

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
Facultad de Medicina y Odontología

JULIO 2016



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE
INTRAVENOSO EN LA VALORACIÓN DE LA
RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE LA
ENFERMEDAD DE CROHN.**

Presentada por:

MARÍA JESÚS MARTÍNEZ PÉREZ

Licenciada en Medicina y Cirugía
Especialista en Radiodiagnóstico

Programa de Doctorado 3139 Medicina

Dirigida por:

Eduardo Moreno Osset

Jose María Paredes Arquiola

Tomás Ripollés González



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia

Programa de Doctorado 3139 Medicina R.D. 99/2011

Año: 2016

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE
INTRAVENOSO EN LA VALORACIÓN DE LA
RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE LA
ENFERMEDAD DE CROHN.**

Autor: **María Jesús Martínez Pérez**

Dirigida por:

Eduardo Moreno Osset

Jose María Paredes Arquiola

Tomás Ripollés González

D. **EDUARDO MORENO OSSET**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe de Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia; D. **JOSE MARÍA PAREDES ARQUIOLA**, Facultativo especialista de área del Departamento de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Doctor Peset y D. **TOMÁS RIPOLLÉS GONZÁLEZ**, Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, **CERTIFICAN:**

Que la presente tesis doctoral titulada **Utilidad de la ecografía con contraste intravenoso en la valoración de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn**, presentada por la licenciada en Medicina y Cirugía **MARÍA JESÚS MARTÍNEZ PÉREZ** para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, está finalizada y lista para ser presentada y juzgada por el tribunal correspondiente:

Y para que así conste, firma la presente en **Valencia a**

Fdo.: Dr. D.
Eduardo
Moreno Osset.

Fdo.: Dr. Jose
María Paredes
Arquiola

Fdo.: Dr. D.
Tomás Ripollés
González

**A Natalia
A Tomás
A Emma**

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que quiero expresar mi agradecimiento por su colaboración y apoyos prestados de forma desinteresada en la elaboración de esta tesis.

En primer lugar, al Dr. Eduardo Moreno, por el que siento una profunda admiración, tanto por sus cualidades profesionales como humanas. Su impulso y ánimo han sido decisivos para iniciar y desarrollar este proyecto. Gracias a su continuo estímulo y colaboración he podido concluirla.

El Dr. Paredes ha sido una inestimable fuente científica y moral. Su enorme capacidad profesional y su entusiasmo por la enfermedad inflamatoria intestinal me han contagiado desde el comienzo. Su disponibilidad y asesoramiento en la parte clínica y en las dudas que me iban surgiendo has sido claves para llevar a cabo este proyecto.

A la unidad de gastroenterología del hospital Doctor Peset y a la sección de abdomen del servicio de Radiodiagnóstico. Son todos ellos grandes profesionales y mejores compañeros.

A los Dres. Tenías y Bautista por su colaboración desinteresada en la parte estadística.

Debo agradecer a mi madre, por trasmitirme su cariño y tesón y liberarme de otras obligaciones. A mi hermana, mi cuñado y mi sobrina Laura, por estar ahí y apoyarme en los momentos de crisis.

Y como no a mi queridísima hija, por su enorme animosidad y su cariño, que ha sido una de mis principales fuentes de apoyo durante la elaboración de esta tesis y de la que he recibido un estímulo constante y permanente.

Y sobre todo quiero agradecer, al primero en que me inició en esta especialidad de la ecografía intestinal. Los que hemos tenido la suerte de formarnos con él sabemos que tenemos a un gran profesional, que ha sido pionero e impulsor de la técnica de la ecografía en la enfermedad en inflamatoria intestinal y al que considero mi referente desde mis inicios en esta especialidad. Además de trabajar con él a diario, lo que supone un estímulo constante, tengo la suerte de compartir mi vida más allá del trabajo, que pese a lo complejo que podría ser, a su lado todo es sencillo y me siento muy agradecida por poder compartir todo ello con él y tenerle a mi lado.

ÍNDICE	1
LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	7
LISTADO DE FIGURAS.....	11
LISTADO DE TABLAS.....	15
I. INTRODUCCION	21
1. La cirugía en la enfermedad de Crohn	23
2. Definición de recurrencia postquirúrgica	26
3. Historia natural de la recurrencia postquirúrgica	28
4. Factores de riesgo para la recurrencia postquirúrgica	30
5. Prevención de la recurrencia postquirúrgica	32
6. Evaluación de la recurrencia postquirúrgica	35
6.1. Marcadores clínicos.....	35
6.2. Biomarcadores.....	38
6.3. Endoscopia.....	40
6.4. Cápsula endoscópica.....	43
6.5. Gammagrafía con leucocitos marcados.....	44
6.6. Estudios radiológicos baritados.....	45
6.7. Estudios de imagen seccionales.....	46
6.7.1. Generalidades técnicas en la patología intestinal.....	47
6.7.1.1. Ecografía.....	48
6.7.1.2. Tomografía computarizada.....	48
6.7.1.3. Resonancia Magnética.....	49
6.7.2. Ventajas y limitaciones.....	50
6.7.3. Técnicas seccionales en la valoración de la recurrencia postquirúrgica.....	52

6.7.3.1. Hallazgos radiológicos indicativos de recurrencia postquirúrgica.....	52
6.7.3.2. Análisis de los estudios publicados de tomografía computarizada en la recurrencia postquirúrgica.....	55
6.7.3.3. Análisis de los estudios publicados de resonancia magnética en la recurrencia postquirúrgica.....	58
7. Ecografía en la valoración de la recurrencia postquirúrgica.....	60
7.1. Generalidades de la ecografía en la enfermedad inflamatoria intestinal	60
7.2. Técnica de la ecografía intestinal	61
7.2.1. Ecografía en modo B	62
7.2.2. Ecografía Doppler color	64
7.2.3. Ecografía con contraste intravenoso	65
7.3. Hallazgos ecográficos en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	71
7.4. Hallazgos ecográficos en la recurrencia postquirúrgica....	77
7.5. Análisis de los estudios publicados de ecografía en la recurrencia postquirúrgica.....	82
8. Estimación de la gravedad de la recurrencia con las técnicas de imagen seccionales.....	87
8.1. Estimación de la gravedad de recurrencia con resonancia magnética.....	89
8.2. Estimación de la gravedad de recurrencia con tomografía computarizada.....	91
8.3. Estimación de la gravedad de recurrencia con ecografía.....	92

9. Aspectos principales del estado actual de la recurrencia postquirúrgica en la EC que justifican la realización del estudio.....	96
II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	99
1. HIPOTESIS	101
2. OBJETIVOS	103
III. MATERIAL Y METODO	105
1. Diseño del estudio	107
1.1. Selección de paciente	107
1.2. Criterios de inclusión y exclusión	107
1.2.1.Criterios de inclusión	107
1.2.2.Criterios de exclusión.....	108
1.3 . Grupo de estudio.....	108
2. Método de recogida de datos y variables analizadas.....	109
2.1. Variables demográficas y otros antecedentes.....	109
2.2. Variables clínico-biológicas.....	109
2.3. Variables ecográficas.....	110
2.3.1.Variables ecográficas en la ecografía en modo B y Doppler color.....	110
2.3.2.Variables recogidas en la ecografía con contraste intravenoso.....	112
2.3.3.Parámetros de recurrencia en ecografía.....	113
2.4. Variables endoscópicas.....	113
3. Procedimiento de ecografía abdominal.....	114
3.1. Preparación y condiciones generales.....	114

3.2. Técnica de ecografía nodo B y ecografía Doppler color	115
3.3. Técnica de ecografía con contraste intravenoso	115
4. Procedimiento de la endoscopia digestiva baja	116
5. Análisis estadístico	117

IV. RESULTADOS	121
1. Datos demográficos y relacionados con enfermedad y cirugía	123
2. Ileocolonoscopia	126
2.1. Colonoscopia incompleta.....	126
2.2. Colonoscopia.....	127
3. Datos demográficos y quirúrgicos en relación con recurrencia endoscópica	129
4. Datos clínico-analíticos y diagnóstico de recurrencia endoscópica	132
5. Ecografía en el diagnóstico de recurrencia endoscópica	133
5.1. Grosor de la pared y diagnóstico de recurrencia endoscópica.....	134
5.2. Ecografía Doppler color y diagnóstico de recurrencia endoscópica.....	138
5.3. Ecografía con contraste ecográfico y diagnóstico de recurrencia endoscópica.....	138
5.4. Análisis comparativo de parámetros ecográficos para el diagnóstico de recurrencia.....	143
5.5. Presencia de complicaciones transmurales/estenosis y diagnóstico de recurrencia endoscópica.....	146

5.6. Signos ecográficos combinados y diagnóstico de recurrencia endoscópica	146
6. Ecografía y gravedad de la recurrencia.....	157
6.1. Grosor de la pared y gravedad endoscópica.....	160
6.2. Ecografía Doppler color y gravedad endoscópica.....	163
6.3. Ecografía con contraste y gravedad endoscópica.....	164
6.4. Análisis comparativo de parámetros ecográficos para el diagnóstico de gravedad.....	166
6.5. Presencia de complicaciones y gravedad endoscópica...	169
6.6. Combinación de signos ecográficos para establecer la gravedad de la recurrencia.....	169
6.7. Escala ecográfica de gravedad por puntuación.....	173
6.8. Análisis comparativo de los resultados de los métodos ecográficos de valoración de la gravedad de la recurrencia..	178
7. Valoración ecográfica de las estenosis endoscópicas.....	183
7.1. Estenosis endoscópicas.....	183
7.2. Estenosis endoscópicas y hallazgos ecográficos.....	184
V. DISCUSIÓN.....	187
1. Consideraciones respecto al motivo y diseño del estudio.....	190
2. Consideraciones relacionadas con material y métodos.....	194
3. Consideraciones relacionadas con los resultados...201	
3.1. Análisis de los factores demográficos o clínico-analíticos en el diagnóstico de recurrencia	204

3.2. Análisis de la capacidad de la ecografía para diagnosticar recurrencia.....	207
3.3. Análisis de de la capacidad de la ecografía para determinar la gravedad de la recurrencia.....	218
3.4. Análisis del papel de la ecografía en las estenosis endoscópicas.....	227
4. Utilidad práctica de la ecografía con contraste en la valoración de la recurrencia postquirúrgica de la EC y la gravedad de la misma.....	229
5. Limitaciones del estudio.....	230
VI. CONCLUSIONES.....	235
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	239

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

5-ASA: 5-aminosalicilatos

°C: Grado Celsius

ABC: Área bajo la curva

Anti-TNF: Medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral

ATB: Antibióticos imidazólicos

BIO: Biológicos (Infliximab, Adalimumab)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CE: Contraste ecográfico

ClNa: Cloruro sódico

cm: centímetro

CO: Colonoscopia óptica

CPP: Cociente de probabilidad positiva

CPN: Cociente de probabilidad negativa

CV: Colonoscopia virtual

DT: Desviación Típica

E: Especificidad

EC: Enfermedad de Crohn

ECO: Ecografía

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization

EFSUM: European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Ex: Exactitud

Hcto: Hematocrito

Hz: Hertz o Hercio

Íleon NT: Íleon neoterminal

IM: Índice Mecánico

INM: Inmunomoduladores

iv: Intravenoso

k: Índice kappa de Cohen

MC: Metilcelulosa

mg/l: miligramos/litro

MHz: Megahertz

ml: mililitro

mm: milímetro

mSv: milisievert

μm: micrómetro

nº: Número

NT: Neoterminal

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C reactiva

PEG: Polietilenglicol

ROC: Receiver Operating Characteristic

S: Sensibilidad

SD: Desviación estándar

RM: Resonancia Magnética

RM-enterocclisis: Enterocclisis mediante Resonancia Magnética

RM-enterografía: Enterografía mediante Resonancia Magnética

ROI: Region Of Interest

RR: Riesgo Relativo

SICUS: Small Intestine Contrast Ultrasonography

TC: Tomografía Computarizada

TC-enterografía: Enterografía con Tomografía Computarizada

TC-enteroclinis: Enteroclinis con Tomografía Computarizada

TI: Tránsito intestinal

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

VPN: Valor Predictivo negativo

VPP: Valor Predictivo positivo

ua: Unidades arbitrarias

UH: Unidades Hounsfield

US: Ultrasonografía

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Endoscopia. Úlcera en la anastomosis
- Figura 2. Estudio de TC con recurrencia en anastomosis.
- Figura 3. Estudio de RM con recurrencia ileocolónica.
- Figura 4. Imagen ecográfica de engrosamiento de pared de íleon neoterminal.
- Figura 5. Escala de grados Doppler color.
- Figura 6. Modo de preparación del contraste ecográfico.
- Figura 7. Secuencia del realce en un tramo de segmento de asa intestinal tras la inyección del contraste ecográfico.
- Figura 8. Ecografía con contraste iv. en segmento de colon descendente de paciente con EC.
- Figura 9. E Imagen ecográfica de engrosamiento parietal intestinal por EII.
- Figura 10. Imagen ecográfica de fisura en la pared intestinal.
- Figura 11. Ecografía de fístula por EC.
- Figura 12. Ecografía de EC complicada con absceso.
- Figura 13. Ecografía Doppler color y con contraste ecográfico en paciente con EC.
- Figura 14. Ecografía de recurrencia postquirúrgica con engrosamiento de pared.
- Figura 15. Ecografía con estenosis en la recurrencia.
- Figura 16. Ecografía en modo B, Doppler color y con contraste del mismo segmento de íleon neoterminal con recurrencia.
- Figura 17. Ecografía con engrosamiento de la pared por recurrencia.

