

Preguntas clave en la enfermedad inflamatoria intestinal

30 de enero de 2015

Preguntas clave en la enfermedad inflamatoria intestinal

- *Recurrencia post –quirúrgica en la enfermedad de Crohn. ¿Cuál es la mejor estrategia para evitarla?*

Dra. Míriam Mañosa

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

- *Optimización del tratamiento en la colitis ulcerosa*

Dr. David Busquets.

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

- *Infecciones oportunistas y neoplasias durante el tratamiento inmunosupresor*

Dra. Yamile Zabana

Hospital Universitari Mútua de Terrassa

Recurrencia post–quirúrgica en la enfermedad de Crohn

¿Cuál es la mejor estrategia para evitarla?

1) ¿Cuál es la **definición** de recurrencia?

2) ¿Hay algún **factor predictivo** por lo el que podamos seleccionar a los pacientes de alto riesgo de recidiva?

3) **Prevención:**

¿Es útil la azatioprina?

y los antiTNF, ¿hay datos suficientes para utilizarlos como primera línea?

4) **Monitorización:**

¿Cuándo hacer la primera endoscopia de control?

y posteriormente, ¿cada cuánto hacer los controles?

Recurrència post-quirúrgica a la Malaltia de Crohn.

Quina és la millor estratègia per evitar-la?

Míriam Mañosa

Unitat de Malaltia inflamatòria intestinal

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

30 de gener 2015

Quina és la definició de recurrència?

Concepte de recurrència post-quirúrgica

Aparició de lesions específiques de MC després d'una resecció intestinal “curativa”, en un segment intestinal prèviament preservat de la malaltia.

- Aparició **precoç** (dies) de canvis histològics inflamatoris després del restabliment del trànsit intestinal
- Localització al neoíleum **terminal** (proximal a l'anastomosi)
- **Manteniment del “patró”** de la malaltia (estenasant/penetrant/inflamatori)

Concepte de recurrència post-quirúrgica

ENDOSCÒPICA.

És la més utilitzada i implica l'aparició de lesions macroscòpiques. Disposa d'un índex propi que la quantifica i requereix la realització d'ileocolonoscòpia. Una variant seria la RPQ "radiològica".

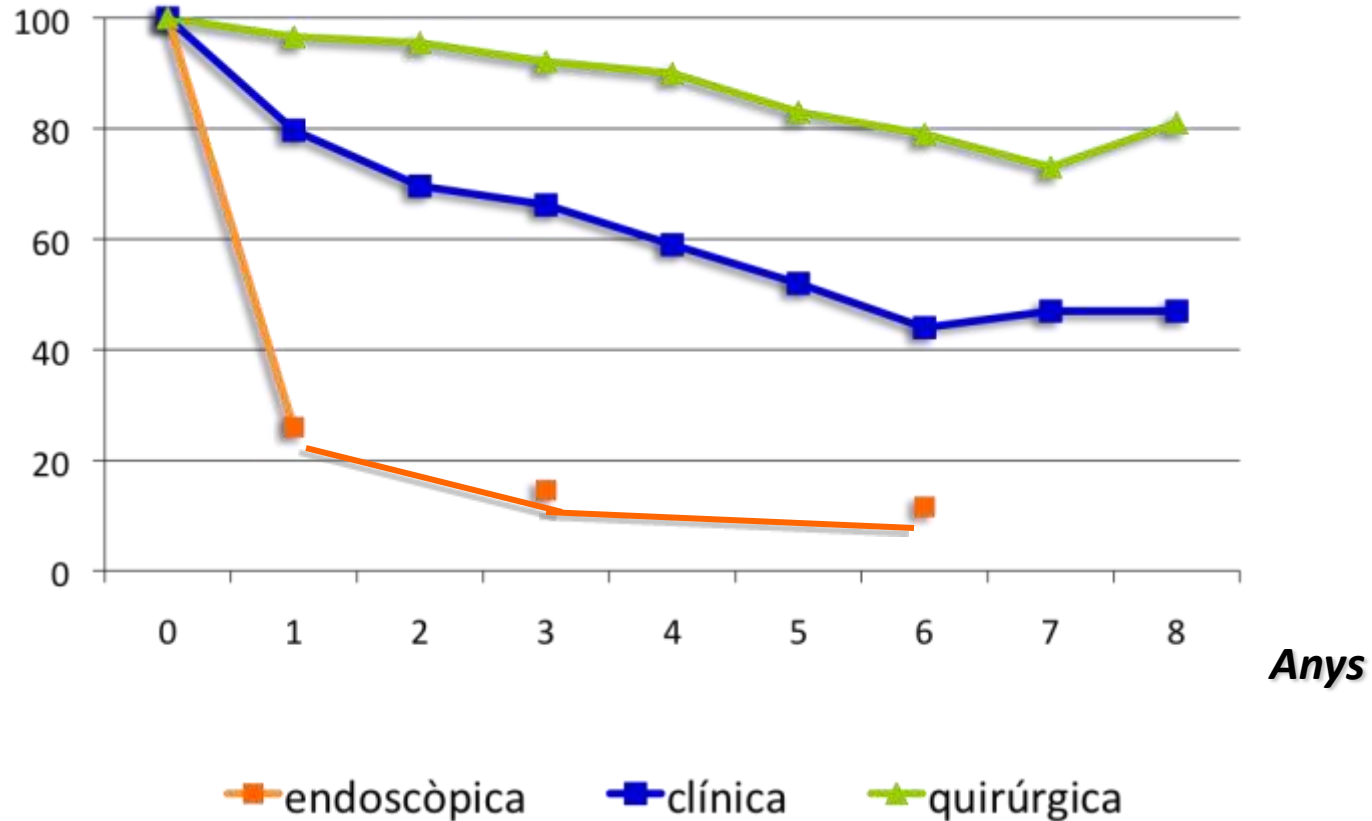
CLÍNICA.

Definida per l'aparició de símptomes i complicacions pròpies de la MC; generalment s'exigeix que impliqui canvis en el tractament de la malaltia.

QUIRÚRGICA.

Necessitat de nova resecció intestinal per complicacions de la MC.

