.

289. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia.* 2008;63(7):695-700.

290. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30(8):1592-1604.

291. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.

292. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *Journal of the American College of Surgeons.* 2013;217(5):833-842.e831-833.

293. Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L. Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:98-104.

294. Handler M, Dotan I, Klausner JM, Yanai H, Neeman E, Tulchinsky H. Clinical recurrence and re-resection rates after extensive vs. segmental colectomy in Crohn's colitis: a retrospective cohort study. *Techniques in coloproctology.* 2016;20(5):287-292.

295. Hofer B, Böttger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology.* 2001;48(37):152-155.

296. Polle SW, Slors JF, Weverling GJ, Gouma DJ, Hommes DW, Bemelman WA. Recurrence after segmental resection for colonic Crohn's disease. *Br J Surg.* 2005;92(9):1143-1149.

297. de Barcelos IF, Kotze PG, Spinelli A, et al. Factors affecting the incidence of early endoscopic recurrence after ileocolonic resection for Crohn's disease: a multicentre observational study. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):O39-o45.

298. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, et al. Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis.* 2003;74 Suppl 2:80-83.

299. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2000;231(1):38-45.

300. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings.* 2017;92(7):1088-1103.

301. Argeny S, Stift A, Mittlböck M, et al. Advanced age impacts surgical characteristics and postoperative course in patients with Crohn's disease. *International journal of surgery (London, England).* 2016;33 Pt A:182-186.

302. Sakurai Kimura CM, Scanavini Neto A, Queiroz NSF, et al. Abdominal Surgery in Crohn's Disease: Risk Factors for Complications. *Inflammatory intestinal diseases.* 2021;6(1):18-24.

303. Wolf JH, Hassab T, D'Adamo CR, et al. Frailty is a stronger predictor than age for postoperative morbidity in Crohn's disease. *Surgery.* 2021;170(4):1061-1065.

304. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and crohn disease. *Gastroenterology clinics of North America.* 2012;41(2):443-462.

305. Morán López JM, Piedra León M, García Unzueta MT, et al. Soporte nutricional perioperatorio. *Cirugia espanola.* 2014;92(6):379-386.

306. Enriquez-Navascués JM, Elorza G, Placer C, et al. Rehabilitación multimodal y cirugía intestinal por enfermedad de Crohn: Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada. *Cirugia espanola.* 2016;94(9):531-536.

307. Verdú-Fernández M, Soria Aledo V, Campillo-Soto Á, Pérez-Guarinos CV, Carrillo-Alcaraz A, Aguayo-Albasini JL. [Nutritional factors associated with complications in major abdominopelvic surgery]. *Nutricion hospitalaria.* 2018;35(4):942-947.

308. Zhu F, Li Y, Guo Z, et al. Nomogram to Predict Postoperative Intra-abdominal Septic Complications After Bowel Resection and Primary Anastomosis for Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(5):629-638.

309. Crowell KT, Messaris E. Risk factors and implications of anastomotic complications after surgery for Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(10):237-242.

310. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2006;25(2):260-274.

311. Ding Z, Wu XR, Remer EM, et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Dis.* 2016;18(2):163-172.

312. Kayar Y, Baran B, Ormeci AC, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn disease. *Chinese medical journal.* 2019;132(20):2423-2429.

313. Gklavas A, Poulaki A, Dellaportas D, Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative complications after elective ileocolic resection for Crohn's disease: a retrospective study. *Annals of gastroenterology.* 2020;33(6):645-655.

314. Afzali A, Park CJ, Zhu K, et al. Preoperative Use of Methotrexate and the Risk of Early Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1887-1895.

315. Gures N, Uludag SS, Erginoz E, Yildirim S, Erzin YZ, Zengin K. Factors affecting the development of complications in Crohn's disease in patients undergoing intestinal resection. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(8):e32957.

316. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(12):707-719.

317. Neary PM, Aiello AC, Stocchi L, et al. High-Risk Ileocolic Anastomoses for Crohn's Disease: When Is Diversion Indicated? *Journal of Crohn's & colitis.* 2019;13(7):856-863.

318. Gklavas A, Dellaportas D, Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of gastroenterology.* 2017;30(6):598-612.

319. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Current opinion in gastroenterology.* 2010;26(4):337-343.

320. Park Y, Cheon JH, Park YL, et al. Development of a Novel Predictive Model for the Clinical Course of Crohn's Disease: Results from the CONNECT Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1071-1079.

321. Atasoy D, Aghayeva A, Bilgin İ A, et al. Predictive parameters of early postoperative complications in Crohn's disease: Single team experience. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology.* 2018;29(4):406-410.

322. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(9):957-962.

323. Han YM, Kim JW, Koh SJ, et al. Patients with perianal Crohn's disease have poor disease outcomes after primary bowel resection. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2016;31(8):1436-1442.

324. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1118-1132.

325. Pavel C, Diculescu M, Constantinescu G, et al. Surgery for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologic Therapy: A Multicenter Experience from Romania. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2023;59(2).

326. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2017;53(3):413-427.

327. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(5):558-562.

328. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(3):331-336.

329. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(8):1141-1145.

330. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(3):464-468.

331. Tartter PI, Driefuss RM, Malon AM, Heimann TM, Aufses AH. Relationship of postoperative septic complications and blood transfusions in patients with Crohn's disease. *Am J Surg.* 1988;155(1):43-48.