- Figura 18. Causa de las indicaciones de cirugía en los 108 pacientes incluidos en el estudio
- Figura 19. Tratamiento recibido previamente a la colonoscopia como profilaxis de la recurrencia postquirúrgica por los 108 pacientes incluidos en el estudio
- Figura 20. Clasificación de los 108 pacientes incluidos en el estudio por grados de gravedad de Rutgeerts.
- Figura 21. Representación gráfica del porcentaje de los diferentes grupos de gravedad endoscópica entre los 108 pacientes incluidos en el estudio
- Figura 22. Distribución de los casos según el tipo de anastomosis (latero-lateral [L-L], término-lateral [T-L] o término-terminal [T-T]), y su correlación con recurrencia.
- Figura 23. Distribución de los casos según la indicación de cirugía y su relación con la presencia/ausencia de recurrencia.
- Figura 24. Curvas ROC para el valor diagnóstico de recurrencia del grosor parietal.
- Figura 25. Mujer de 74 años intervenida de EC, con recurrencia ecográfica (A-D) y endoscópica (E).
- Figura 26. Curvas ROC: Realce absoluto (A) y realce porcentual (B) en relación con recurrencia endoscópica
- Figura 27. Mujer de 20 años con resección ileocecal un año antes, falso positivo ecográfico de recurrencia. Estudio de ecografía A y B.
- Figura 28. Representación gráfica de la combinación de signos ecográficos de recurrencia (grosor parietal ≥ 3 mm o presencia de Doppler color o realce absoluto ≥ 40 unidades arbitrarias o

- realce porcentual $\geq 46\%$ o complicaciones) y su relación con los diferentes grados endoscópicos de gravedad de Rutgeerts.
- Figura 29. Varón de 38 años con resección ileocecal, imagen de ecografía A y endoscopia B.
 - Figura 30. Curva ROC: Precisión diagnóstica de la combinación de signos ecográficos (grosor ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$) para la detección de recurrencia endoscópica.
 - Figura 31. Varón de 35 años con resección ileocolónica hace 8 años.
 - Figura 32. Representación de los diagramas de caja del grosor parietal (A), del realce absoluto (B) y del realce porcentual (C) en cada grado endoscópico de Rutgeerts.
 - Figura 33. Curva ROC: Precisión diagnóstica del grosor de pared intestinal en la detección de las formas graves de recurrencia endoscópica
 - Figura 34. Curva ROC: Precisión diagnóstica del realce absoluto (A) y del realce porcentual (B) para la detección de las formas graves de recurrencia endoscópica.
 - Figura 35. Falso positivo ecográfico de diagnóstico de recurrencia grave.
 - Figura 36. Distribución del número de casos con la puntuación (0,1,2) asignada a cada uno de los tres parámetros ecográficos (grosor, Doppler color y realce porcentual) que componen la escala de gravedad, en los 108 casos incluidos en la serie.
 - Figura 37. Representación de la concordancia entre los grupos de gravedad ecográficos y los diferentes grados endoscópicos de Rutgeerts.
 - Figura 38. Falso negativo ecográfico de recurrencia grave.

- Figura 39. Curvas ROC: Escala de puntuación y de las combinaciones de parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.
- Figura 40. Diagrama de barras que representa la distribución por categorías de gravedad mediante la combinación de parámetros ecográficos: grosor ≥ 6 mm o grosor entre 5 y 6 mm con realce (absoluto o porcentual) o complicaciones y la gradación endoscópica (leve, intermedio y grave).
- Figura 41. Imagen de la ileocolonoscopia de mujer de 40 años con enfermedad e Crohn con resección ileocolónica y anastomosis latero-terminal.

LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Índice endoscópico de Rutgeerts para valorar la gravedad de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC).
- Tabla 3. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, del inglés Crohn's Disease Activity Index).
- Tabla 4. Ventajas y limitaciones de las técnicas de imagen seccionales en la valoración de la patología intestinal en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 5. Características de los estudios que utilizan la tomografía computarizada (TC) para la evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 6. Características de los estudios que utilizan la resonancia magnética (RM) para la evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 7. Características de los estudios que utilizan la ecografía sin contraste oral en la evaluación de recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 8. Características de los estudios que utilizan la ecografía con contraste oral en la evaluación de recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.
- Tabla 9. Índice de Resonancia Magnética (RM) para la gradación de la gravedad de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn y su relación con el Índice de Rutgeerts.

- Tabla 10. Índice de Tomografía Computarizada (TC) desarrollado por Minordi, para la gradación de la gravedad de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn y su relación con el Índice de Rutgeerts.
- Tabla 11. Correlación entre hallazgos en ecografía con contraste oral y grado endoscópico de recurrencia postquirúrgica ≤ 2 vs ≥ 3 (Índice de Rutgeerts) en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Tabla 12. Escala de gravedad con ecografía Doppler color.
- Tabla 13. Datos demográficos, clínicos y quirúrgicos en los 108 pacientes con EC intervenidos incluidos en el estudio
- Tabla 14. Datos demográficos y quirúrgicos de los 10 pacientes excluidos por colonoscopia incompleta
- Tabla 15. Recurrencia en relación al tratamiento profiláctico prescrito tras la cirugía.
- Tabla 16. Rendimiento para el diagnóstico de recurrencia de los datos clínico-analíticos.
- Tabla 17. Valores (mm) del grosor de la pared de la anastomosis y su distribución de acuerdo a la ausencia o presencia de recurrencia en los 108 pacientes incluidos en el estudio.
- Tabla 18. Rendimiento diagnóstico del grosor de la pared ($<$ o ≥ 3 mm) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.
- Tabla 19. Resultado del rendimiento diagnóstico de recurrencia de los diferentes valores de corte del grosor de la pared intestinal

- Tabla 20. Rendimiento diagnóstico de la señal flujo Doppler color frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia
- Tabla 21. Resultados (media y desviación típica) del realce absoluto y porcentual en los casos sin y con recurrencia obtenidos en los 108 pacientes incluidos en el estudio mediante ecografía con contraste.
- Tabla 22. Rendimiento diagnóstico del realce absoluto en ecografía con contraste ($< 0 \geq 40$ ua) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.
- Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del realce porcentual en ecografía con contraste ($< 0 \geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.
- Tabla 24. Resultados del análisis de regresión logística de los parámetros ecográficos en relación con el diagnóstico de recurrencia endoscópica.
- Tabla 25. Resultados de las áreas bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica.
- Tabla 26. Resumen de resultados del rendimiento de los parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica
- Tabla 27. Rendimiento de los criterios combinados (grosor parietal ≥ 3 mm o presencia de Doppler color o realce absoluto ≥ 40 ua o realce porcentual $\geq 46\%$ o complicaciones) para el diagnóstico de recurrencia endoscópica.
- Tabla 28. Relación de los 6 pacientes con resultado falso positivo con exposición de los resultados de las variables

- ecográficas (grosor parietal, grado de flujo Doppler color, realce absoluto y realce porcentual) obtenidos en los mismos.
- Tabla 29. Rendimiento diagnóstico de los criterios combinados (grosor ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.
 - Tabla 30. Rendimiento diagnóstico de los criterios combinados (grosor > 5 mm o realce porcentual $\geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.
 - Tabla 31. Resumen de los resultados para las diferentes combinaciones de signos en la valoración de detección de recurrencia endoscópica.
 - Tabla 32. Áreas bajo la curva ROC de las diferentes variables ecográficas para la detección de recurrencia endoscópica.
 - Tabla 33. Valor promedio de los diferentes parámetros ecográficos en cada uno de los grados endoscópicos del índice de Rutgeerts.
 - Tabla 34. Rendimiento de los diferentes valores de corte del grosor de la pared intestinal para el diagnóstico de las formas graves de recurrencia endoscópica.
 - Tabla 35. Relación entre grados de ecografía Doppler color y gravedad endoscópica valorada mediante el índice de Rutgeerts (casos no graves: grados i0, i1, i2; casos graves: grados i3, i4).
 - Tabla 36. Resultados del análisis de regresión logística de los parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.

- Tabla 37. Resultados de las áreas bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica grave.
- Tabla 38. Rendimiento diagnóstico de los diferentes signos ecográficos en la valoración de la gravedad de recurrencia endoscópica.
- Tabla 39. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor parietal ≥ 5 mm y realce porcentual $\geq 70\%$ o complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.
- Tabla 40. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor parietal ≥ 5 mm asociado a realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto ≥ 50 ua; o presencia de complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.
- Tabla 41. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor parietal \geq de 6 mm; o grosor de la pared entre 5 y 6 mm con realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto ≥ 50 ua; o complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.
- Tabla 42. Modelo de escala de puntuación propia desarrollada para dar un valor a cada parámetro ecográfico obtenido en la valoración de la gravedad de la recurrencia.
- Tabla 43: Rendimiento diagnóstico de la escala ecográfica de gravedad por puntuación (≥ 4 puntos) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

- Tabla 44: Resultados comparativos de los diferentes métodos de análisis ecográficos en la valoración de la gravedad endoscópica.
- Tabla 45. Áreas bajo la curva (ABC) de la escala de puntuación y de las combinaciones de parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.
- Tabla 46. Frecuencia y porcentaje de los diferentes tipos endoscópicos de estenosis de las anastomosis halladas en nuestro estudio.
- Tabla 47. Comparación de los resultados de trabajos previos con los de nuestra serie para el diagnóstico de recurrencia endoscópica utilizando el grosor de la pared.

INTRODUCCION

I.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

1. La cirugía en la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de patología inflamatoria intestinal crónica y recidivante, de causa desconocida, en la que intervienen factores ambientales y genéticos y que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo (1,2). El curso clínico de esta enfermedad es en forma de brotes de actividad (con aumento del grado de inflamación) alternando con periodos de remisión de duración variable (3). Los periodos de reactivación se caracterizan por síntomas clínicos asociados con signos biológicos, endoscópicos e histológicos de inflamación. Incluso en periodos de remisión clínica, el intestino muestra lesiones, con persistencia de inflamación subclínica que puede evolucionar a estenosis o lesiones penetrantes (fistulas y abscesos) que reflejan el curso progresivo y destructivo de la enfermedad (4,5). Clásicamente, el tratamiento empleado busca inducir y mantener la remisión (ausencia de síntomas) de la enfermedad. La aparición de los fármacos denominados biotecnológicos, con los medicamentos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como primer exponente, ha supuesto un autentico avance en el control de la enfermedad; sin embargo, aunque esto ha provocado una disminución de la necesidad de cirugía todavía existe un número significativo de pacientes que requieren tratamiento quirúrgico al fracasar el tratamiento médico, alcanzando un riesgo del 16,3 % durante el primer año, 33,3% durante los siguientes 5 años y del 46,6% a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad (6). Las indicaciones de la cirugía suelen ser por fallo del tratamiento médico o complicación por enfermedad

INTRODUCCION

estenosante o penetrante. (5–9). Hasta un 50-70% de los pacientes precisan, al menos, una resección quirúrgica en algún momento durante la evolución de su enfermedad (10,11).