Recurrència post-quirúrgica: Classificació

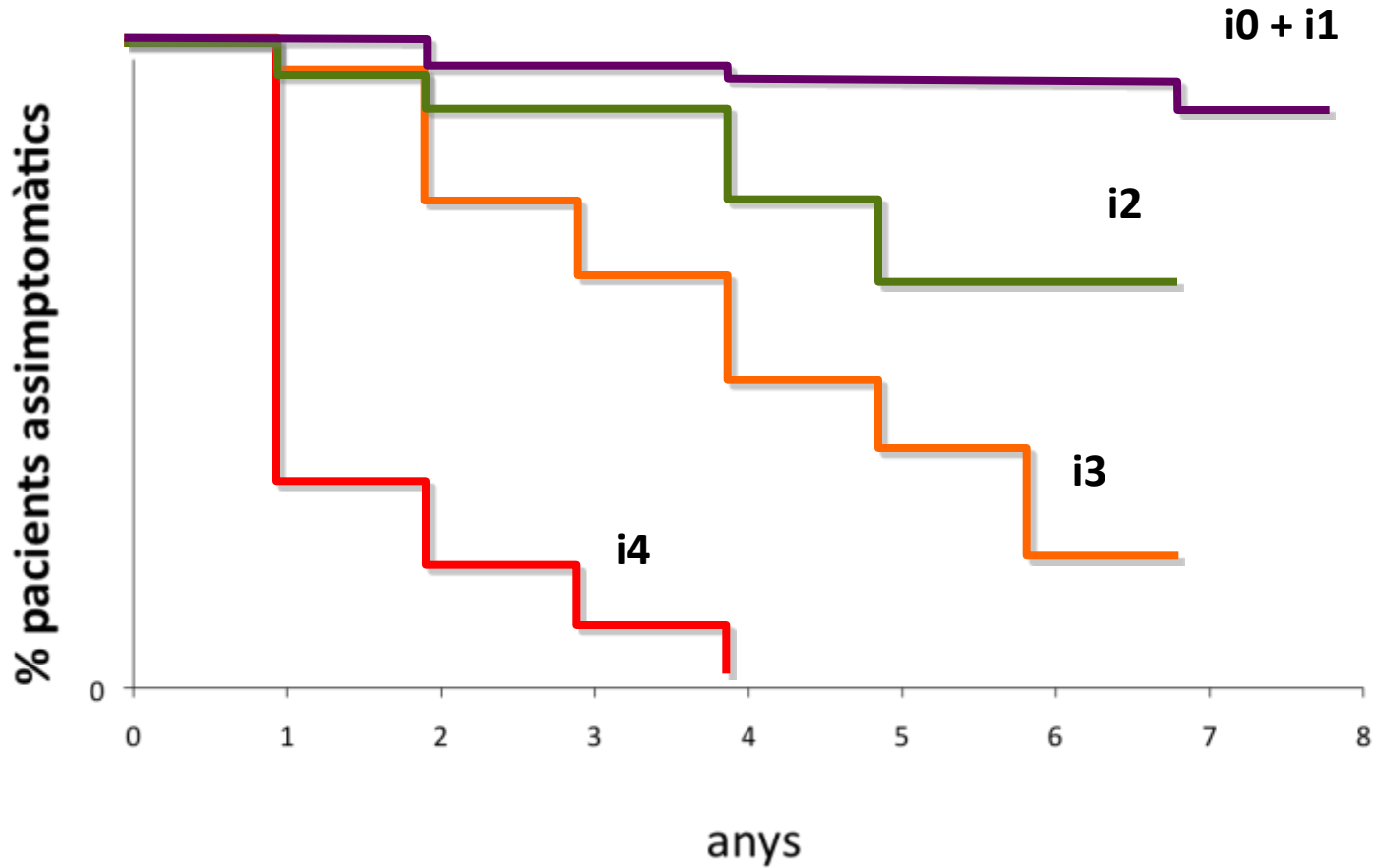


Recurrència post-quirúrgica: índex de Rutgeerts

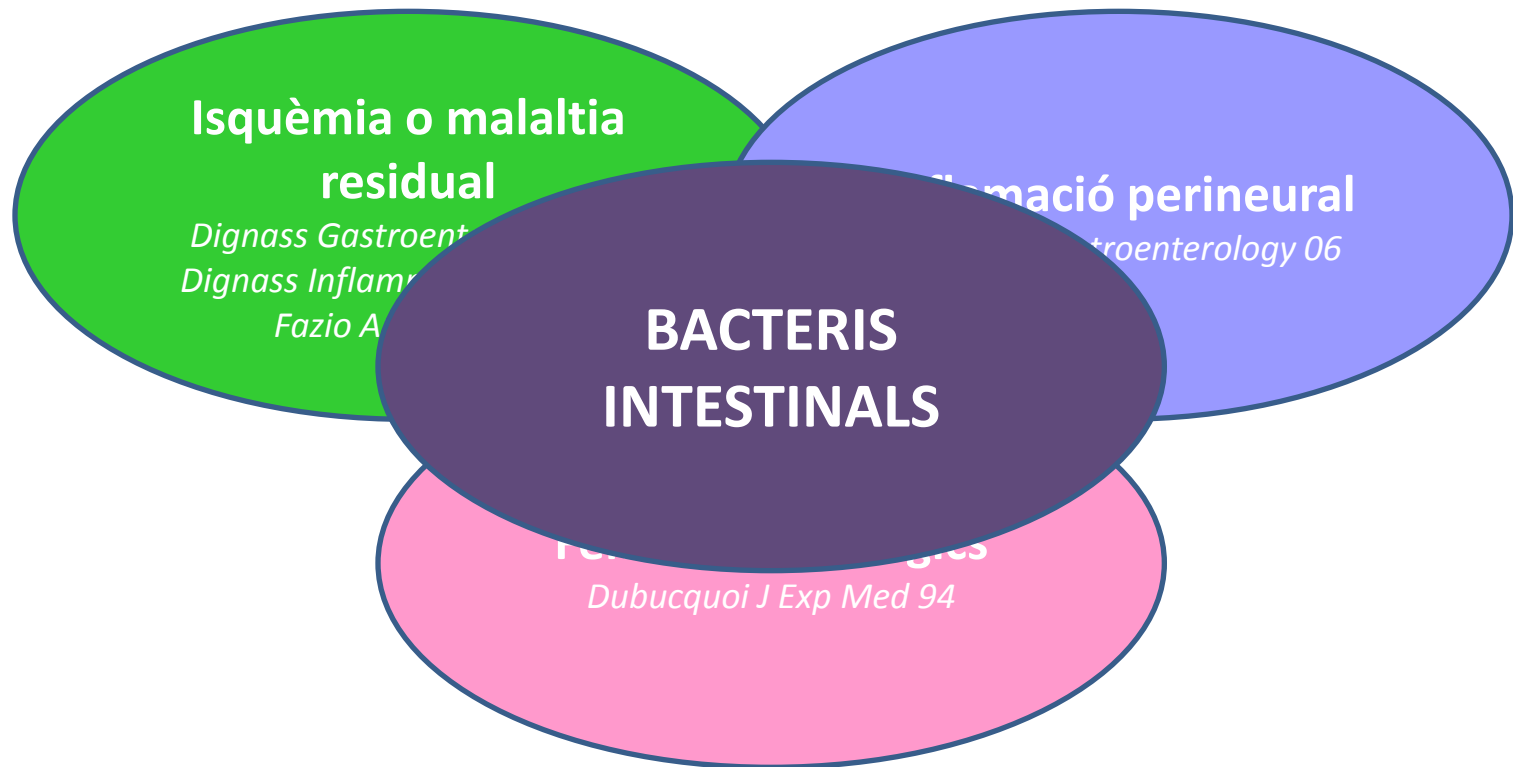
- i0** No lesions
- i1** <5 aftes
- i2** >5 aftes amb mucosa sana o úlceres confinades <1cm de l'anastomosi
- i3** lleitis aftosa difusa
- i4** Inflamació difusa amb úlceres grans, nòduls i/o estenosi



Gravetat lesions mucoses i risc de recurrència clínica

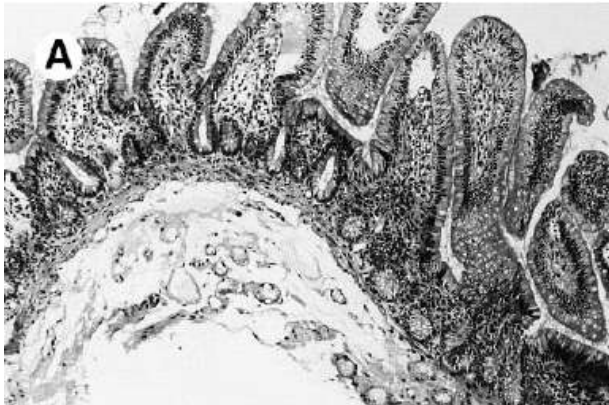


Fisiopatologia de la recurrència post-quirúrgica



Bacteris intestinals

Infusió del contingut ileal en la nansa eferent i estudi histològic en 3 pacients amb MC sotmesos a ressecció ileocòlica amb anastomosi i ileostomia proximal de protecció.



Als 8 dies: infiltració per monòcits, eosinòfils i PMN en lamina propria. Canvis ultraestructurals amb increment de l'expressió de mol·lècules d'adhesió, transformació epitelioida i reclutament limfocitari transendotelial

Hi ha algun factor predictiu per poder seleccionar als pacients d'alt risc de recidiva?

Factors de risc descrits per RPQ

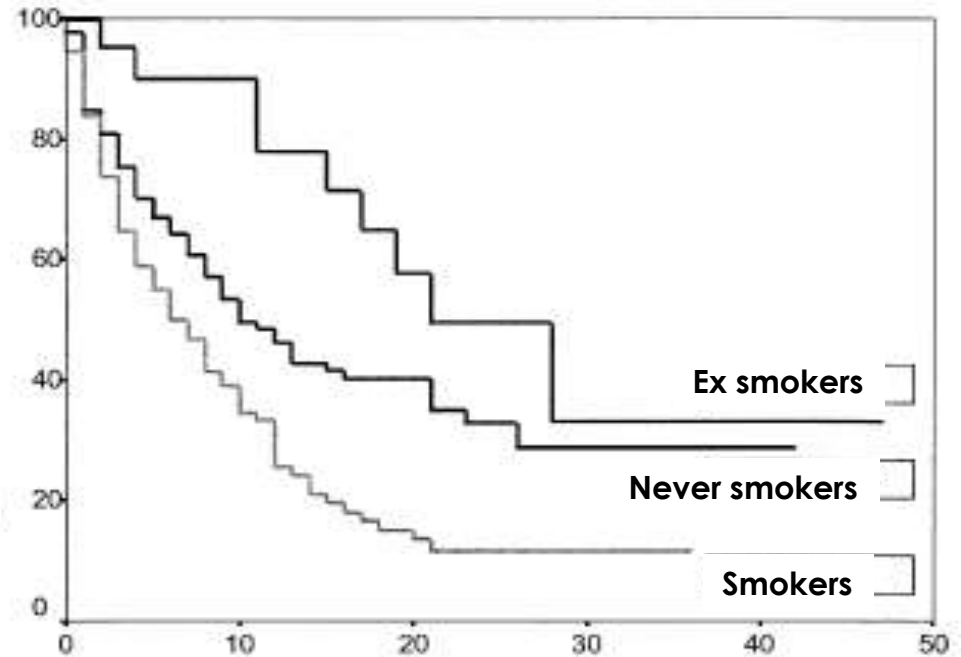
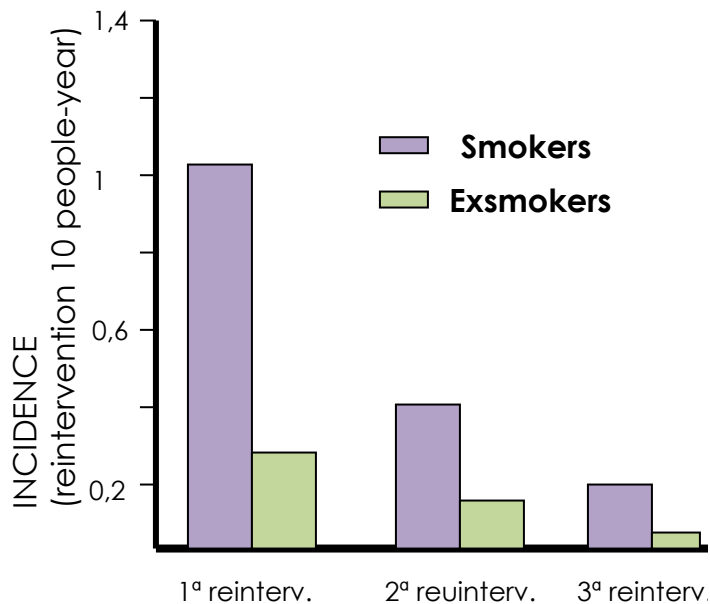
	FAVOR	CONTRA
Sexe	Bernell O. Ann Surg 2000	Caprilli R. Dis Colon Rectum 1996
Temps des del dg de la MC	Poggioli G. Int J Colorectal Dis 1996	Rutgeerts P. Gastro 1990
Patró penetrant	Similis C. Am J Gastro 2008 Manconi G. Am J Gastro 2009	Mc Donald PJ. Dis Colon Rectum 1989
Longitud del segment ressecat	Hamilton SR. Gastro 1981	Ellis L. Ann Surg 1984
Granulomes	Anseline PF. Br J Surg 1997	Glass RE. Gut 1976
Afectació dels marges	Wolff BG. Dis Colon Rectum 1983	Fazio VW. Ann Surg 1996
Plexitis mientèrica	Ferrante M. Gastro 2006	Ng SC. Inflamm Bowel Dis 2009
NOD2	Alvarez-Lobos M. Ann Surg 2005	Renda MC. Am J Gastro 2008 Manconi G. Am J Gastro 2009