332. Li Y, Stocchi L, Rui Y, et al. Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Outcome in Patients with Crohn's Disease Undergoing Primary Ileocolonic Resection in the "Biological Era". *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1842-1851.

333. Lightner AL, Shen B. Perioperative use of immunosuppressive medications in patients with Crohn's disease in the new "biological era". *Gastroenterology report.* 2017;5(3):165-177.

334. Li G, Ren J, Wang G, et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *European journal of clinical nutrition.* 2014;68(4):441-446.

335. Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ. Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. *Colorectal Dis.* 2006;8 Suppl 1:10-14.

336. 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(5):663-674.

337. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2373-2381.

338. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):878-883.

339. Sreekumar R, Gray J, Kay P, Grennan DM. Methotrexate and post operative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery--a ten year follow-up. *Acta orthopaedica Belgica.* 2011;77(6):823-826.

340. García MJ, Rivero M, Miranda-Bautista J, et al. Impact of Biological Agents on Postsurgical Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study of Geteccu. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(19).

341. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(7):749-754.

342. Waterman M, Xu W, Dinani A, et al. Preoperative biological therapy and short-term outcomes of abdominal surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(3):387-394.

343. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Raffals LE, Loftus EV, Jr., Mathis KL. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated Crohn's disease patients undergoing major abdominal operations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):573-580.

344. Guo D, Jiang K, Hong J, Zhang M, Shi Y, Zhou B. Association between vedolizumab and postoperative complications in IBD: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease.* 2021;36(10):2081-2092.

345. Yung DE, Horesh N, Lightner AL, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Vedolizumab and Postoperative Complications in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(11):2327-2338.

346. Moosvi Z, Duong JT, Bechtold ML, Nguyen DL. Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab and Postoperative Complications in Patients with IBD. *Southern medical journal.* 2021;114(2):98-105.

347. Garg R, Mohan BP, Ponnada S, Regueiro M, Lightner AL, Click B. Postoperative outcomes after preoperative ustekinumab exposure in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of gastroenterology.* 2021;34(5):691-698.

348. Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, et al. Biologics and 30-Day Postoperative Complications After Abdominal Operations for Crohn's Disease: Are There Differences in the Safety Profiles? *Dis Colon Rectum.* 2019;62(11):1352-1362.

349. Yu CS, Jung SW, Lee JL, et al. The Influence of Preoperative Medications on Postoperative Complications in Patients After Intestinal Surgery for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(9):1559-1568.

350. Kappenberger AS, Schardey J, Wirth U, Kühn F, Werner J, Zimmermann P. Clinical outcomes and perioperative morbidity and mortality following segmental resections of the colon for Crohn's colitis. *International journal of colorectal disease.* 2024;39(1):36.

351. Ghoneima AS, Flashman K, Dawe V, Baldwin E, Celentano V. High risk of septic complications following surgery for Crohn's disease in patients with preoperative anaemia, hypoalbuminemia and high CRP. *International journal of colorectal disease.* 2019;34(12):2185-2188.

352. Dajti G, Cardelli S, Calini G, et al. Oral Budesonide and low serum albumin levels at surgery are associated with a higher risk of postoperative intra-abdominal septic complications after primary ileocaecal resection for Crohn's disease: A retrospective analysis of 853 consecutive patients. *Digestive and liver disease : official journal of the*

Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2024.

353. Galata C, Kienle P, Weiss C, Seyfried S, Reißfelder C, Hardt J. Risk factors for early postoperative complications in patients with Crohn's disease after colorectal surgery other than ileocecal resection or right hemicolectomy. *International journal of colorectal disease.* 2019;34(2):293-300.

354. Zhu Y, Zhou W, Qi W, et al. Body mass index is a practical preoperative nutritional index for postoperative infectious complications after intestinal resection in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(23):e7113.

355. Zhao H, Liu H, Qi W, et al. Postoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin as a Predictive Marker in Patients with Crohn's Disease Undergoing Bowel Resection. *Gastroenterology research and practice.* 2021;2021:6629608.

356. Gu J, Stocchi L, Remzi F, Kiran RP. Factors associated with postoperative morbidity, reoperation and readmission rates after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):1123-1129.

357. Hossne RS, Sassaki LY, Baima JP, Meira Júnior JD, Campos LM. ANALYSIS OF RISK FACTORS AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. *Arquivos de gastroenterologia.* 2018;55(3):252-257.

358. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, et al. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(6):662-668.

359. Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E, et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *International journal of colorectal disease.* 2007;22(9):1061-1069.

360. Tersigni R, Alessandroni L, Barreca M, Piovanello P, Prantera C. Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepato-gastroenterology.* 2003;50(53):1422-1425.

361. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC surgery.* 2013;13:14.

362. Aaltonen G, Ristimäki A, Keränen I, Carpelan-Holmström M, Lepistö A. Does a histologically inflamed resection margin increase postoperative complications in patients with Crohn's disease? *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(3):279-283.

363. Kline BP, Weaver T, Brinton DL, Jr., et al. Clinical and Genetic Factors Associated With Complications After Crohn's Ileocolectomy. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(3):357-364.

364. Udholm LS, Rasmussen SL, Madsbøll TK, Omairi M, El-Hussuna A. A systemic review and metaanalysis of postoperative outcomes in urgent and elective bowel resection in patients with Crohn's disease. *International journal of colorectal disease.* 2021;36(2):253-263.

365. Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology.* 2015;149(4):928-937.