Desafortunadamente, en ausencia de tratamiento entre el 65% y el 90% de los pacientes presentan recurrencia endoscópica al año de la cirugía y en casi un 90% al cabo de 3 años (12,13). A pesar del elevado porcentaje de recurrencias endoscópicas, la recurrencia clínica es lenta y aparece más tardíamente, con solo un 20% de los pacientes manifestando síntomas en el primer año y un tercio a los tres años. Aproximadamente un cuarto de los pacientes operados tendrán una segunda cirugía y la mayoría ocurren en los primeros 5 años de la primera cirugía (14). En algunos casos, las resecciones múltiples, debido a recurrencias repetidas, pueden dar lugar a un síndrome de intestino corto, malabsorción y malnutrición con un importante deterioro de la calidad de vida (15). No obstante, según el metaanálisis realizado por Frolkis et al (14), el riesgo de una segunda cirugía a los 10 años fue menor en los estudios realizados después de 1980 (33,2%) comparado con los realizado antes de 1980 (44,6%). Este cambio sugiere que las opciones terapéuticas actuales, con la introducción de agentes inmunosupresores y tratamientos anti-TNF tienen una influencia positiva sobre el riesgo de la segunda operación. A pesar de estas nuevas líneas de tratamiento y diferentes opciones terapéuticas que se han desarrollado para reducir la recurrencias postoperatorias, no se ha definido todavía una estrategia médica óptima (16–19). La gravedad de las lesiones mucosas está muy relacionada con un nuevo brote de la

INTRODUCCION

enfermedad por lo que su detección temprana puede condicionar cambios terapéuticos importantes o un seguimiento más estrecho (20).

La ileocolonoscopia es la técnica de referencia empleada para determinar la recurrencia postquirúrgica y su gravedad (12). Se ha demostrado que la gravedad de las lesiones endoscópicas es un predictor de recurrencia clínica y de complicaciones (12,13), por lo que su detección temprana, incluso en el paciente asintomático, tiene una gran importancia, ya que permite seleccionar el tratamiento más adecuado a cada caso con el propósito de modificar el curso evolutivo de la EC y evitar nuevas intervenciones quirúrgicas (20,21).

Sin embargo, la ileocolonoscopia es una prueba invasiva que requiere una preparación incómoda para el paciente y que con frecuencia requiere sedación. Además, en el paciente operado, la colonoscopia es técnicamente más difícil y hasta en un tercio de los casos puede ser incompleta sin llegar a visualizar la anastomosis y, por otra parte, si existe estenosis no se puede determinar el estado del íleon neoterminal (22–25). En este sentido se está trabajando para incluir nuevos biomarcadores y técnicas de diagnóstico no invasivas que permitan establecer con la mayor precisión posible la presencia de recurrencia postquirúrgica así como su extensión y severidad.

Las técnicas de imagen han demostrado su eficacia para la valoración de la EC y se postulan como herramientas alternativas o complementarias a la endoscopia (26) para

INTRODUCCION

evaluar las lesiones de recurrencia, en especial para su detección precoz.

2. Definición de recurrencia postquirúrgica

La recurrencia postquirúrgica es la aparición de nuevas lesiones de EC después de una resección en un segmento intestinal no afectado, generalmente íleon neoterminal o en la anastomosis ileocolónica. Esta definición varía según los criterios que usemos: clínicos, endoscópicos o quirúrgicos (17,21,27).

- La **recurrencia clínica** se define por la aparición de síntomas digestivos de EC y, a veces, es difícil establecer con este criterio si existe recurrencia. Por una parte, existe solapamiento con los síntomas postquirúrgicos en los primeros meses después de la cirugía durante los que la diarrea y el dolor abdominal pueden estar producidos por el estado postoperatorio y por la malabsorción de ácidos biliares. Por otra parte, los síntomas suelen manifestarse cuando las lesiones graves ya han aparecido, por lo que su utilidad en la práctica clínica es baja. Los índices clínicos tales como el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI; del inglés *Crohn's Disease Activity Index*) tienen baja sensibilidad para discriminar entre pacientes con o sin recurrencia endoscópica postquirúrgica (28,29). Mejores resultados se obtienen al correlacionarlo con la recurrencia endoscópica sintomática (30). Los porcentajes de recurrencia clínica varían entre 20%-30%

INTRODUCCION

en el primer año, 17%-55% a los 5 años, 32%-76% a los 10 años y 72%-73% a los 20 años (19,21,31).

- La **recurrencia endoscópica** precede a la recurrencia clínica. El diagnóstico de recurrencia se basa en la presencia de úlceras aftosas en el íleon neoterminal asociadas o no a otras lesiones tales como nódulos, grandes úlceras o estenosis. La hiperemia y friabilidad de la mucosa aisladas no se consideran signos de recurrencia (32). Las úlceras aftosas pueden disponerse en forma arracimada o lineal y se consideran el signo más incipiente de recurrencia. La presencia de lesiones extensas unos meses después de la cirugía predice una rápida evolución a recurrencia sintomática y a posibles complicaciones. Rutgeerts et al desarrollaron un índice endoscópico que divide los hallazgos en cinco grupos (i0-i4) dependiendo de la gravedad endoscópica (12) (Tabla 1). Los índices i0 o i1 se correlacionan con bajo riesgo de progresión endoscópica y se asocian a tasas de recurrencia clínica inferiores al 10 % a los 10 años; sin embargo, parte los pacientes con lesiones graves en la endoscopia (i3, i4) asocian mayor porcentaje de progresión o de formas graves de recurrencia a los 3 años. Los resultados de la endoscopia de centros de referencia y ensayos randomizados controlados indican que más de la mitad de los pacientes (48-93%) experimentaron recurrencia endoscópica durante el primer año tras la resección quirúrgica, y que entre 85-100% de pacientes a los 3 años (28,33).

INTRODUCCION

Tabla 1. Índice endoscópico de Rutgeerts para valorar la gravedad de la recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn (12)

Grado	Hallazgo endoscópico
i0	No lesiones
i1	Menos de 5 lesiones aftosas con mucosa conservada entre ellas
i2	Más de 5 aftas con mucosa normal entre ellas o lesiones a < 1 cm de la anastomosis ileocolónica
i3	Ileítis difusa con aftas
i4	Ileítis difusa con grandes úlceras, nódulos y/o estenosis.

- La **recurrencia quirúrgica** es la necesidad del paciente de ser reintervenido por aparición de nuevo de lesiones de su enfermedad. El riesgo de una segunda cirugía es del 28,7 % y la mayoría de los pacientes la experimentan a los 5 años de la primera intervención (14).

3. Historia natural de la recurrencia postquirúrgica

Según estudios experimentales, la recurrencia definida mediante criterios histológicos se puede ya identificar en las primeras semanas tras la intervención (34,35). La fisiopatología de la recurrencia postquirúrgica es desconocida y su curso es impredecible. Los mecanismos patogénicos deben ser los

INTRODUCCION

mismos que los de la EC, pero se ha visto relación con el flujo fecal. La derivación fecal, con asa de ileostomía proximal a la anastomosis, previene la recurrencia, pero el restablecimiento del flujo fecal tras el cierre de la ileostomía induce nuevas lesiones (34,36). D'Haens et al (34) demostraron que el contacto con fluidos intestinales desencadenó la aparición de células mononucleares, eosinófilos y polimorfonucleares en la lámina propia, pequeños vasos y en el epitelio del íleon terminal previamente excluido; esta inflamación microscópica ocurrió solo pocos días después del cierre de la ileostomía protectora. Estas observaciones han estimulado la hipótesis de que existe una estasis de flora bacteriana endógena que se relaciona con esta enfermedad. En este sentido, este mismo grupo mostró años más tarde que los antibióticos nitroimidazoles son eficaces en prevenir la recurrencia (37).

En el curso evolutivo de la EC, se ha visto que se sigue el mismo patrón fenotípico tanto preoperatorio como en el seguimiento postquirúrgico (33), con una progresión temporal y gradual desde las lesiones superficiales, cuya primera manifestación es la úlcera aftosa de la mucosa, con progresión a úlcera franca y en fases avanzadas úlceras lineales y transversales extensas. La inflamación mucosa progresa a inflamación transmural, afectando a todo el grosor de la pared, con cambios importantes en la submucosa y extensión al mesenterio (38,39). En un estudio de D'Haens et al (40) la recurrencia endoscópica (con grado ≥ 2 de la escala de Rutgeerts) ocurrió a los 3 meses en un 52,6 % de pacientes que recibieron placebo y en un 34,3% de pacientes con

INTRODUCCION

Azatioprina y en un 4,1% de estos fue grave (grados i3-i4). La extensa inflamación en el íleon neoterminal se asocia con recurrencia clínica sintomática, pero ésta se manifiesta tardíamente. En un estudio multicéntrico prospectivo desarrollado por el grupo italiano de enfermedad inflamatoria se observó que la recurrencia se dio en una gran proporción a los 6 meses de la cirugía y además en una proporción significativa fue con formas graves (41). Con todo ello, no se sabe con seguridad cuando actuar pues es difícil predecir qué pacientes se van a beneficiar de un tratamiento precoz. Los esfuerzos actuales se centran en definir qué pacientes la desarrollarán más precozmente y por lo tanto se beneficiarán de tratamiento específico para evitar o frenar la recurrencia (42).

4. Factores de riesgo para la recurrencia postquirúrgica

Se han relacionado múltiples factores de riesgo con la recurrencia postquirúrgica, pero pocos son consistentes. Típicamente se pueden dividir en los relacionados con el paciente, con la enfermedad, con la cirugía y factores histológicos de la muestra (Tabla 2).

INTRODUCCION

Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC)

VARIABLE EVALUADA*	COMENTARIO
Factores relacionados con el paciente (demográficos)	
Sexo (31)	Similar tasas de recurrencia entre mujeres y varones.
Edad de diagnóstico (28)	Edad temprana de aparición de enfermedad, mayor riesgo de recurrencia.
Consumo de tabaco (16,31,33,43,44).	Único factor demostrado que influye en el curso evolutivo y el único independiente y reversible. Riesgo de recurrencia el doble frente a los no fumadores.
Factores relacionados con la enfermedad	
Patrón de la EC previa (28,45,46)	Subtipo fistulizante y estenosante, mayor riesgo para recurrencia.
Duración de la enfermedad (47,48).	Cursos más cortos de la enfermedad previa a la cirugía mayor tendencia a la recurrencia. Resultados contradictorios.
Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) (16,49).	El aumento de los niveles de ASCA tras la cirugía se ha asociado con recurrencia (controvertido)
Factores genéticos (8,19,50).	Variantes del gen NOD2/CARD15, o mutaciones del 1007fs, riesgo más alto de recurrencia (resultados variables)
Factores quirúrgicos	
Tipo de anastomosis (9,21,51).	Anastomosis latero-lateral, menor riesgo de recurrencia que término-terminal. Anastomosis ileocolónicas mayor porcentaje de recurrencia que colocolónicas o ileorrectales
Longitud de íleon reseca (52)	La mayor longitud del tramo reseca predispone a mayor recurrencia (controvertido).
Historia resección previa (16)	El antecedente de resección previa es un factor de riesgo asociado a recurrencia.
Complicaciones postoperatorias (48)	Relación significativa entre complicaciones postoperatorias y probabilidad de recurrencia.
Trasfusiones de sangre (48)	Efecto protector o mayor probabilidad de recurrencia. Resultados dispares.
Factores histológicos	
Granulomas (28,31)	Granulomas en la muestra de resección, resultados contradictorios.
Plexitis mientérica (16,53-55)	Plexitis mientérica en la muestra de resección, aumento de la recurrencia clínica y endoscópica.
Afectación de los márgenes (16,31,52)	La amplitud de los márgenes de resección no se relaciona con el riesgo de recurrencia.