Factors de risc per Recurrència clínica: TABAC

Autors	Recurrència clínica OR (fumadors/no fumadors)	P
Sutherland	2,1 (70 % vs 41 %)	0,0007
Lindberg	1,25	0,0017
Cottone	1,46	
Breuer-Katschinsky	3,1 (64 % vs 33 %)	<0.0001
Timmer	2,1 (53 % vs 30 %)	0,02
Yamamoto	2,3 (55 % vs 36 %)	0,007

Factors de risc descrits per Recurrència quirúrgica: TABAC

Probabilitat de mantenir-se lliure de RQ



Lindberg E, et al. Gut 1992

Cottone M, et al. Gastroenterology 1994

Bruer-Katschinski BD, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996

Ryan WR, et al. Am J Surg 2000

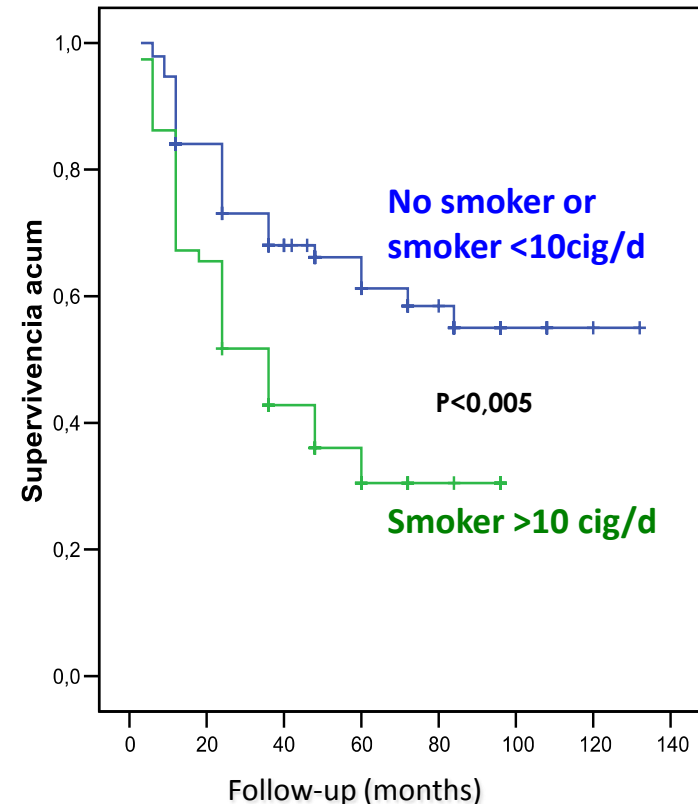
Factors de risc descrits per Recurrència endoscòpica: TABAC

Estudi POCER

ALT RISC: fumadors, malaltia penetrant
Zona intervenció

Risc de RE als 18 mesos en pacients sota tx
preventiu per a RPQ

Fumadors	OR 2.2 (95% CI 1.1-4.2; p=0.02)
Zona intervenció	OR 1.9 (95% CI 1-3.8;p=0.006)
Patró penetrant	OR 0.9 (95% CI 0.5-1.7; p=0.79)



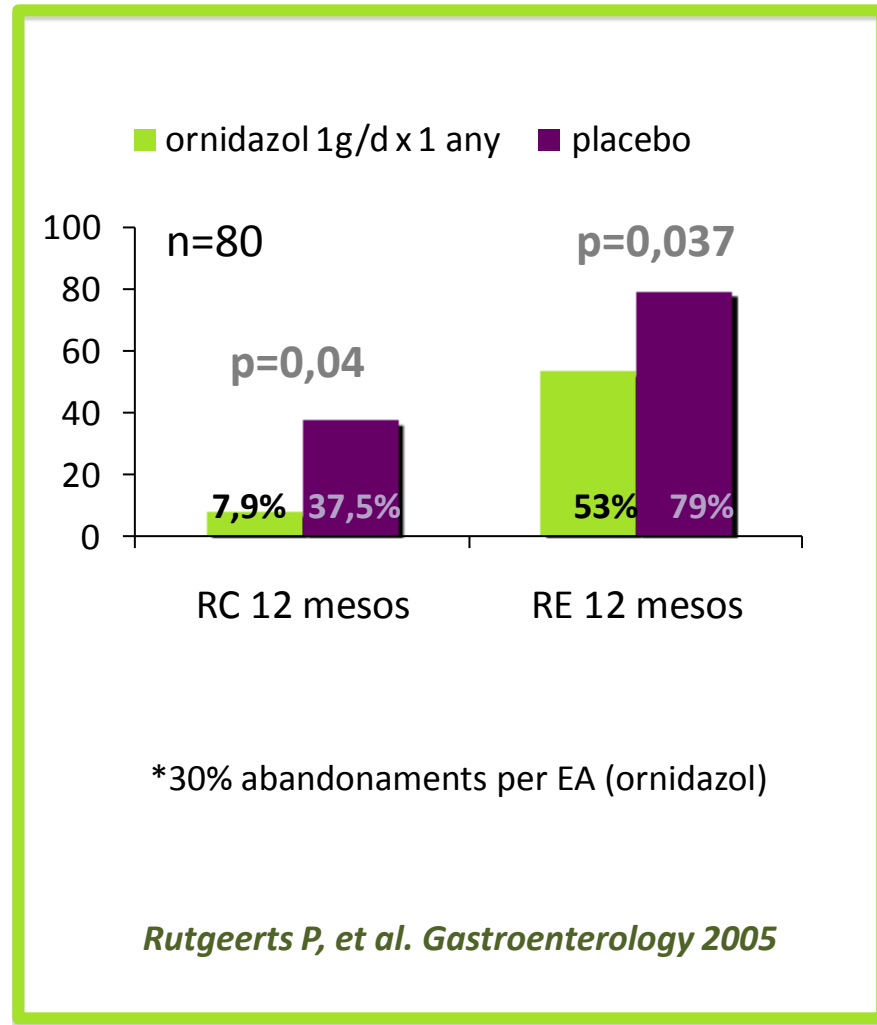
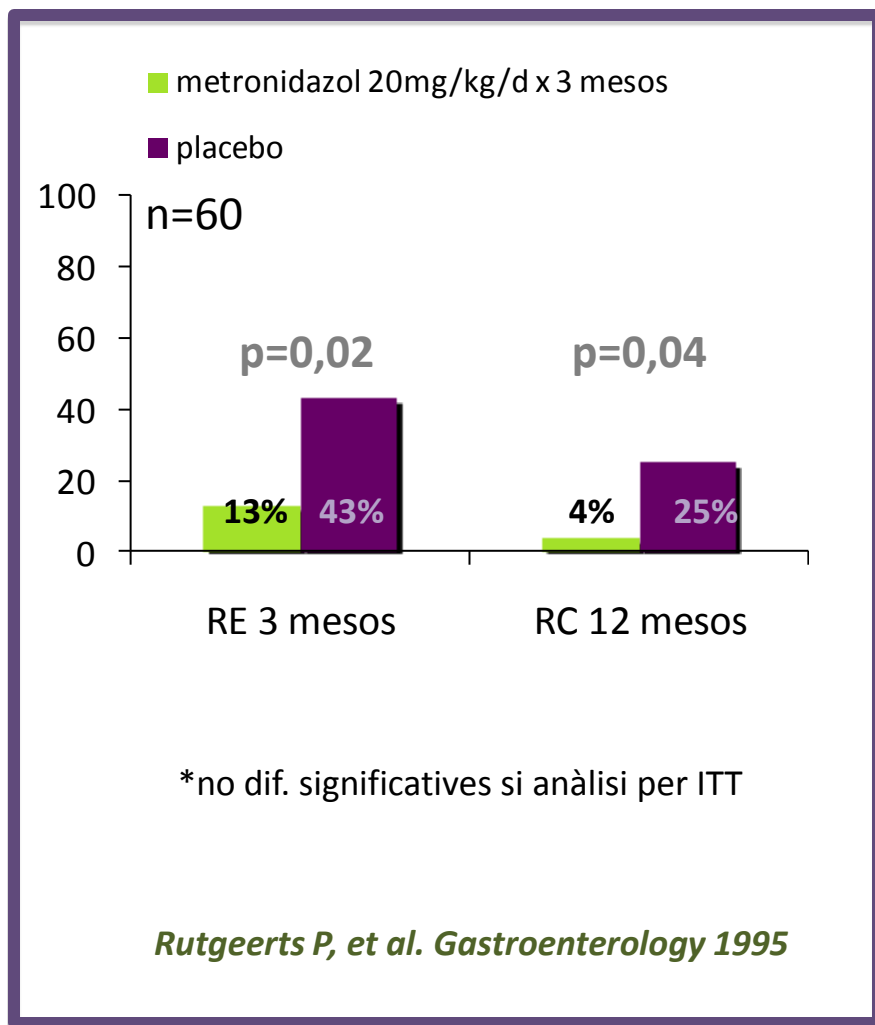
OR= 6,89 (95% CI: 2, 96-17,67,98)

Prevenció:

És útil l'azatioprina?

**I els Anti-TNF, Hi ha dades suficients per
utilitzar-los de primera línia?**

Prevenió de recurrència: antibiòtics

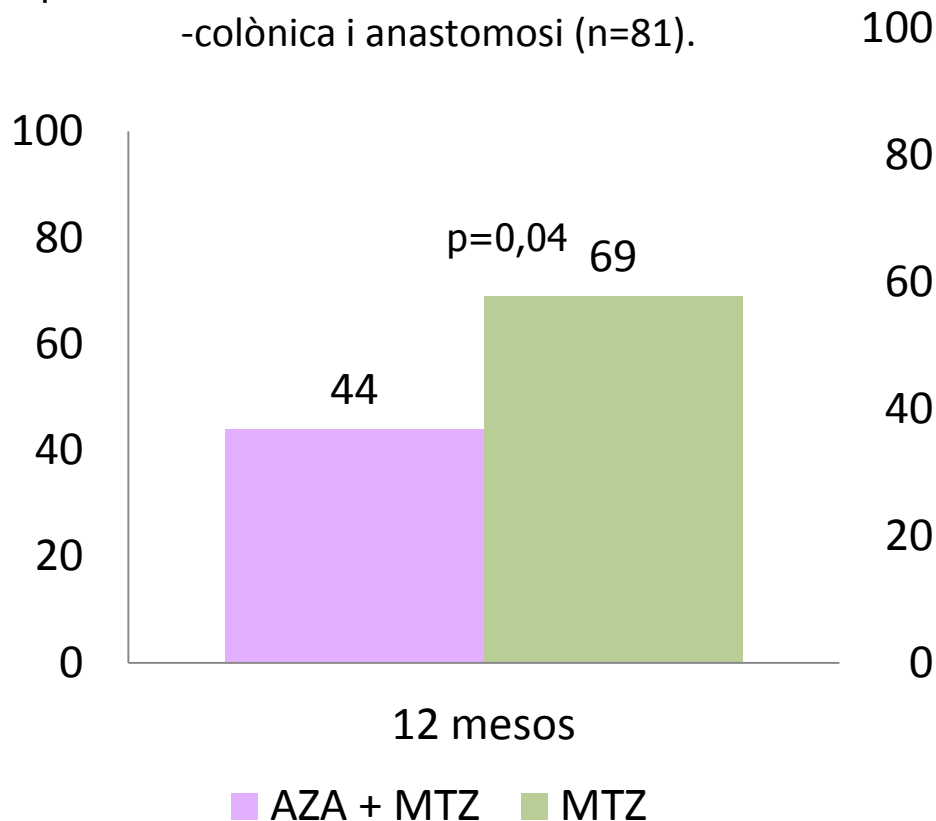


Tractament amb AZA per la prevenció de la RPQ a la MC

Estudi	Tipus de estudi	Número	Fàrmac	Seguiment	RE (%)	RC (%)
Ardizzone 2004	RCT	142	AZA (2 mg/kg/d) vs Mesalazine	2	53.5	8
Hanauer 2005	RCT	131	6-MP (50 mg/d) vs PBO	2	43	50
D'Haens 2008	RCT	81	AZA + MTZ vs MTZ	1	43.7	ND
Mañosa 2013	RCT	50	AZA + MTZ vs AZA + PBO	1	30	4

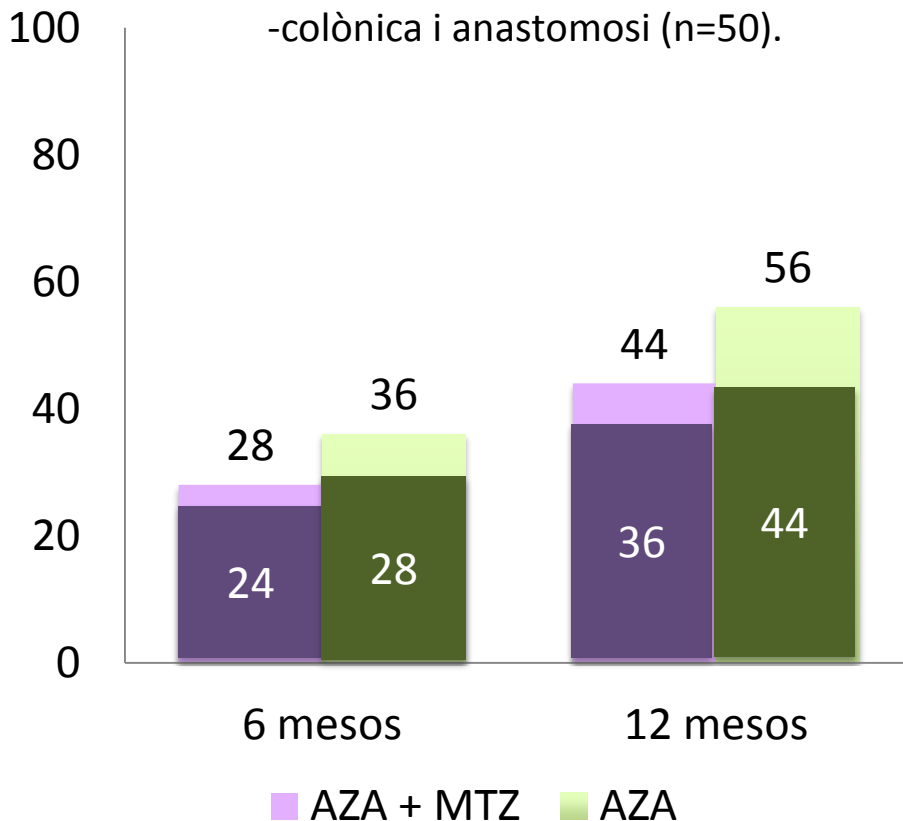
Prevenió de recurrència: MTZ i tiopurines

Estudi clínic controlat i randomitzat a doble cec en pacients amb MC "d'alt risc" amb resecció ileo-colònica i anastomosi (n=81).



D'Haens G, et al. Gastroenterology 2008

Estudi clínic controlat i randomitzat a doble cec en pacients amb MC amb resecció ileo-colònica i anastomosi (n=50).

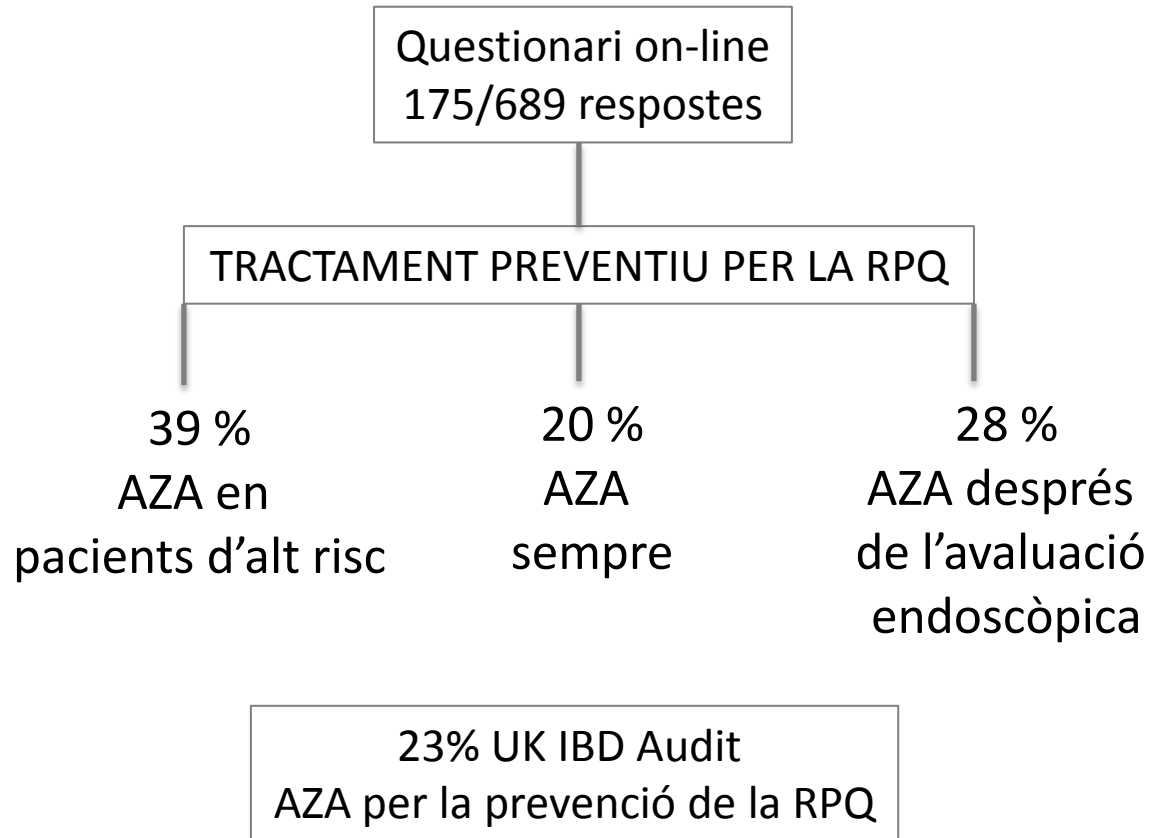


Mañosa, et al. Inflamm Bowel Dis 2013

Assajos clínics en marxa sobre RPQ

The effect of Vitamin D3 to maintain surgical remission in Postoperative CD	Vitamin D	Placebo
The Efficacy of NET in fill of the treatment blank period of the postoperative maintain remission medication for CD	AZA+ NET	AZA
Adalimumab for the management of postoperative CD (*)	ADA	6MP
Efficacy of study of T2 vs AZA to maintain Clinical and endoscopic remission in postoperative CD	T2	AZA
Cimzia vs Mesalamine for Crohn's recurrence	Cimzia	5-ASA
APPRECIA	ADA + MTZ	AZA +MTZ

Tractament amb AZA per la prevenció de la RPQ a la MC



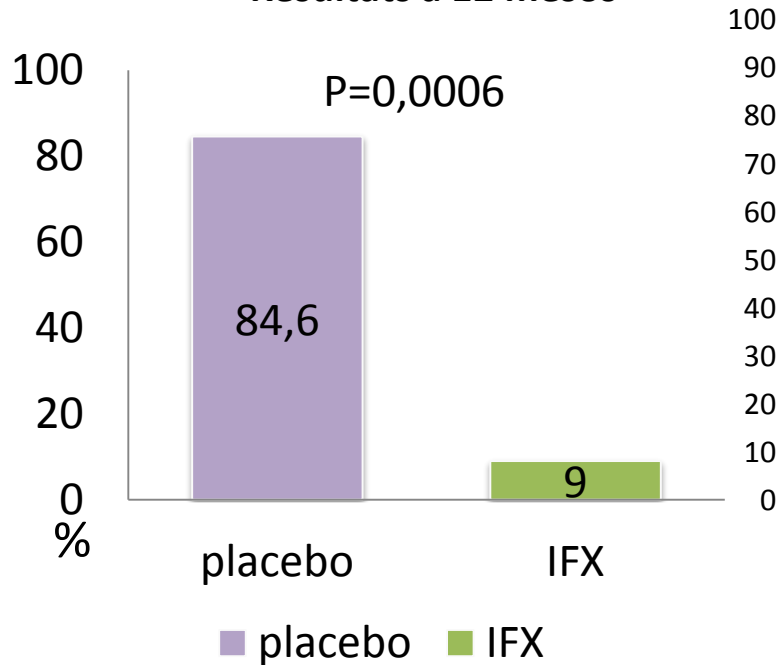
Tractament amb Anti-TNF per la prevenció de RPQ a la MC

Estudi	Fàrmac	Tipus de estudi	Número	Control	Seguiment	RE (%)	RC (%)
Sorrentino 2007	IFX*	Prospective open label	7 vs 16	5-ASA	2	0 vs 75	0 vs 30
Sakuraba 2012	IFX	Prospective open label	11	NA	2	NA	40
Yoshida 2012	IFX*	Prospective open label	15 vs 16	5-ASA and NET	1	21 vs 81	0 vs 41
Papamicha el 2012	ADA	Propsective open label	8	NA	2	25	12
Aguas 2012	ADA	Observational	29	NA	1	21	14
Savarino 2012	ADA	Case series	6	NA	3	0	0

Prevençió de recurrència: Anti-TNF

Estudi doble-cec per a prevençió de RPQ comparant IFX (durant 1 any) a placebo en pacients amb MC ileal ileocòlica sotmesos a ressecció amb anastomosi (n=24).