* Entre paréntesis se indica la referencia bibliográfica

INTRODUCCION

La causa de que a pesar del amplio número de estudios y metaanálisis realizados para analizar los factores de riesgo se obtengan resultados tan contradictorios, puede estar en el hecho de que la mayoría de estudios sean retrospectivos, sin una definición común de recurrencia postquirúrgica y con diferentes tratamientos médicos que influyen en los resultados (42). La organización europea de Crohn y Colitis (European Crohn's and Colitis Organisation; ECCO) considera los siguientes factores como predictores de recurrencia temprana postquirúrgica después de la resección ileocecal: tabaquismo, cirugía intestinal previa, comportamiento penetrante de la enfermedad, localización perianal y resección intestinal amplia de más de 50 cm (56). De entre todos los factores de riesgo, el tabaco es el único factor modificable y su cese puede disminuir el riesgo acercándolo al de los no fumadores.

5. Prevención de la recurrencia postquirúrgica

Como se ha comentado anteriormente, el abandono del tabaco es el único factor aceptado que influye en la recurrencia postquirúrgica por lo que su cese debe priorizarse como medida preventiva (43,44). El tratamiento médico para prevenir la recurrencia de la enfermedad, ha mostrado ser efectivo en ensayos aleatorios controlados. La ausencia de tratamiento está asociada con mayor riesgo de recurrencia (20,57,58)

A día de hoy, solo cuatro compuestos se pueden considerar para el tratamiento preventivo: 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos imidazólicos, tiopurinas y agentes anti-TNF

INTRODUCCION

(16,20,42,59–63). El papel de los fármacos 5-ASA (mesalazina) parece ser mayor en la prevención de la recurrencia clínica que en la endoscópica, considerándose su uso preferentemente en los pacientes de bajo riesgo. Los antibióticos imidazólicos (metronidazol) tienen efectos adversos irreversibles a largo plazo, por lo que no se usan rutinariamente, únicamente combinados con tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina). Se han demostrado buenos resultados con azatioprina/6-mercaptopurina en la prevención de recurrencia tanto clínica como endoscópica, siendo considerada por algunos grupos como la opción con mejor coste-eficacia (62,64). Por último, los nuevos fármacos anti-TNF se han incluido en el arsenal del tratamiento preventivo de los pacientes operados, con grandes expectativas, aunque actualmente solo se recomienda en los pacientes con alto riesgo para recurrencia y en estos debe ser individualizado (33,42,61,65,66).

La clave de la cuestión de la prevención de la recurrencia es qué diferentes estrategias deben adoptarse basadas en su probabilidad de recurrencia postquirúrgica. Aunque la recurrencia es frecuente después de la cirugía, no todos los pacientes tienen recurrencia y algunos pueden no requerir tratamiento. Regueiro et al recomiendan estratificar a los pacientes en base al riesgo individual de recurrencia y de esta manera determinar qué medicación es más apropiada (59,67). Proponen tres categorías: alto riesgo, definida como enfermedad penetrante o historia de dos o más cirugías; riesgo bajo o moderado, si historia de menos de 10 años de EC, presencia de estenosis larga (≥ 10 cm) o enfermedad

INTRODUCCION

inflamatoria; y muy bajo riesgo definido definida como más de 10 años de historia de EC, estenosis larga (> 10 cm) y con primera cirugía. Consideran la realización de colonoscopia a los 6 ó 12 meses postcirugía para decidir el tratamiento posterior, intensificando la medicación, cambiándola o manteniendo la misma.

Moss propone una clasificación similar en dos grupos (68): alto riesgo (fenotipo perforante, fumador, dos o más cirugías), que sería un grupo de pacientes propuesto para tratamiento con anti-TNF o con tiopurinas como alternativa y bajo riesgo (fenotipo fibrótico, no fumador, primera resección) que formaría un grupo de pacientes para el que se recomienda el tratamiento con antibióticos imidazólicos. Para los pacientes que no están incluidos en estas categorías (riesgo medio) no existen datos suficientes de qué tratamiento es más beneficioso o más costo-efectivo.

En la actualidad lo que está bien establecido es que la endoscopia sigue siendo el predictor de recurrencia más precoz y se está utilizando para monitorizar el tratamiento a los 6 ó 12 meses (33,69). En este sentido, se está trabajando para incluir nuevas técnicas no invasivas que puedan predecir qué pacientes se beneficiarán de tratamientos más agresivos o más suaves (16,17,42). Además, esta información puede ser útil para modificar líneas de actuación o formular modelos personalizados de tratamiento en los pacientes con mayor riesgo de recurrencia (28,67,70).

6. Evaluación de la recurrencia postquirúrgica

Para identificar los primeros signos de recurrencia postquirúrgica disponemos de diferentes métodos tanto clínicos, serológicos, endoscópicos o de imagen. Sin embargo, el rendimiento de estos métodos es limitado e incluso el análisis histológico a veces puede fallar en revelar signos de la EC (10 % de las muestras de biopsias ileales fueron inadecuadas en el estudio de Rutgeerts et al) (32); por ello, el diagnóstico de recurrencia a menudo se realiza con la combinación de varios de estos métodos.

6.1. Marcadores clínicos

La monitorización clínica sería el modo más fácil de detectar recurrencia. Sin embargo, la resección ileocecal, sobre todo si es extensa, puede asociar síntomas abdominales como diarrea, dolor abdominal cólico o malestar abdominal, secundarios a malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano o síndrome del intestino corto y todo ello se puede interpretar erróneamente como reaparición de enfermedad. Por otra parte, la aparición de sintomatología es tardía y cuando aparecen los síntomas, la recurrencia suele mostrar lesiones endoscópicas más graves y de peor pronóstico (13).

El índice de Best (1976) modificado y validado en los años 70 por el grupo cooperativo nacional de EEUU y conocido actualmente como CDAI (71), sigue siendo el más usado en los ensayos clínicos controlados para medir la actividad inflamatoria de la EC. Tal y como se muestra en la tabla 3 el

INTRODUCCION

índice recoge ocho variables, siete de ellas clínicas y solo un parámetro analítico. Por ello, es un índice más de gravedad clínica que de actividad inflamatoria. Entre las muchas críticas recibidas está su elevada subjetividad y elevada variabilidad interobservador. Además, la cuantificación de la actividad clínica de la EC por el CDAI precisa de 7 días, lo cual resulta tedioso y lento de recoger y su valoración es compleja para ser aplicada al enfermo ingresado. Aunque en la mayoría de ensayos clínicos de la EC se usa este índice, todavía no está validado para la recurrencia, sobre todo en el primer año (29,30,72), fundamentalmente por el solapamiento con los síntomas postquirúrgicos. En este contexto el CDAI presenta unos resultados bajos de sensibilidad (30%) aunque buena especificidad (90%) en el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica (73). En el trabajo de Walters et al (30) se analiza la definición de recurrencia clínica utilizada en varios estudios llevados a cabo en pacientes con EC operados; en el trabajo se resalta la gran variedad y disparidad de la definición de recurrencia clínica empleada así como que la mayoría de estudios no aplican de forma estricta las escalas clínicas, tomando valores diferentes del CDAI (en general se usa el valor de 150 puntos para establecer la recurrencia clínica, pero algunos de los estudios aumentan este valor a 200 ó 250 puntos). Por ello creen que existe una necesidad de aplicar criterios más uniformes como se realiza en la escala de Rutgeerts para la endoscopia (30). No obstante, afirman que aunque aisladamente el CDAI es insuficiente para evaluar la presencia de recurrencia, su asociación con la escala

INTRODUCCION

endoscópica puede ser el patrón de oro para el seguimiento en los ensayos de recurrencia postoperatoria de EC (12,17,30).

Tabla 3. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI, del inglés Crohn's Disease Activity Index)

Parámetro	Día	1	2	3	4	5	6	7	Factor	Subtotal
1. N° de deposiciones líquidas o muy blandas									X 2=	
2. Dolor abdominal (No=0; leve=1; moderado=2; grave=3)									X 5=	
3. Estado general (bueno: 0; aceptable:1; malo:2; muy malo: 3; terrible 4)									X 7=	
4. N° de las siguientes manifestaciones clínicas <ul style="list-style-type: none"> • Artritis/artralgia • Iritis/uveítis • Eritema nodoso/ Pioderma/aftas • Fisura anal /fístula /absceso • Fiebre >38.5°C en la semana anterior 									X 20=	
5.Toma de antidiarreicos (no=0; sí:=1)									X 30=	
6. Masa abdominal (no=0; dudosa=2; si=5)									X 10=	
7. Hematocrito (Hcto) por debajo del estándar (47%: Hcto actual en varones) (43%: Hcto actual en mujeres)									X 6=	
8. Peso corporal Porcentaje por debajo del peso estándar									X 1=	

Hcto: Hematocrito

6.2. Biomarcadores

Al igual que ocurre en el seguimiento de la actividad inflamatoria de la EC y de la colitis ulcerosa, también se usan los marcadores serológicos o fecales de inflamación para valoración de recurrencia. La simplicidad de su obtención y su reproducibilidad hacen que algunos de ellos se usen con frecuencia para monitorizar cambios en la actividad inflamatoria en la EC (24,74,75).

Uno de los marcadores serológicos es la proteína C reactiva (PCR) que es un marcador objetivo de inflamación activa que ha mostrado una correlación adecuada con el CDAI en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y también se ha propuesto como indicador de recurrencia (75).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede mostrar niveles elevados en los pacientes con recurrencia aunque dado su carácter inespecífico, su utilidad de forma aislada es discutible (29).

El aclaramiento de alfa 1-antitripsina fecal es un indicador de pérdida de proteínas que aumenta ante episodios inflamatorios. Los autores de una pequeña serie de solo 11 pacientes operados por EC, mostraron que es útil en la detección temprana de la recurrencia postquirúrgica a los 6 y 12 meses de la intervención (76). No obstante, a pesar de estos resultados prometedores, el aclaramiento de alfa 1-antitripsina fecal no se usa en la práctica clínica.

La calprotectina y lactoferrina son proteínas derivadas de los neutrófilos y su presencia en las heces es indicador de la

INTRODUCCION

intensidad de la inflamación mucosa. Son más específicos para diferenciar entre actividad inflamatoria y trastornos funcionales, aunque su aumento también puede aparecer en neoplasias, consumo de antiinflamatorios no esteroideos e infecciones y puede elevarse en el postoperatorio inmediato lo cual limitaría su uso en estos pacientes (77,78). Niveles de calprotectina fecal por encima de 200 mg/L a los 3 meses tras la cirugía muestran una sensibilidad del 63 % y una especificidad de 75 % para detectar recurrencia postquirúrgica al año de la intervención, estimándose que este punto de corte se puede utilizar para indicar la endoscopia en estos pacientes (79). En uno de los trabajos más recientes y con mayor número de pacientes la sensibilidad y especificidad para el valor de calprotectina fetal de 100 µg/g para discriminar entre curación o recurrencia fueron del 95% y 54% con un VPN del 94%, por lo que recomiendan su uso para utilizarlo inicialmente para evitar colonoscopias en los pacientes en los que el valor sea inferior a 100 µg/g (80). Por otra parte, hay resultados contradictorios en cuanto al seguimiento ya que Scarpa et al (77) observaron elevación mantenida de la calprotectina en pacientes intervenidos independientemente de la presencia de recurrencia o no, en contraposición a los resultados del estudio de Lamb et al (81) que hallaron normalización de los marcadores fecales (calprotectina y lactoferrina) en los dos primeros meses tras la cirugía. Otro estudio reciente ha demostrado que existe mucha variabilidad en el tiempo en la concentración de calprotectina, sobre todo en pacientes con enfermedad activa que es más acentuada cuando existe

INTRODUCCION

diarrea, lo cual afecta a su utilización en la práctica diaria y limita su uso en estos pacientes (82).

6.3. Endoscopia

La endoscopia es la técnica más precisa para detectar las lesiones mucosas en la EII y se considera como la técnica estándar de referencia para determinar la presencia de recurrencia en la anastomosis (17,24,83). Para realizar una exploración adecuada deberían evaluarse la anastomosis y la región preanastomótica, hasta unos 30 cm del íleon neoterminal (84). Aunque el tipo de anastomosis laterolateral es el más utilizado porque asemeja más la fisiología del ciego y del íleon terminal y reduce el riesgo de estenosis, es más difícil de explorar con la colonoscopia, lo cual limitará el acceso y la valoración (85). Puede encontrarse una anastomosis normal, ligeramente estenosada o marcadamente estrecha, que dificulte el paso de colonoscopio. El patrón de la mucosa del colon y del íleon neoterminal se puede mostrar como pliegues normales, engrosados o nodulares. Podemos encontrar úlceras aftosas o ulceraciones lineales, profundas y serpiginosas. El diagnóstico de recurrencia se basa en la presencia endoscópica de ulceraciones mucosas asociada o no con otras lesiones como nódulos o estenosis. La presencia de hiperemia o friabilidad no se considera recurrencia (32).