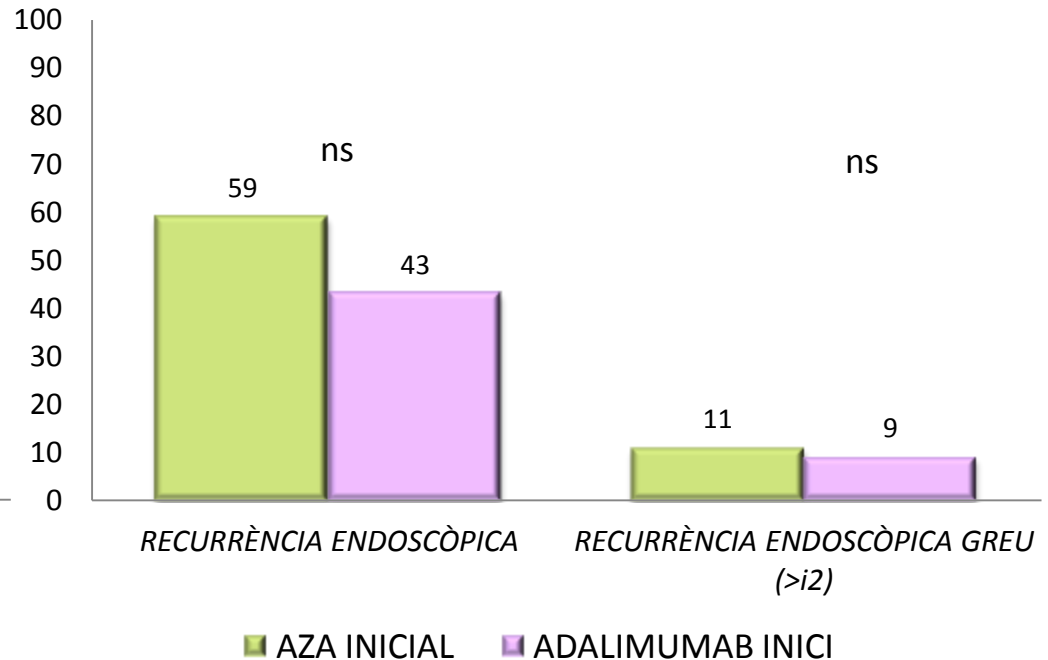
Resultats a 12 mesos



Regueiro M, et al. *Gastroenterology* 2009

Estudi POCER

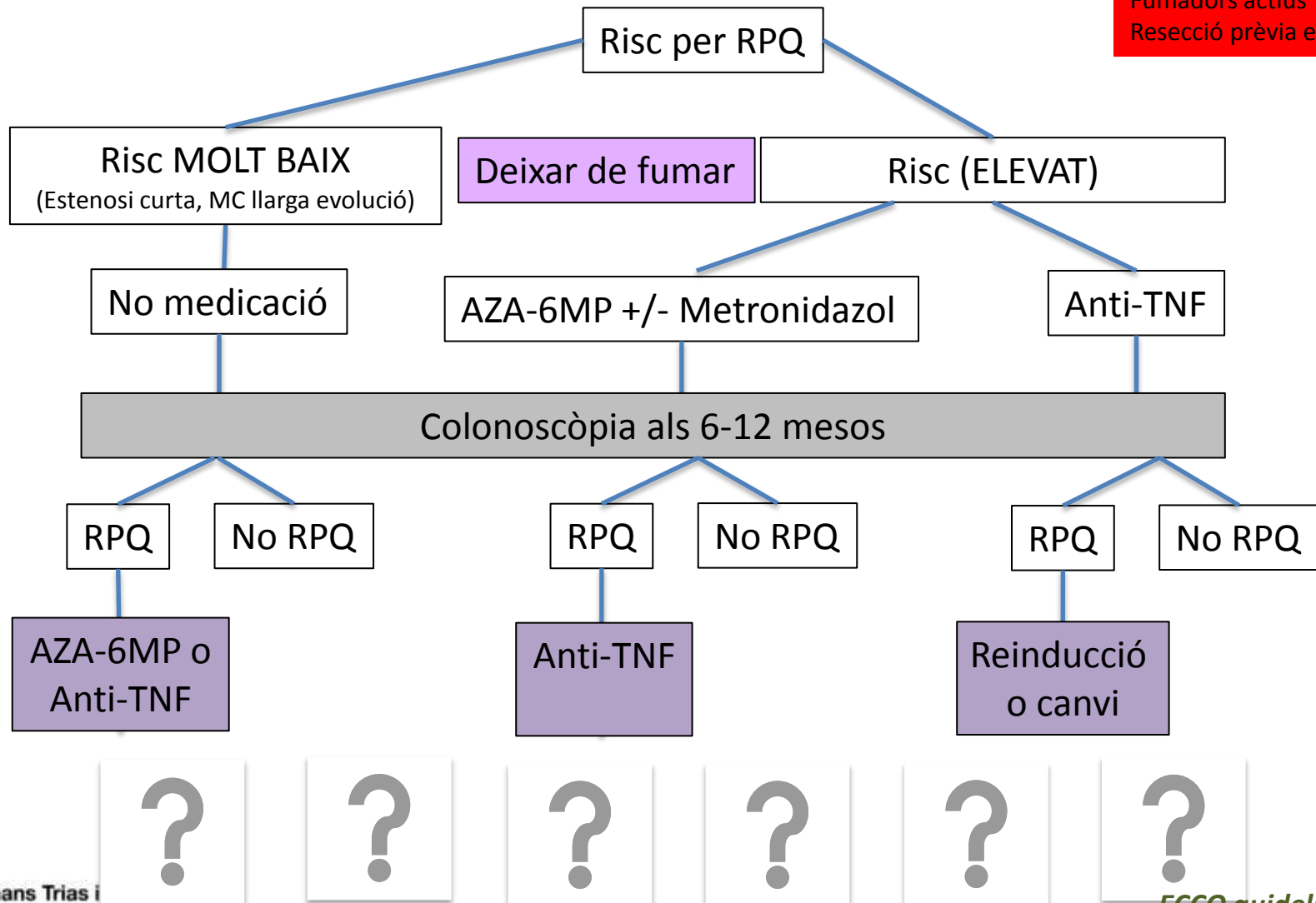
Resultats a 18 mesos



De Cruz, et al. *Lancet* 2014

Algoritme prevenció de la recurrència post-quirúrgica a la MC

Factors de risc
Fumadors actius
Resecció prèvia extensa

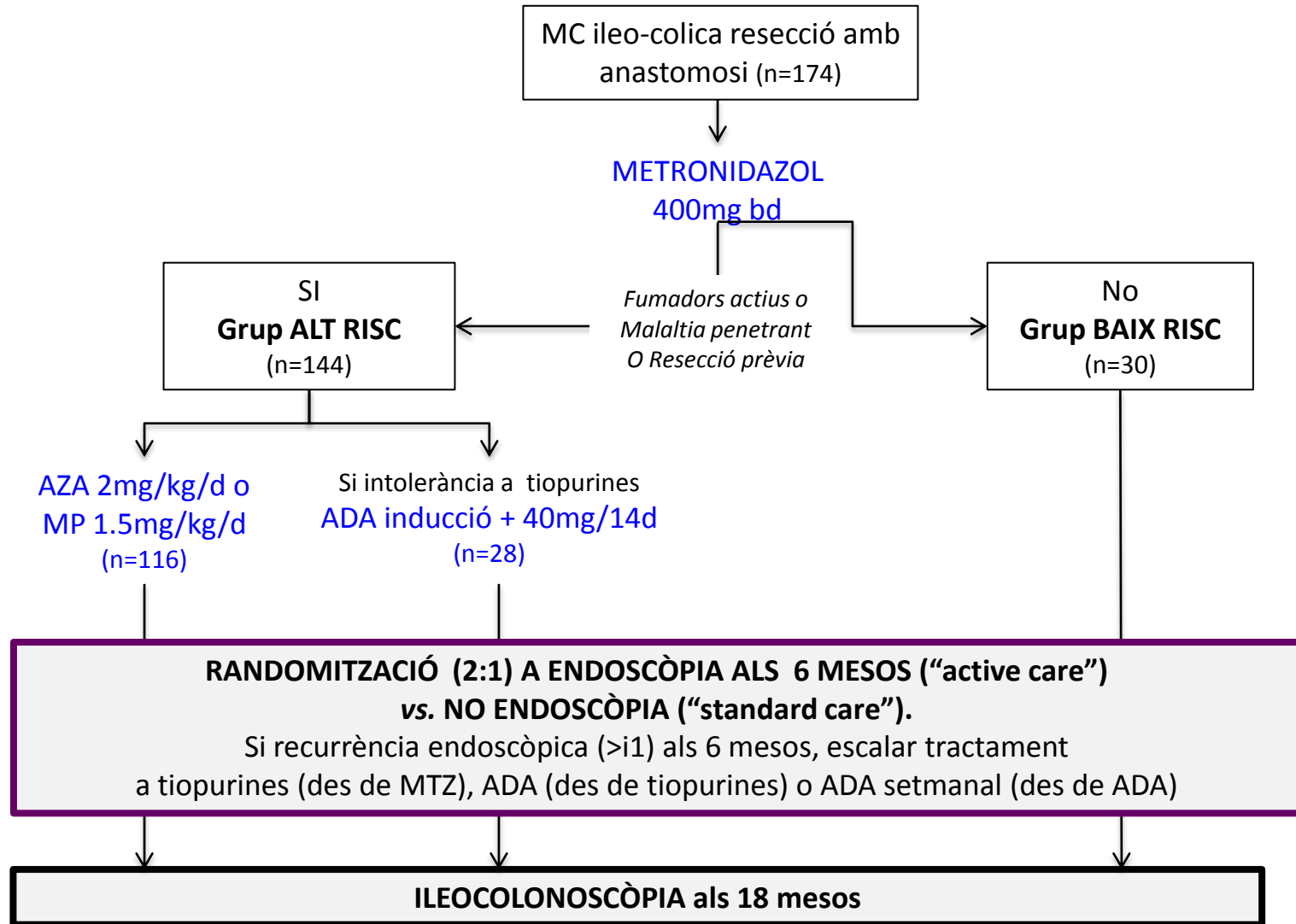


Monitorització:

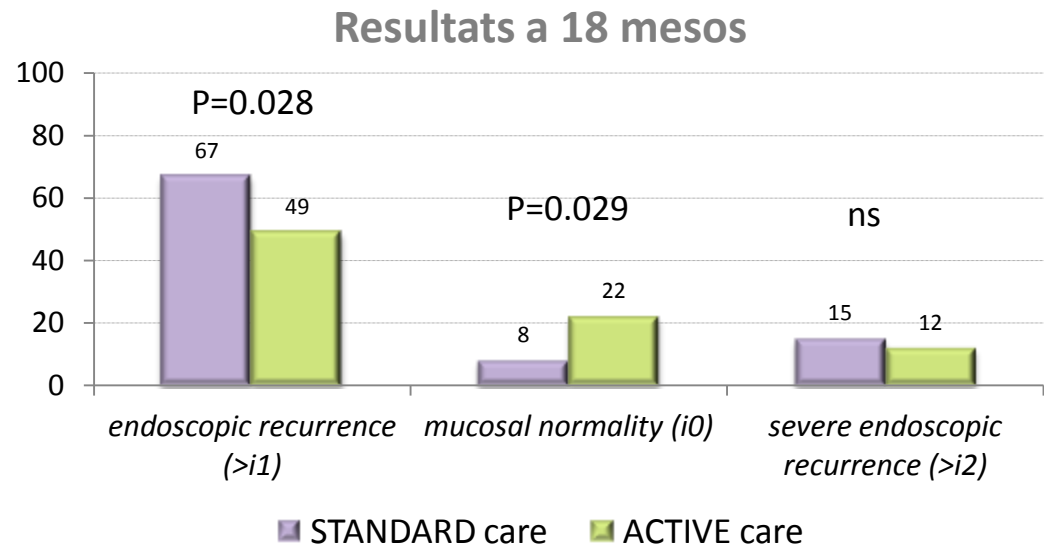
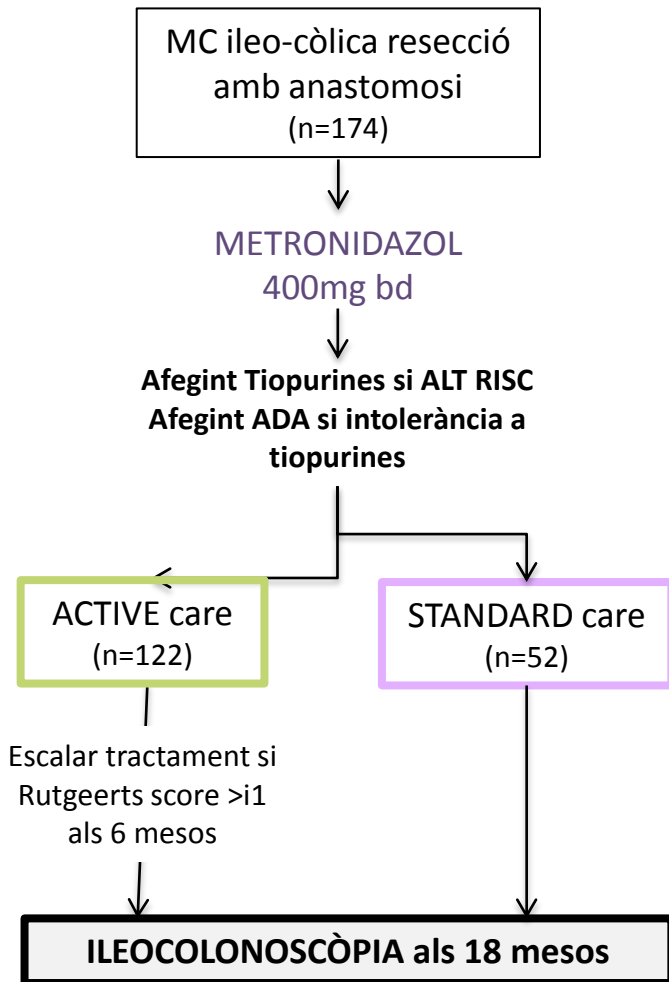
Quan fer la primera endoscòpia de control?

I posteriorment, quan fer els controls?

Estratègies per prevenir RPQ. Estudi POCER

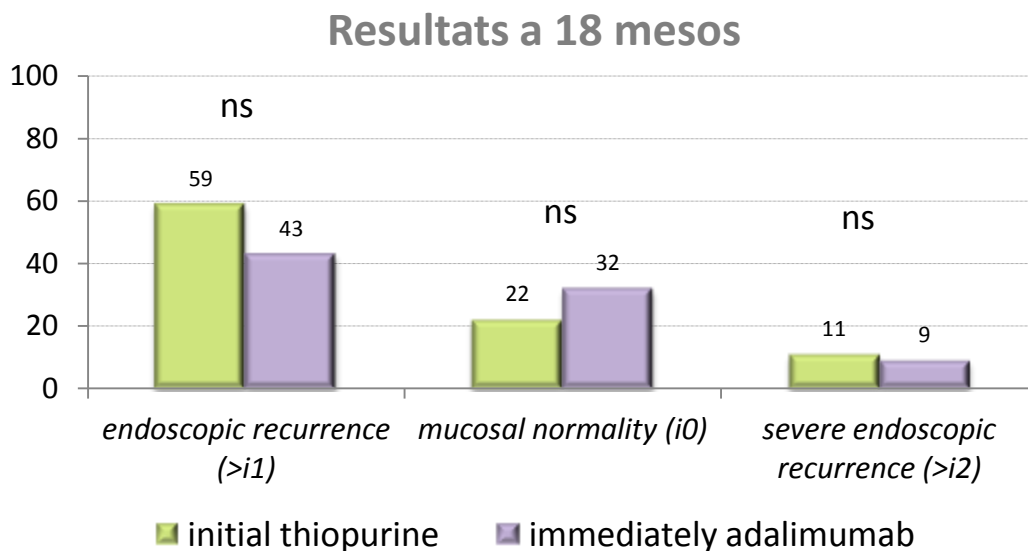
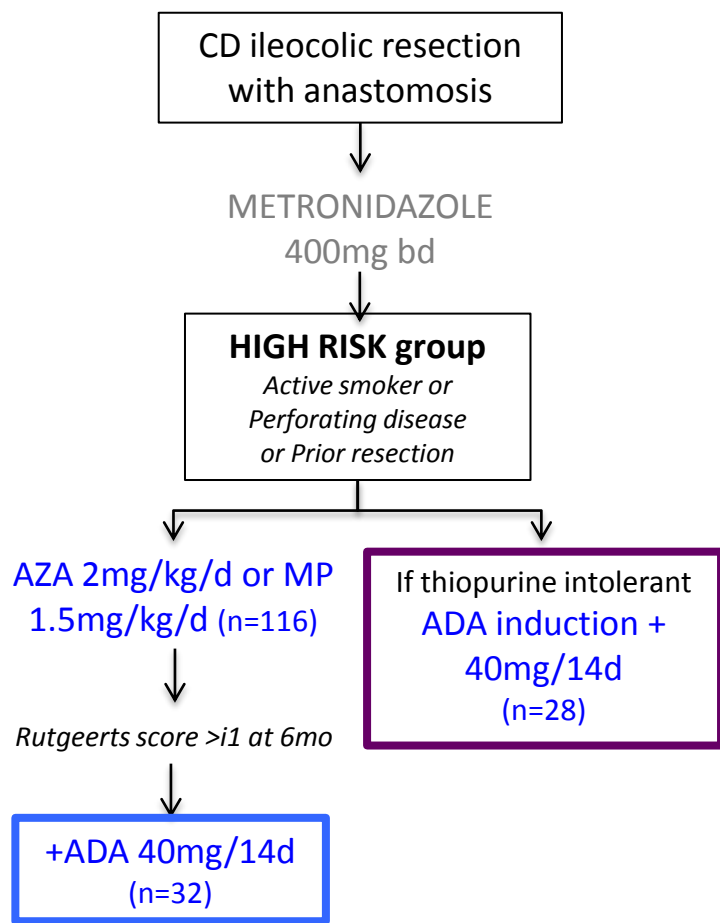


Estratègies per prevenir RPQ. “Active care” vs. “Standard care”