En la valoración de la recurrencia postquirúrgica, el índice endoscópico utilizado es el índice de Rutgeerts desarrollado en un estudio publicado en 1990 en el que se observó que, de todos los factores de riesgo de recurrencia postquirúrgica, los

INTRODUCCION

hallazgos endoscópicos fueron los que se asociaron con mayor fuerza a recurrencia sintomática al año de la cirugía. El índice de Rutgeerts consiste en un sistema de gradación endoscópica (Tabla 1) que evalúa la magnitud de las lesiones en el íleon neoterminal indicando un mayor riesgo de recurrencia clínica cuanto más elevada es la puntuación obtenida. Aunque inicialmente la recurrencia fue definida por un índice de Rutgeerts ≥ 1 , la mayoría de los ensayos clínicos consideran un índice de 2 como el punto de corte para definir recurrencia y un índice ≥ 3 como indicativo de recurrencia significativa o grave (19). En base a estos criterios se pueden establecer dos categorías: remisión endoscópica (grados i0 e i1) y recurrencia endoscópica (grados i2 a i4). La remisión endoscópica se define como la ausencia de lesiones o, si existen, por la presencia de lesiones leves (grados i0 e i1) con una baja probabilidad de que empeoren las mismas posteriormente y con una tasa de recurrencia postquirúrgica clínica a los 10 años de menos del 10%. Cuando existe recurrencia endoscópica, las lesiones de gravedad intermedia (grado i2) se asocian a una tasa de recurrencia clínica del 20% a los 10 años, mientras que ante lesiones difusas y complejas (grados i3 e i4) la recurrencia clínica posterior es la norma, con tasas del 50-100% a los 5 años y con una alta probabilidad de complicaciones posteriores y de reintervenciones quirúrgicas. Este sistema de puntuación es el más aceptado en la actualidad para evaluar la presencia de recurrencia de EC, tiene significado pronóstico y puede modificar la actitud terapéutica en los pacientes intervenidos y evaluar la eficacia de los tratamientos preventivos a corto y

INTRODUCCION

largo plazo (59,65,69,86). El significado de las lesiones grado 2 confinadas a la anastomosis ha sido cuestionado por algunos autores que consideran que es difícil diferenciar entre las úlceras en la anastomosis por las grapas o por efectos isquémicos postquirúrgicos, de las úlceras por recurrencia (87). En el estudio de Domènech et al (62), estas lesiones se consideraron de forma separada como i2a mostrando baja probabilidad de progresar a las formas graves (22% y 42 % después de 3 y 5 años de la cirugía, respectivamente) y siendo generalmente asintomáticas (figura 1).

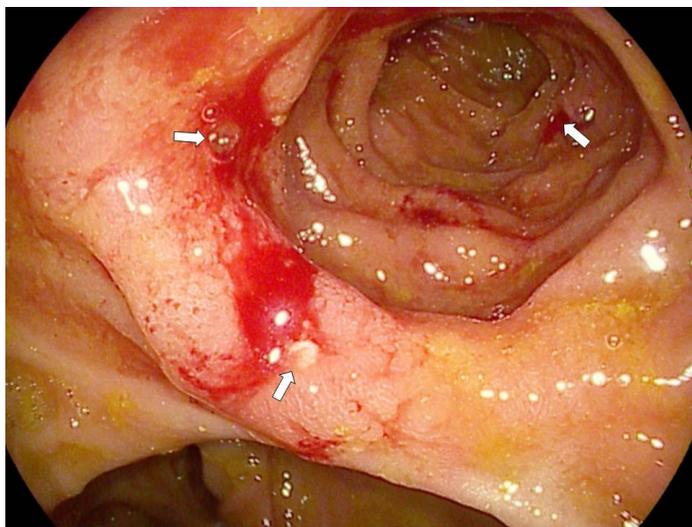


Figura 1. Endoscopia. Úlcera en la anastomosis. Imagen de ileocolonoscopya con enfermedad de Crohn tras resección ileocecal y anastomosis terminoterminal. Se evidencian más de 5 úlceras de pequeño diámetro en anastomosis y en íleon neoterminal (flechas) y mucosa intestinal sana correspondiente a grado 2 de Rutgeerts.

También se ha visto que existe variabilidad a la hora de interpretar los hallazgos endoscópicos. En un estudio reciente la reproducibilidad entre varios expertos endoscopistas para

INTRODUCCION

diferenciar entre grados de Rutgeerts i_0, i_1 y $\geq i_2$ fue moderada ($k=0,47$) mejorando para distinguir entre grados i_0-i_2 y i_3-i_4 ($K=0,64$) (88). Esto es importante porque las lesiones i_2 a menudo provocan una decisión terapéutica.

Actualmente se recomienda la realización de una colonoscopia basal a los 12 meses de la intervención quirúrgica (89). Sin embargo, esta práctica tiene serios inconvenientes como el hecho de que la colonoscopia es una técnica invasiva, indicada con frecuencia en enfermos asintomáticos, con requerimiento de limpieza intestinal previa, todo lo cual representa someter a los pacientes a riesgos potencialmente graves y a incomodidades y molestias. Además, hay otros inconvenientes de carácter técnico como la dificultad en ocasiones de encontrar, encarar e intubar el íleon neoterminal en anastomosis, frecuentemente afectadas por úlceras y estenosis, la dificultad en su realización en pacientes intervenidos y la necesidad de sedación. Estos inconvenientes explican el interés actual por investigar otros métodos menos invasivos con mayor aceptabilidad por parte del paciente, como las técnicas de imagen, para detectar lesiones en el área (25).

6.4. Cápsula endoscópica

Esta herramienta diagnóstica se está usando como técnica alternativa capaz de detectar lesiones de la EC en el intestino delgado. Las guías de la Organización Europea de Crohn y Colitis y de la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva han establecido el papel de la cápsula endoscopia en el diagnóstico de la EC, aunque no especifican su utilidad en los

INTRODUCCION

pacientes intervenidos (90). Existen varios estudios que evalúan la capacidad de la cápsula endoscópica para la detección de recurrencia, comparándola con la endoscopia convencional (22,23,91,92). En el estudio de Pons et al (22), los autores mostraron que la cápsula endoscópica detectó lesiones en la anastomosis en 62% de los pacientes mientras que la ileocolonoscopia solo en 25%. La técnica fue mejor tolerada por los pacientes y pudieron detectar mayor extensión de la enfermedad en el íleon neoterminal y mayor número de lesiones proximales; no obstante, estos hallazgos no influyeron en el manejo terapéutico por lo que los autores consideraron que la relevancia clínica de la cápsula endoscópica está por establecer. Los otros dos estudios (23,91) mostraron que con la cápsula endoscópica se obtienen unos resultados similares a los de la endoscopia en la detección de recurrencia en la anastomosis. Una limitación de la cápsula endoscópica es la presencia de estenosis que contraindica su utilización y que es un hallazgo frecuente en las recurrencias graves (93). Otros inconvenientes de la técnica son la imposibilidad de obtener confirmación histológica de las lesiones detectadas, la variabilidad interobservador, su baja disponibilidad y que sigue siendo una técnica cara por lo que su uso se limitaría a los pacientes en que no ha sido posible acceder con la colonoscopia al íleon neoterminal (23).

6.5. Gammagrafía con leucocitos marcados

La técnica de marcaje de leucocitos con un trazador radioactivo, (HMPAO-Tecnecio-99m), es un método rápido, no

INTRODUCCION

invasivo y sensible para detectar actividad inflamatoria en EC, además de aportar información acerca de la localización de la enfermedad, su extensión y grado de actividad (94). Paredes et al (95) realizaron un estudio en el que valoraron la eficacia para el diagnóstico y gradación de la recurrencia postquirúrgica de la gammagrafía con leucocitos marcados con HMPAO-Tecnecio-99m en relación con la endoscopia en 26 pacientes obteniendo una precisión del 78,1% en la detección de recurrencia y del 81.3% para el diagnóstico de recurrencia grave. Aunque la técnica usa radiación ionizante, la dosis de radiación es baja, requiriendo apenas 2-4 mSv por examen (96). No obstante, no es una técnica recomendada como alternativa a la ileocolonoscopia por su elevado coste, no estar disponible en todos los centros y la alta frecuencia de falsos positivos (97,98).

6.6. Estudios radiológicos baritados

Los estudios con bario son más sencillos de realizar que en el paciente no operado pues el tránsito es más rápido y la columna de contraste llega antes a la anastomosis. Se pueden observar los mismos hallazgos que en la EC, como el edema submucoso, engrosamiento de pliegues, úlceras aftoides, úlceras longitudinales y transversas produciendo el clásico patrón en empedrado, además de poder observar saculaciones, así como complicaciones extramurales (trayectos fistulosos) y estenosis (99,100). En 2004, Hanauer et al (101) describieron una escala de las lesiones en el tránsito intestinal en los pacientes operados para ser usada por cada institución participante en el estudio y de esta forma obtener una

INTRODUCCION

gradación uniforme de los hallazgos. Esta clasificación ha sido utilizada posteriormente por Onali et al (102), evaluando el papel del tránsito intestinal junto con la ecografía en la valoración de recurrencia postquirúrgica en EC. Consiste en clasificar las lesiones como grado 1= Normal; grado 2= Edema mucoso/ úlceras aftoides; grado 3= Úlceras lineales/ empedrado; grado 4= Estenosis/ fistulas/ masa inflamatoria. Esto permite realizar una gradación de gravedad para comparar con índice endoscópico y valoración clínica.

Las principales desventajas de los estudios baritados son que utilizan radiaciones ionizantes, aportan información limitada del estado de la pared de la anastomosis y la escasa sensibilidad en la detección de la extensión extramural frente a otras técnicas (103).

6.7. Estudios de imagen seccionales

El papel de las técnicas de imagen seccionales en la valoración de la patología intestinal se ha expandido recientemente gracias a los avances tecnológicos que permiten una rápida adquisición de las imágenes del intestino con alta resolución. Estas técnicas pueden demostrar las alteraciones en la pared intestinal y además presentan la ventaja de detectar alteraciones extraintestinales. Los estudios de imagen seccionales, que incluyen la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) abdominales, son en la actualidad el referente radiológico aceptado para la valoración, localización y seguimiento de la

INTRODUCCION

EC así como para la evaluación de la actividad inflamatoria y la detección de complicaciones. (94,103–107). Estas modalidades pueden claramente definir actividad inflamatoria y las condiciones que requieran tratamiento quirúrgico, por lo que tienen gran influencia en el manejo de la EC.

Son varios los factores que han influido en esta expansión: los avances tecnológicos, la introducción de medios de contraste para distender la luz, la mayor disponibilidad de la técnica y la buena aceptación por los pacientes.

6.7.1. Generalidades técnicas en la patología intestinal

El advenimiento de las técnicas de imagen como la ecografía, la TC y la RM, supuso un gran avance en el estudio del tubo digestivo, hasta ese momento solo explorado con la radiología convencional mediante el sulfato de bario o los contrastes hidrosolubles. Los avances tecnológicos han permitido una mejora significativa en la resolución de las imágenes obtenidas y en la rapidez de su ejecución por las técnicas ultrarrápidas, que permiten disminuir los artefactos por movimiento intestinal, lo que ha supuesto un gran progreso en el campo del estudio intestinal. La utilización de contrastes enterales proporciona un complemento adicional para mejorar el estudio intestinal. Se pueden distender las asas con grandes cantidades de un medio de contraste por vía oral (enterografía), rectal (enema) o a través de sonda nasoyeyunal (enterocclisis), que requiere una sedación suave (108). El uso de enterocclisis con TC y RM (TC-enterocclisis o RM-enterocclisis), consigue mayor distensión de

INTRODUCCION

las asas que la enterografía (TC-enterografía, RM-enterografía) disminuyendo la sensación de plenitud provocada por la gran ingesta oral de contraste, y que es la causa en ocasiones de interrupción de los estudios o que el estudio no sea válido por escasa distensión (109). Pero el inconveniente de la enteroclisia es que es un método invasivo, que consume tiempo y es molesto para los pacientes, lo que dificulta su repetición.

En los estudios ecográficos no suelen utilizarse contrastes enterales, salvo situaciones que requieran distender algún segmento estenótico.

Pasaremos a describir las cualidades y características de cada técnica en este tipo de estudios.

6.7.1.1 Ecografía

La técnica de la ecografía y sus modalidades será considerada y desarrollada en un punto aparte por ser la técnica utilizada en esta tesis.

6.7.1.2. Tomografía computarizada

Los equipos actuales multidetectores o multicorte permiten obtener las secuencias de forma más rápida (mejor resolución temporal), con cortes más finos (mejor resolución espacial), menor radiación y con reconstrucciones multiplanares. También permiten la obtención de reconstrucción tridimensional (colonoscopia virtual). La enterografía por TC o entero-TC requiere la ingesta oral de grandes cantidades de contraste

INTRODUCCION

entérico neutro o hipodenso, que suele ser agua, polietilenglicol o metilcelulosa. Con esto se consigue distender la luz y permitir la valoración precisa del grosor de la pared intestinal, en concreto la valoración de la anastomosis así como la existencia de estenosis y dilatación proximal de la luz. La inyección de contraste intravenoso (iv.) permite evaluar el grado de vascularización de la pared y las capas (estratificación). El contraste también es útil para mejorar la identificación de hallazgos extramurales y la vascularización mesentérica (signo del peine). El realce puede ser evaluado cualitativamente, captación o ausencia de captación, o puede medirse la densidad mural en unidades Hounsfield (UH) (110–113).

6.7.1.3. Resonancia magnética

Las técnicas de RM enterográficas han demostrado una precisión similar a la TC gracias a su resolución tisular, al desarrollo de secuencias ultrarrápidas y al uso de contraste oral. La entero-RM o enterografía-RM se realiza distendiendo la luz intestinal con la ingesta oral de 1-1,5 litros de contraste oral no absorbible. Existen tres grupos de contrastes: contrastes negativos (baja intensidad de señal tanto en secuencias T1 como en T2); contrastes positivos (alta intensidad de señal en T1 y en T2), y contrastes bifásicos (alta intensidad de señal en secuencias T2 y baja en secuencias T1). El último grupo, que incluye agentes osmóticos como el manitol y agentes no osmóticos como polietilenglicol y preparados con metilcelulosa, es el más numeroso y de uso más frecuente (mayor

INTRODUCCION

accesibilidad, mejor definición de imagen y bajo coste). Se suelen usar fármacos espasmolíticos para disminuir los artefactos por movimiento intestinal (105,114–116).

Los estudios de RM incluyen secuencias dinámicas potenciadas en T2, SS-TSE coronales con supresión grasa para "fluoroscopia con RM", secuencias rápidas potenciadas en T2 SS-TSE y secuencias B-FFE coronales y axiales, y secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa 3D coronal sin y tras la administración de contraste IV (Gadolinio). La distensión de la luz, al igual que en la TC, permite definir mejor el engrosamiento mural, la presencia de estenosis con o sin dilatación preestenótica y las alteraciones extraparietales. La valoración dinámica puede demostrar el peristaltismo o la rigidez de un segmento. La hiperintensidad de la pared o de la grasa perianastomótica en secuencias potenciadas en T2 se ha relacionado con actividad inflamatoria. El realce mural permite definir la actividad o, lo que es lo mismo, recurrencia en el segmento anastomótico. También es útil para definir el grado de gravedad, que se puede medir de forma cualitativa (realce o no realce o, según el patrón de realce, en capas, mucoso, u homogéneo) o de forma cuantitativa mediante unas fórmulas de captación relativa que miden la intensidad de señal en la pared y con curvas de intensidad señal-tiempo representados en gráficas (106,107,117–119).

6.7.2. Ventajas y limitaciones

INTRODUCCION

La ventaja de las pruebas de imagen seccionales frente a la endoscopia es su carácter no invasivo y la buena tolerancia por los pacientes. Además permiten la valoración de las estenosis y segmentos preestenóticos y las complicaciones extramurales. Las ventajas e inconvenientes de las principales pruebas radiológicas se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Ventajas y limitaciones de las técnicas de imagen seccionales en la valoración de la patología intestinal en la enfermedad de Crohn

Técnica	Ventajas	Limitaciones
Ecografía	<ul style="list-style-type: none"> •No invasiva y bien tolerada •Barata •Ampliamente disponible •No radiación ionizante •Alta precisión en la valoración de asas intestinales superficiales y en pacientes delgados •Información funcional (en caso de obstrucción) 	<ul style="list-style-type: none"> •Operador dependiente •Menos reproducibilidad •Curva de aprendizaje más lenta
Tomografía computarizada	<ul style="list-style-type: none"> •Ampliamente disponible •Reproducible •Rapidez en la realización •Fácil interpretación •Alta precisión para lesiones murales y extramurales 	<ul style="list-style-type: none"> •Alta dosis de radiación •Cara (más que la ecografía) •Contraindicaciones al contraste yodado. •Peor tolerancia por la ingesta oral
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> •No radiación ionizante •Reproducible •Alta resolución tisular •Alta precisión para lesiones murales y extramurales •Información funcional (en caso de obstrucción) •Mayor seguridad del contraste iv. 	<ul style="list-style-type: none"> •Menor disponibilidad •Consume tiempo (más que ecografía y TC) •Cara (más que la ecografía) •Dificultad en la interpretación (más que TC) •Peor tolerancia por el paciente (mayor tiempo de exploración e ingesta oral)

TC: Tomografía computarizada

6.7.3. Técnicas seccionales en la valoración de la recurrencia postquirúrgica

A pesar de la frecuencia de recurrencia en pacientes con EC, existen pocos estudios en la literatura que hayan evaluado el rol de la imagen en estos pacientes. La ventaja de estas técnicas frente a la ileocolonoscopia es que pueden detectar lesiones extraparietales y alteraciones más allá de la anastomosis, regiones muchas veces inaccesibles a la endoscopia convencional, particularmente cuando existe estenosis, sin tener los inconvenientes de la endoscopia.

6.7.3.1. Hallazgos radiológicos indicativos de recurrencia postquirúrgica

De los hallazgos radiológicos descritos en la recurrencia anastomótica, el estado de la pared es uno de los principales parámetros que se utilizan para valorarla. Aunque puede estimarse normal hasta 5 mm de grosor mural, dependiendo de la adecuada distensión del asa, de la correcta medición perpendicular al plano y de la técnica utilizada, en general se considera patológico un grosor mayor de 3 mm (95,102,120–128). Se suele acompañar de rigidez y ausencia de peristaltismo del íleon neoterminal, hallazgo que se reconoce mejor en la ecografía por ser una técnica que valora en tiempo real la contractilidad intestinal, aunque se puede también monitorizar el peristaltismo con entero-RM (102,121).

La administración de contraste intravenoso permite valorar el grado de vascularización de la pared, hecho que traduce la

INTRODUCCION

hiperemia o neovascularización mural por el proceso inflamatorio. La estratificación de las capas de la pared en la TC es un hallazgo también asociado a recurrencia (127) y se muestra como imagen “en diana” o “doble halo”, representando la hiperdensidad de la mucosa y muscular-serosa y la hipodensidad de la submucosa por edema y acúmulo de linfocitos (107) (figura 2).



Figura 2. Estudio de TC con recurrencia en anastomosis. Varón de 36 años con resección ileocolónica previa. Imagen sagital de entero-TC con contraste IV que muestra engrosamiento de la pared de la anastomosis (flecha).

En la RM el patrón de realce de la pared intestinal también se ha relacionado con el grado de actividad en la EC (129), pudiéndose valorar la presencia de irregularidad de la superficie mucosa, úlceras o fisuras y la hiperintensidad de la

INTRODUCCION

pared en las secuencias potenciadas en T2, que reflejan la actividad inflamatoria y que se relacionan con recurrencia (130,131)(figura 3).



Figura 3. Estudio de RM con recurrencia ileocolónica. Mujer de 36 años. Corte coronal de entero-RM potenciada en T2 que muestra leve engrosamiento de la pared de la anastomosis (flechas). CT: colon transverso. il: íleon neoterminal

Otro hallazgo común en la recurrencia es la presencia de estenosis perianastomótica, que se manifiesta como rigidez del asa con pared engrosada asociada a disminución del calibre de la luz.

Al igual que en los pacientes con EC no operados, la extensión extramural de la enfermedad se manifiesta como trayectos fistulosos, masas inflamatorias (abscesos o flemones), así

INTRODUCCION

como proliferación de la grasa perientérica. El signo del peine, que traduce un aumento del número y tamaño de los vasos rectos, es otro de los hallazgos que podemos observar en la recurrencia postquirúrgica, así como la presencia de adenopatías con o sin realce. Todos estos aspectos de la enfermedad inflamatoria se describirán con más detalle en el apartado de la ecografía en la enfermedad inflamatoria intestinal.

6.7.3.2. Análisis de los estudios publicados de tomografía computarizada en la recurrencia postquirúrgica

La evaluación rutinaria con TC incluye el análisis de la pared de la anastomosis o íleon neoterminal, el realce de la pared, presencia de inflamación de la grasa mesentérica, tamaño y número de los ganglios, colecciones extraluminales y complicaciones extraentéricas. En la tabla 5 se especifican las características de las publicaciones que analizan la recurrencia postquirúrgica de la EC con TC, indicando la modalidad que utilizan, el método y los resultados o hallazgos más relevantes.

INTRODUCCION

Tabla 5. Características de los estudios que utilizan la tomografía computarizada (TC) para la evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.

Autores *	Técnica de TC	N	Objetivos y método	Resultados
Biancone et al, 2003 (132)	CV	16	Comparan hallazgos de recurrencia entre las dos técnicas (CV vs CO)	S:73%; E:100%; Ex:75 %
Minordi et al, 2009 (133)	TC- enterografía oral con PEG o TC- enteroclis con MC	34	Valor de la TC para detección de recurrencia endoscópica. Crean un Índice de Gravedad de TC	S:96.9%; E:100%; Ex:97 %
Soyer et al, 2010 (127)	TC- enteroclis con MC	40	Analizan los signos de la TC para 1- Diagnóstico de recurrencia endoscópica 2- Diferenciar entre anastomosis normal o anormal 3- Diferenciar entre recurrencia y fibrostenosis Comparan con endoscopia.	- Signo más sensible para diagnóstico de recurrencia (95%): Estenosis severa de la anastomosis (< 12 mm); - Signos más específicos para el diagnóstico de recurrencia (95%): estratificación y realce de la pared y el signo del peine. - Signos más sensibles de anastomosis con recurrencia: Grosor pared > 3mm (97%) y estenosis severa (93%).
Patel et al, 2013 (100)	TC- enterografía oral con Bario	52	Analizan los hallazgos en TC y del TI baritado para detección de recurrencia. Comparan con endoscopia, cirugía e histología.	-TC: S: 77%, E:69 % -TI: S:90 %, E: 85 % -Ambas técnicas: S:95%, E: 69 %
Paparo et al, 2013 (134)	TC- enterografía (oral/enema) con PEG	51	Describen el valor de la TC para detección de recurrencia (endoscópica o clínica)	S:95,35 %, E:75 %
Mao et al, 2013 (135)	TC- enterografía oral con manitol	32	Correlacionan los hallazgos de recurrencia en TC con los endoscópicos y su capacidad para modificar el tratamiento.	S: 95,8 %; E: 87,5 % El manejo terapéutico se modificó en 25% de pacientes.