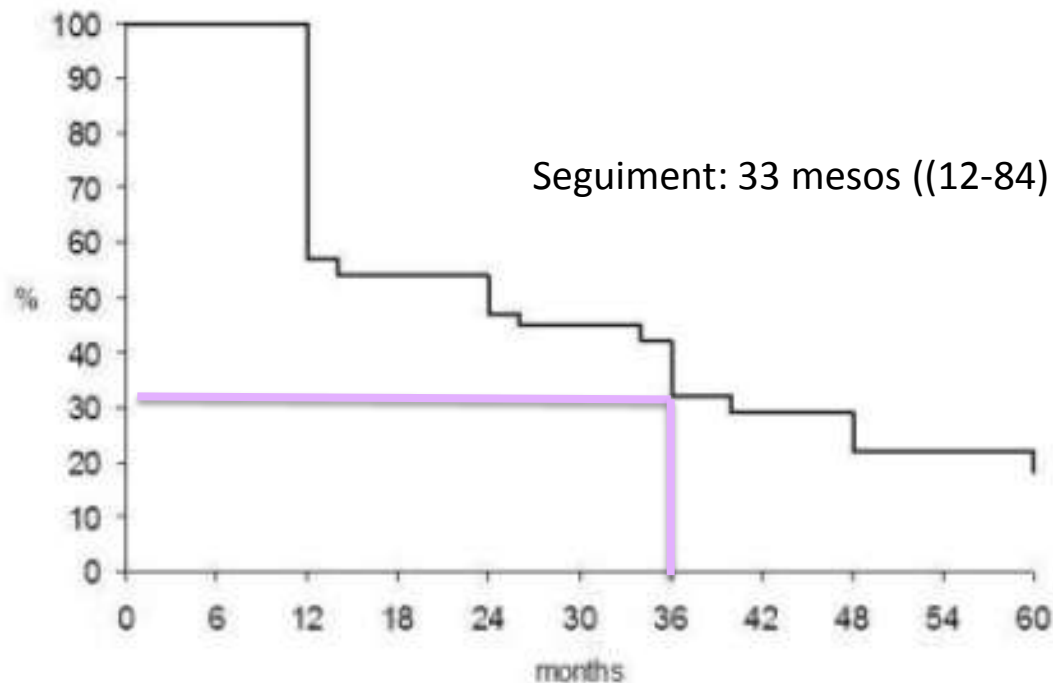
Estratègia: Prevenir RPQ vs tractar quan apareix RE

Tiopurines vs. antiTNF en pacients d'alt risc



Història de RPQ a la MC sota tiopurines

Estudi prospectiu sobre seguiment a llarg plaç de la prevenció de la RPQ en pacients amb MC ileal o ileo-còlica amb resecció intestinal anastomosis amb AZA (n=56).

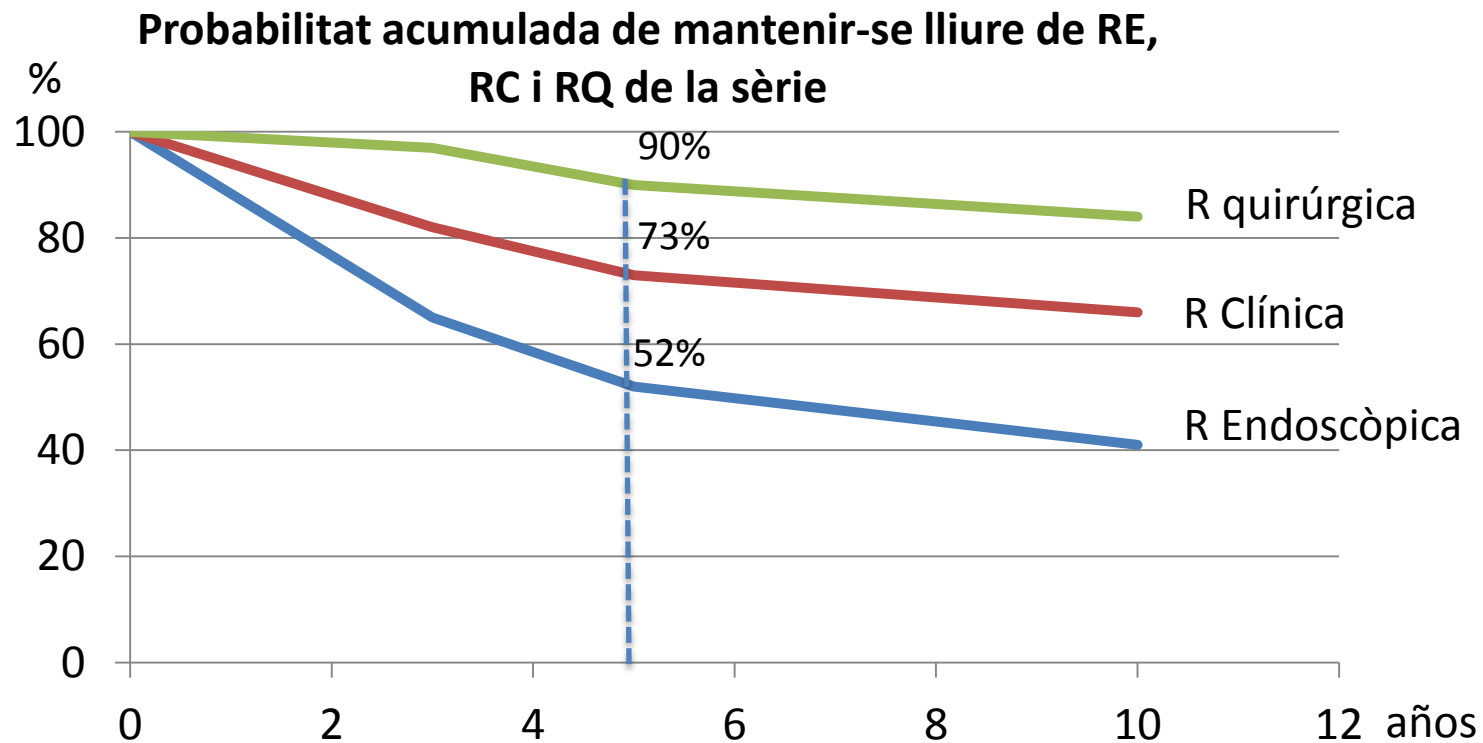


No. at risk 53 53 52 23 22 17 15 9 8 5 4

FIGURE 2. Cumulative probability to remain free of endoscopic recurrence (>I1) in the whole series (n = 53).

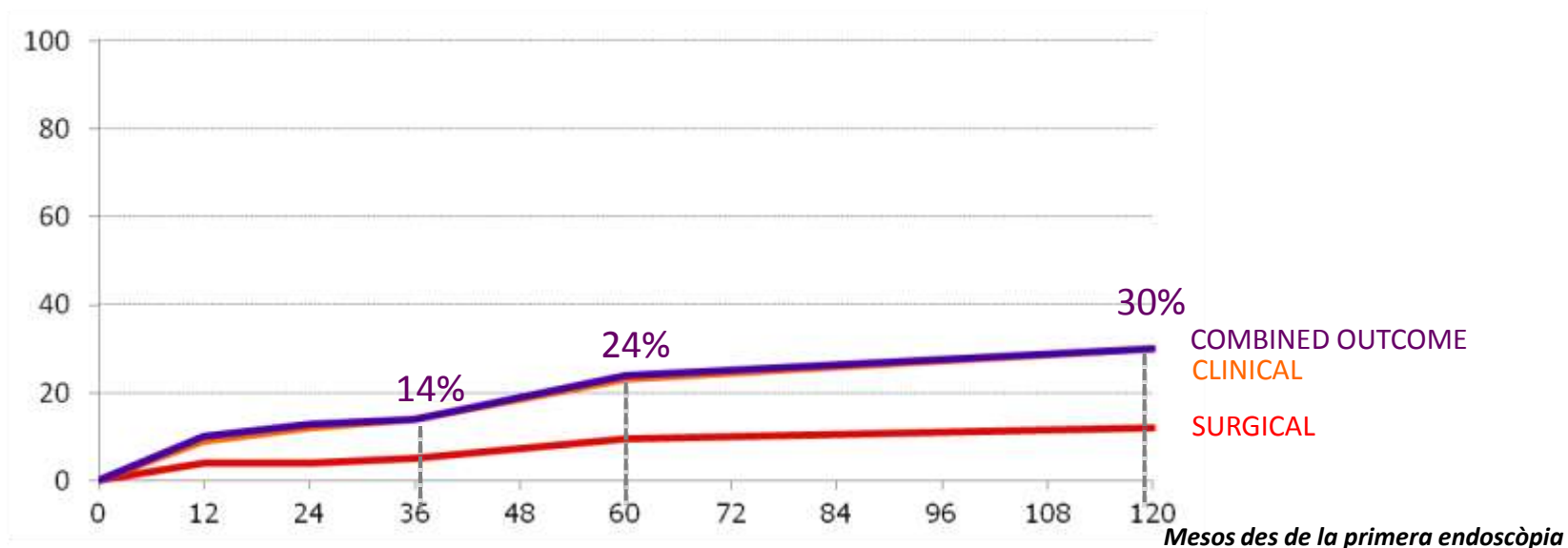
Història natural a llarg plaç de la RPQ en pacients sota tractament preventiu amb AZA.

Estudi prospectiu de seguiment de pacients amb MC i resecció amb Anastomosi sota trx amb AZA en el primer mes després de cirurgia des de 1998 i amb un seguiment mínim de 3 anys (n=187)



Evolució a llarg plaç dels pacients sense “RPQ precoç”

Probabilitat acumulada de RQ, RC i variable combinada en pacients sense RE (i0 o i1) en la primera ileocolonoscòpia (n=110)