* Las referencias se ordenan por año de publicación; entre paréntesis se indica la referencia bibliográfica

TC: Tomografía computarizada; N: Número de pacientes; CV: Colonoscopia virtual; CO: Colonoscopia óptica; PEG: Polietilenglicol; MC: Metilcelulosa; S= Sensibilidad; E= Especificidad; Ex= Exactitud. TI: Tránsito intestinal

INTRODUCCION

Existe una gran heterogeneidad en las técnicas utilizadas (enterografía, enteroclis, colonoscopia virtual), en los aspectos metodológicos y el diseño de los estudios. Minordi et al (133) en su estudio usando tanto TC-enteroclis como TC-enterografía, observaron una asociación estadísticamente significativa entre determinados parámetros de imagen (pared engrosada con realce en capas y signos de afectación extravisceral) y distintos grados de recurrencia endoscópica, con buenos resultados en la detección de recurrencias aunque sin informar de la concordancia con la endoscopia de los diferentes grados. En el trabajo de Soyer et al (127) utilizando TC-enteroclis intentan diferenciar entre recurrencia inflamatoria y fibroestenótica. Para ello analizan varios signos en la TC como el grosor de la pared de la anastomosis, realce de la pared, estratificación, estenosis, adenopatías, fístula, signo del peine. Afirman que la asociación de cinco variables simultáneamente (engrosamiento de la pared, ausencia de realce, estenosis de la anastomosis, ausencia del signo del peine y ausencia de fístulas) es típica de la estenosis fibrótica. Paparo et al (134), consiguieron con enterografía oral y la administraron de enema una distensión excelente que les permitió además hallar lesiones ileales múltiples. También analizaron además de la capacidad para detectar recurrencia, su utilidad en diferenciar entre estenosis fibrosa e inflamatoria. En un estudio reciente de Mao et al (135) obtienen buenos resultados para la detección de recurrencia pero también para determinar la gravedad de la recurrencia y mejores resultados que la escala de Rutgeerts para predecir reoperación.

INTRODUCCION

6.7.3.3. Análisis de los estudios publicados de resonancia magnética en la recurrencia postquirúrgica

Similar a los estudios de RM en pacientes con enfermedad de Crohn no intervenidos, los hallazgos que se buscan son: el engrosamiento de la pared de la anastomosis o íleon neoterminal, el aumento de la señal de la pared en secuencias potenciadas en T2, la presencia de ulceraciones superficiales, y el realce mural tras administración de contraste en secuencias potenciadas en T1 (105,109). Además, se evalúan los hallazgos extramurales como las adenopatías mayores de 10 mm, la presencia de complicaciones como abscesos, fistulas o masas inflamatorias y la presencia de estenosis (128,130).

Existen tres publicaciones que analizan la utilidad de la RM en la detección de recurrencias. En la tabla 6 se especifican las características de estos trabajos, indicando la modalidad que utilizan, el método y los resultados o hallazgos más relevantes.

En estos trabajos, dos de ellos realizados por el mismo grupo (Sailier et al y Koilakou et al), utilizan dos métodos diferentes, RM enteroclisís y RM enterografía y analizan una serie de parámetros, como el grosor de la pared intestinal, el realce mucoso, la presencia de úlceras y fisuras y afectación extramural (128,130,131). Con ambas técnicas los resultados son prometedores para la detección de recurrencia, con valores de sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) del 100%, hallazgos que avalan su empleo como complemento a la endoscopia, aunque es necesario ampliar el número de pacientes estudiados para obtener resultados definitivos. Del

INTRODUCCION

mismo modo, como luego se desarrollará, son útiles para predecir gravedad.

Tabla 6. Características de los estudios que utilizan la resonancia magnética para la evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.

Autores *	Técnica de RM	nº	Objetivos y método	Resultados
Sailer et al, 2008 (130)	RM-enteroclis con MC	30	-Utilidad de la RM para detección de recurrencia endoscópica. -Crean un Índice de Gravedad de RM	Con el índice obtienen baja variabilidad interobservador y alta correlación con endoscopia
Koilakou et al, 2010 (131)	RM-enteroclis con MC	29	Comparan la RM con endoscopia para predecir recurrencia	Detección de recurrencia: S:100%; E: 89%
Gallego et al, 2011 (128)	RM-enterografía con PEG	30	-Analizan la capacidad de la RM para detectar recurrencia endoscópica. - Crean un índice de gravedad para discriminar entre recurrencia clínica leve y grave.	Detección de recurrencia: S:100%; E:60%

* Las referencias se ordenan por año de publicación; entre paréntesis se indica la referencia bibliográfica

RM: Resonancia magnética; nº: Número de pacientes; MC: Metilcelulosa; PEG: Polietilenglicol; S: Sensibilidad; E: Especificidad

7.- Ecografía en la valoración de la recurrencia postquirúrgica

7.1. Generalidades sobre la ecografía en la enfermedad inflamatoria intestinal

La ecografía intestinal se considera una técnica de imagen tan precisa como la TC y la RM tanto en la detección de la EII, como para la valoración de la extensión extramural y el seguimiento de los pacientes con EC (94,104,136,137).

En una reciente revisión sistemática de la literatura sobre la evaluación de la EC, dirigida por Panés et al (104), no se hallaron diferencias en la exactitud diagnóstica entre las técnicas seccionales de imagen (ecografía, TC y RM), por lo que debido a que los pacientes con EC necesitan reevaluaciones frecuentes del estado de su enfermedad, es preferible el uso de técnicas como la ecografía o la RM, que no conllevan radiación.

Durante muchos años se consideró que el gas intraluminal y los movimientos de la pared intestinal impedían la valoración ecográfica de las asas intestinales. Esto ocurre con frecuencia en las asas intestinales normales; sin embargo, el intestino patológico se caracteriza por contener escasa cantidad de gas intraluminal, mostrar una motilidad reducida y tener una pared engrosada y rígida; todo lo cual se combina de forma que permite una valoración ecográfica adecuada de los segmentos afectados en la mayoría de los pacientes con EC (138). Otra de

INTRODUCCION

las limitaciones clásicas de la ecografía es su aplicación en pacientes obesos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con EC que son el objeto del estudio, son delgados, lo cual favorece su empleo y permite la valoración e interpretación de los hallazgos (139,140). Un beneficio muy importante es su carácter en tiempo real, que permite la valoración del estado del intestino, incluyendo su contenido, su calibre y su motilidad, especialmente útil en la valoración de las estenosis.

7.2.- Técnica de la ecografía intestinal

La técnica de la ecografía del tubo digestivo requiere habilidad y cierta experiencia, cualidades que se consiguen con entrenamiento previo. Existe una curva de aprendizaje, explicando que se obtengan mejores resultados a medida que aumenta la experiencia. Por otra parte, es necesario realizar la exploración con una técnica meticulosa y dedicándole tiempo. Otro aspecto fundamental para obtener un buen rendimiento de la técnica es la utilización de sondas de alta frecuencia; se puede realizar un examen general inicial de la cavidad abdominal con sondas convex de 3-5 MHz, pero para un examen detallado de las asas intestinales y de los tejidos adyacentes es imprescindible el empleo de sondas convex o lineales de mayor frecuencia (5-15 MHz) porque valoran con mayor resolución la pared intestinal. La realización de la ecografía en ayunas facilita el examen porque disminuye el gas, pero no hay necesidad de otra preparación especial (138).

7.2.1. Ecografía en modo B

En el examen de la cavidad abdominal comenzamos con un estudio ecográfico en modo B (escala de grises) para valoración de la disposición del colon y del íleon y detectar el segmento anastomótico (ileocolónico, colocolónico o ileorrectal). Puylaert describió en 1986 la técnica de “compresión gradual” para el estudio de pacientes con dolor en FID y sospecha de apendicitis aguda (141). La técnica consiste en incrementar de forma progresiva la presión con el transductor para desplazar el gas intestinal y disminuir la distancia entre el transductor y el área de interés. Comenzamos el estudio con transductor convex de 3,5 MHz de frecuencia y posteriormente se utiliza sonda convex o lineal de alta frecuencia (> 5 MHz) que tienen menor penetración pero mayor resolución, para valorar la pared intestinal y la presencia de complicaciones.

En condiciones ideales se pueden distinguir hasta 5 capas concéntricas en la pared intestinal alternando capas ecogénicas con capas hipoecoicas (Figura 4) (138,142). Solo la ecografía permite la valoración de todas las capas sin necesidad de contraste. El grosor de la pared normal, medido desde la línea central ecogénica de la superficie mucosa hasta la serosa, debe ser menor de 3 mm aunque puede llegar hasta 5 mm dependiendo de la distensión de la luz (60).

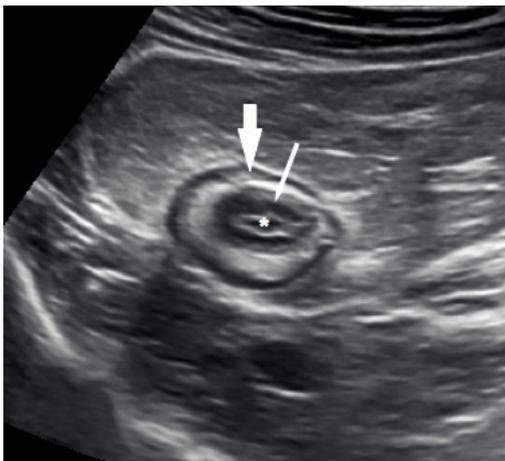


Figura 4. Imagen ecográfica de engrosamiento de pared de íleon neoterminal. Corte ecográfico trasversal de FID de un paciente de 38 años con EC que muestra un asa de intestino delgado con pared engrosada con estructura de capas hallazgo que identifica el tubo digestivo. Capa hipoeoica externa (flecha gruesa): muscular propia. Capa hipoeoica interna (flecha fina): muscular mucosa. Luz intestinal (asterisco).

Normalmente las asas intestinales muestran peristaltismo y se pueden diferenciar las válvulas conniventes del intestino delgado y las haustras del colon, sobre todo cuando hay líquido en la luz.

Algunos autores utilizan grandes cantidades (1000-1500 ml) de solución isotónica no absorbible, anecoica, ya sea por vía oral (SICUS; del inglés Small Intestine Contrast Ultrasonography), o por sonda nasoyeyunal (sonoenteroclis). Con ello se consigue reducir los artefactos de aire, mejorar la visualización de las capas de la pared y la localización topográfica de las lesiones (143); pero esta práctica aunque mejora significativamente los resultados, alarga excesivamente el tiempo de exploración, con una media aproximada de 40 min, por lo que no se utiliza de forma rutinaria (144,145). Por otra parte, Bru et al (146)

INTRODUCCION

describieron la ecografía con enema de suero fisiológico para evaluar la afectación del colon.

7.2.2. Ecografía Doppler color

La aplicación Doppler color permite la medición del flujo arterial y venoso mesentérico, así como la valoración de los vasos macroscópicos de la pared intestinal. Estos vasos son de pequeño tamaño y se caracterizan por tener flujo lento y velocidades bajas. Si queremos evaluar la vascularización de las asas debemos tener optimizados los parámetros Doppler color del equipo ecográfico con la máxima sensibilidad. Se deben utilizar programas con la persistencia del color al máximo, el filtro bajo (aproximadamente 50 Hz) y escalas de velocidad bajas. La ganancia de color debe estar ajustada para maximizar la visualización de los vasos, evitando los artefactos de ruido de color. Es aconsejable utilizar un programa especial, previamente ajustado y evitar modificar estos parámetros durante la exploración, para disminuir la variabilidad en la interpretación del grado de vascularización.

Para medir la intensidad de la vascularización de la pared del asa, Spalinger et al (147) desarrollaron una escala semicuantitativa en la que contaban el número de señales Doppler color en una área de 1-2 cm² de la pared engrosada intestinal y las clasificaron en tres grupos: flujo leve (ninguna señal o hasta 2 señales), moderado (de tres a cinco señales) y grave (más de cinco señales). En ese mismo año, Ruess et al (148) desarrollan una escala compuesta por cuatro grados del 1 al 4 (1=ausencia de vasos, 2=mínima vascularización o 1 a 5

INTRODUCCION

pixeles de color por cm, 3=moderada vascularización o > 5 focos de color por cm y 4=marcada o severo aumento de la vascularización. En el trabajo de Ripollés et al (149) se determinaron cuatro grados para medir el grado de vascularización intestinal en pacientes tratados por EC: Grado 0 (normal)=menos de 2 señales Doppler, Grado 1 (leve)=2-4 señales Doppler, Grado 2 (moderado)=5-10 señales Doppler y Grado 3 (grave)=más de 10 señales Doppler (figura 5).