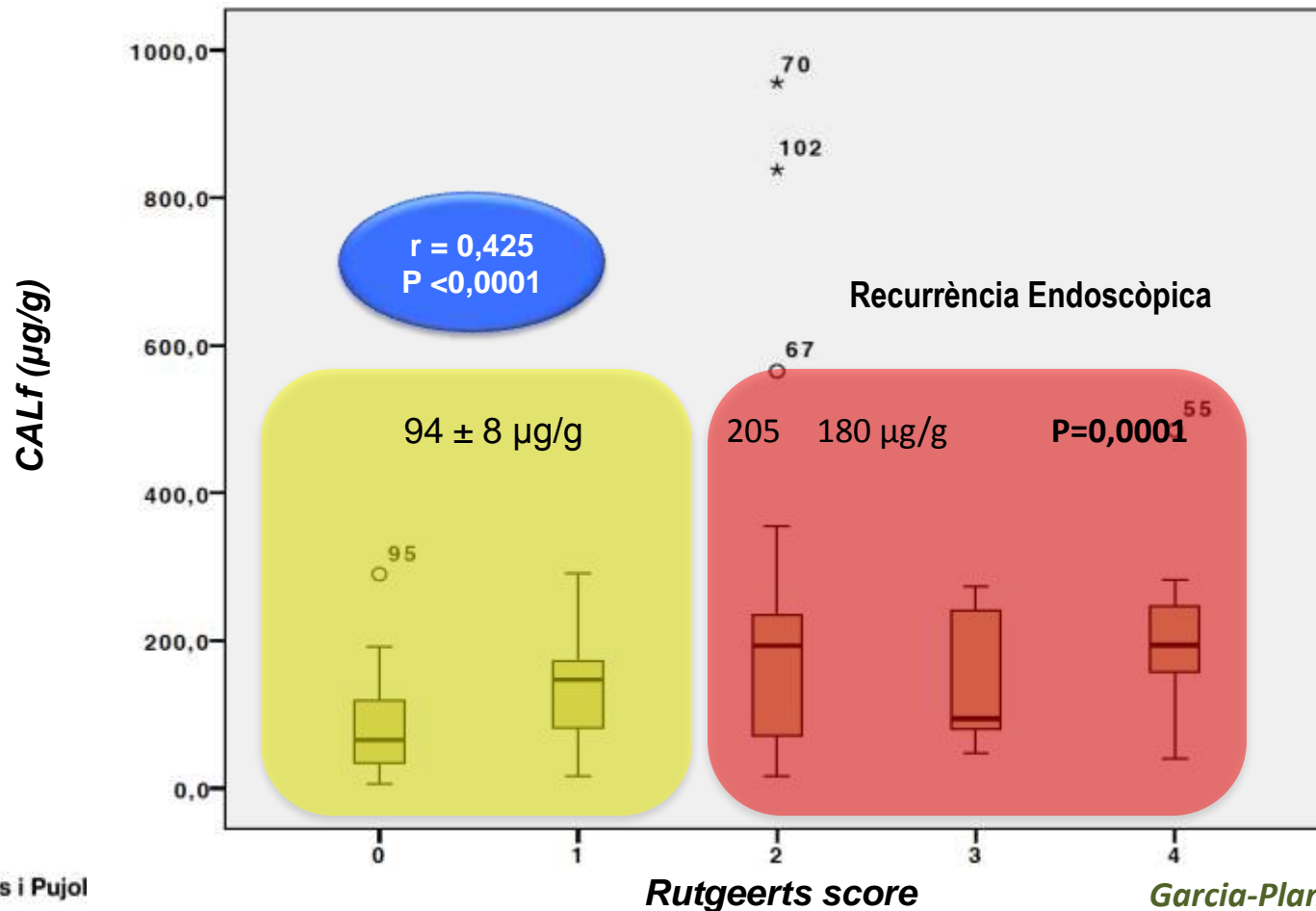


Monitoritzar la RE mitjançant Calprotectina Fecal

Estudi prospectiu observacional transversal (n=119)

Pacients amb MC amb resecció intestinal i anastomosi ileo-còlica en remissió clínica

Correlació de la Calprotectina fecal i RE

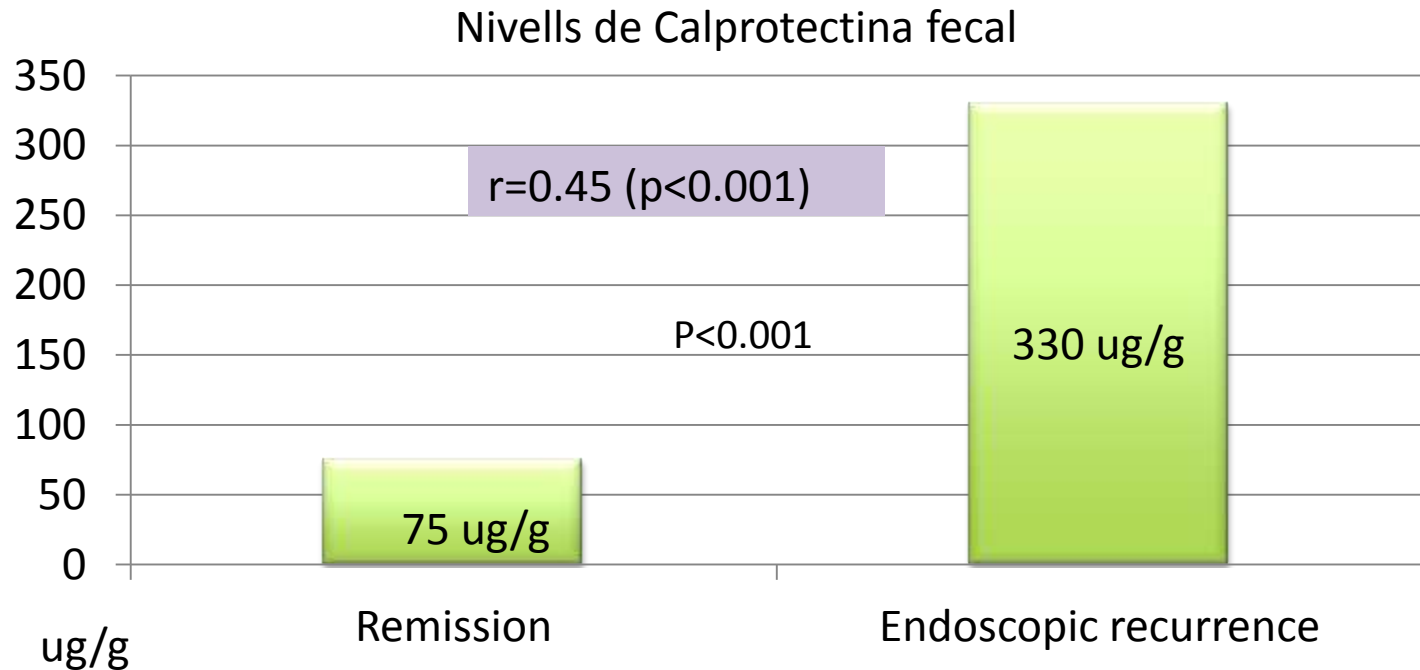


Monitoritzar la RE mitjançant Calprotectina Fecal

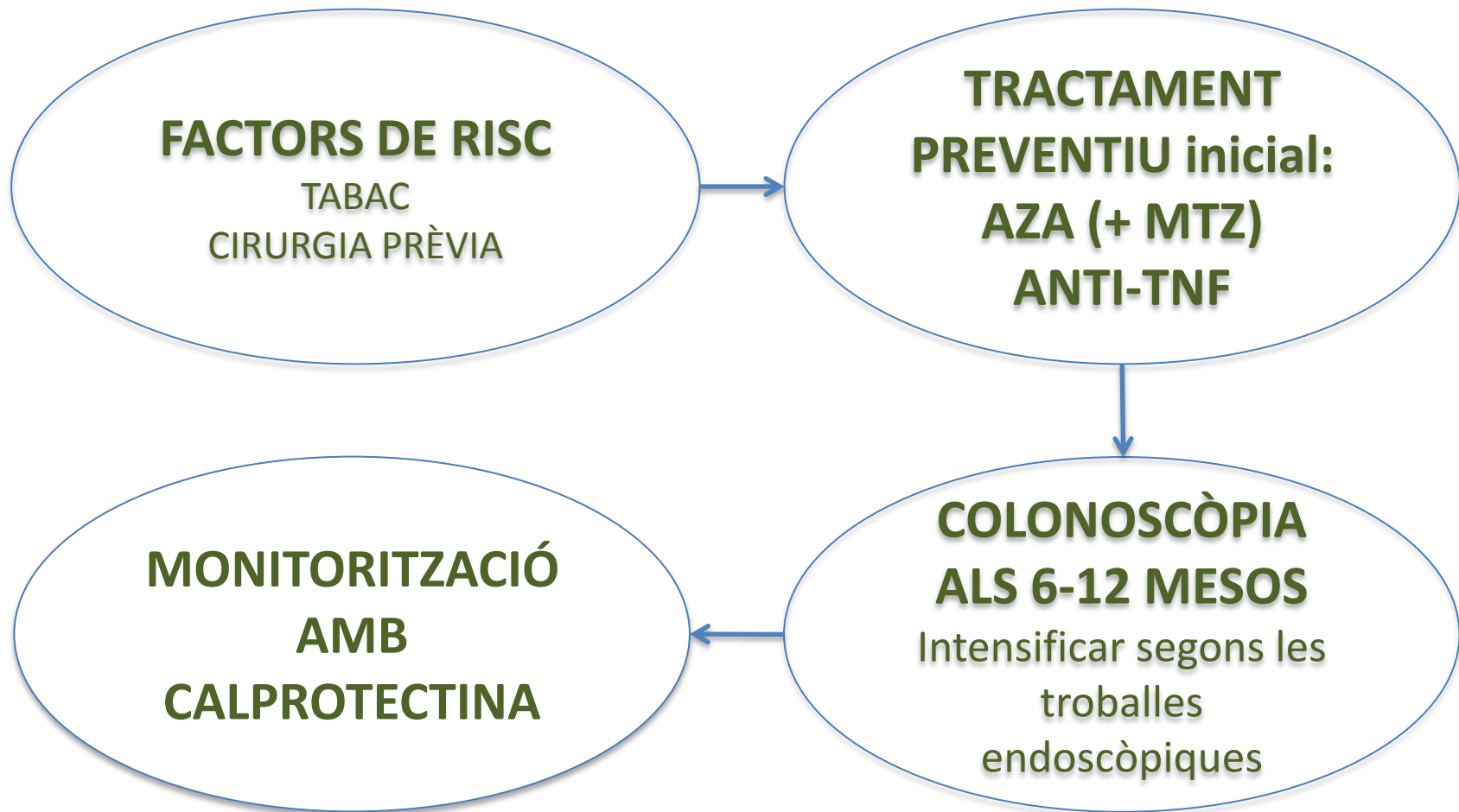
Estudi POCER

Calprotectina fecal(CF) preoperati, als **6**, **12** i **18** mesos

Correlació entre CF i RE (318 mostres de femta de 136 pacients)



FC >100 ug/g (Sen 0.89/Spe 0.59/VPN 91%/AUC 0.77)



MOLTES GRÀCIES!