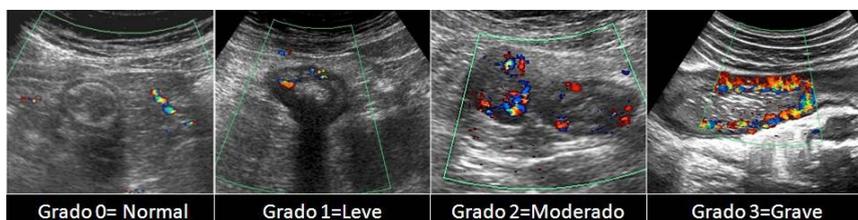


Figura 5. Escala de grados Doppler color según Ripollés et al (149).

7.2.3. Ecografía con contraste intravenoso

La introducción de los medios de contraste ecográficos (CE) intravenosos en la práctica clínica, ha abierto nuevas perspectivas a la ecografía. Estos contrastes permiten el examen de la microvascularización de múltiples órganos abdominales como hígado, riñón, páncreas, intestino o bazo, de forma similar a la TC o la RM (150–152). Su uso en la EII ha mejorado la exactitud de la ecografía Doppler color en la evaluación de la vascularización de la pared intestinal en pacientes con EC ya que podemos valorar en tiempo real la microvascularización parietal con una resolución de contraste de imagen similar a la de la TC o la RM (153–155).

INTRODUCCION

Los CE son sustancias exógenas, administradas por vía endovenosa, que aumentan la señal ecográfica, actuando como trazadores del flujo sanguíneo y por tanto, son útiles para realizar la ecogenicidad de la sangre y la evaluación del flujo sanguíneo en los vasos. Estos agentes de contraste están basados en microburbujas rellenas de gas, con un diámetro de 2-6 μm , envueltas por una cubierta compuesta de diferentes lípidos o polímeros que les dan estabilidad (150,156). Los primeros CE comercializados en España estaban constituidos por microcristales de galactosa estabilizados con ácido palmítico (por ejemplo, Levovist®, Schering, Berlín) y se denominaron ecopotenciadores porque son sustancias que potencian la señal Doppler color. Actualmente no se usan en la práctica clínica porque no se valoraba bien la microvascularización y por su corta duración.

Los CE disponibles en la actualidad son los llamados de segunda generación (por ejemplo, SonoVue®, Bracco, Italia) y son microburbujas rellenas de gases diferentes al aire, estabilizados por diferentes surfactantes. Se mantienen siempre en el espacio intravascular, a diferencia de los usados en TC y RM que tienen fase intersticial (150,157). El gas de las microburbujas es exhalado por los pulmones después de 10-15 minutos de la inyección cuando el gas difunde a través de la fina cubierta que lo recubre (150).

El CE utilizado en España es SonoVue® (Bracco, Italia), un CE de segunda generación formado con burbujas de hexafluoruro de azufre estabilizadas con una cubierta de fosfolípidos. El CE

INTRODUCCION

es inyectado en bolos de 5, 2.4 o 1.2 ml según el transductor elegido y el órgano a estudio, por una vía venosa periférica a través de un catéter de 20 G, seguido de la inyección de 10 ml de solución salina normal (0.9% ClNa) (figura 6). Por lo general para el estudio intestinal se utilizan bolos de 1.2 ml o 2.4 ml si se usan transductores de 3 MHz y 5 ml cuando se utilizan sondas de alta frecuencia desde 6 a 10 MHz (convex o lineal) (158).

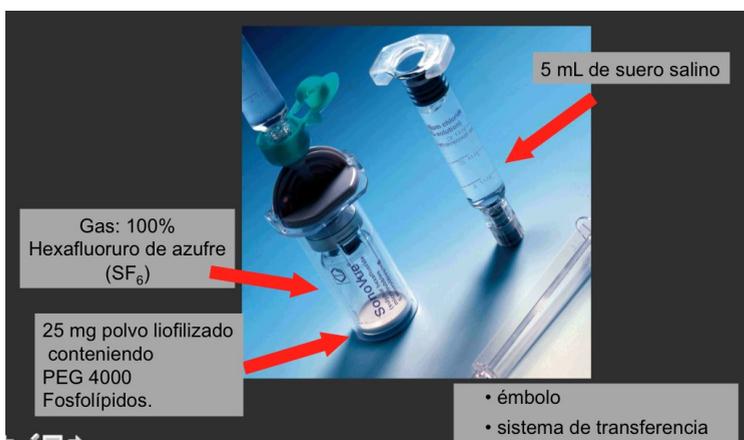


Figura 6. Modo de preparación del contraste ecográfico. El suero salino se introduce en la jeringa y se inyecta en el vial que contiene el polvo y el gas. Después el vial se agita para mezclar el contenido y después se introduce en la jeringa para la inyección.

La señal procedente de los CE es difícil de discernir del tejido circundante cuando se usa la ecografía convencional en modo B, de manera que la visualización de las microburbujas después de la inyección del CE requiere tener instalados en el ecógrafo programas de imagen específicos para el contraste que permitan aumentar la diferencia entre la señal que llega de

INTRODUCCION

las microburbujas y la señal que procede de los tejidos. Cuando las burbujas están en un campo de ultrasonidos tienen oscilaciones de tamaño, que son mayores que las del tejido normal que apenas se comprime. A una presión determinada este movimiento es asimétrico y genera unos ecos con respuesta no lineal (señal armónica), a diferencia de la generada por el tejido normal, con respuesta lineal (señal fundamental). Los armónicos procedentes de las microburbujas son los responsables de la imagen del CE y son selectivamente detectadas por las técnicas específicas de contraste disponibles en los equipos. La mayoría utilizan la técnica de inversión de pulsos que suprime las señales lineales procedentes de los tejidos y potencia la recepción de la respuesta no lineal (armónicos) de las microburbujas. Otro aspecto importante para la valoración de la respuesta no lineal de las microburbujas es el índice mecánico (IM) utilizado. El IM es la fuerza con que las ondas de ultrasonidos comprimen las microburbujas. La utilización de IM bajos (<0.10) minimiza la rotura de burbujas y permite mantener un número suficiente de burbujas para la evaluación continua del realce en tiempo real durante varios minutos (156). Los IM bajos provocan armónicos sólo en las microburbujas (apenas hay respuesta de los tejidos normales, que son estimulados por IM más altos); por esto, antes de la inyección del contraste partimos de una imagen inicial casi negra porque se anula la señal de los tejidos normales. Tras la inyección del contraste, la imagen visualizada corresponderá casi totalmente a la respuesta de las microburbujas distribuidas en los órganos evaluados con el

INTRODUCCION

transductor (figura 7).

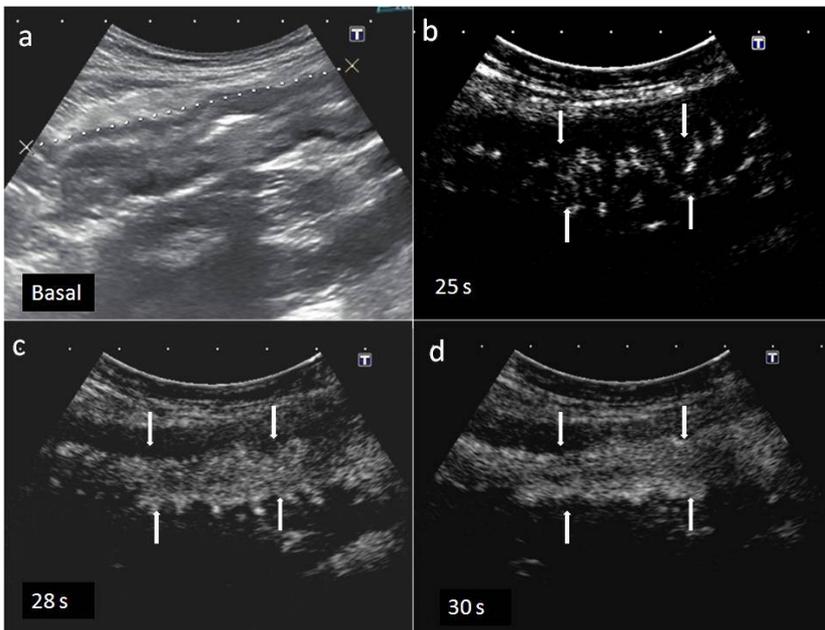


Figura 7. Secuencia del realce en un tramo de segmento de asa intestinal tras la inyección del contraste ecográfico. a) Ecografía en modo B basal sin contraste. Se aprecia un segmento de íleon de paredes engrosadas (línea punteada representa la longitud). b),c) y d) secuencia temporal ecográfica tras la inyección del contraste. Obsérvese como la pared (entre flechas) va realzando con el paso del tiempo.

El realce de los tejidos se puede valorar subjetivamente (valoración visual cualitativa) o se puede medir objetivamente mediante análisis de curvas tiempo-intensidad (valoración cuantitativa), con medidas del realce durante un tiempo determinado en una región de interés (ROI; del inglés: *region of interest*) seleccionada manualmente (figura 8).

INTRODUCCION

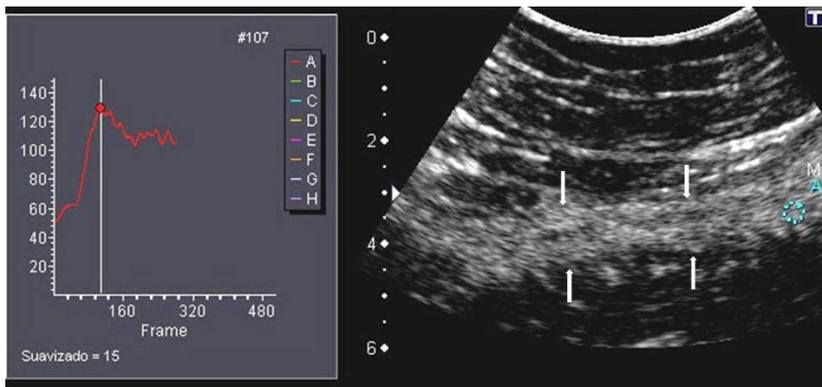


Figura 8. Ecografía con contraste iv. en segmento de colon descendente de paciente con EC. Se aprecia aumento de la señal tras el realce en la pared (entre flechas) y se muestra la posición del ROI (A) en el espesor de la pared. En la curva tiempo-intensidad queda representado la variación del brillo o intensidad de la región seleccionada (porción horizontal del eje) a lo largo del tiempo (porción vertical del eje). Se señala el pico de máximo de realce alcanzado (punto rojo).

La curva se obtiene directamente con un programa específico incorporado en los equipos de ecografía o se transmite con programa de cuantificación específico a un ordenador personal con formato DICOM. Automáticamente se obtiene la curva de tiempo-intensidad. La vascularización del equipo es medida por escala de grises de 0 (píxeles negros) a 255 (píxeles blancos). De las curvas se pueden obtener diferentes parámetros semicuantitativos: pico de máximo realce, tiempo hasta el pico, área bajo la curva, realce absoluto o el porcentaje de captación (155).

Los CE son muy seguros, con una incidencia de efectos adversos muy baja (0-5%). Las reacciones graves (disnea, hipotensión, bradicardia o shock) se han descrito en 1:10.000 casos. Las reacciones de hipersensibilidad son mucho menos

INTRODUCCION

frecuentes que con los contrastes utilizados en TC o RM, con una tasa aproximada del 0.001% (151,159,160). Otra ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, lo que permite su utilización en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales suelen ser leves (cefalea, náuseas, vómitos, mareos, alteración del sentido gustativo, sensación de calor, parestesias, eritema cutáneo, escozor) y autolimitados. Excepcionalmente se han descrito muertes por el uso de CE, aunque en la mayoría de los casos los pacientes presentaban un riesgo subyacente elevado de complicaciones cardíacas mayores, que pudo contribuir al desenlace fatal; por este motivo, el hexafluoruro de azufre (SonoVue®) está contraindicado en el síndrome coronario agudo reciente y en la miocardiopatía isquémica inestable, en la insuficiencia cardíaca aguda y en los trastornos graves del ritmo cardíaco (150,161).

7.3. Hallazgos ecográficos en la enfermedad inflamatoria intestinal

El diagnóstico de EII en ecografía se basa fundamentalmente en la detección de un engrosamiento de la pared de un segmento intestinal >3 mm, que con frecuencia es un segmento rígido y poco compresible (136,162,163). Además del grosor debe analizarse la persistencia o pérdida de la estructura de capas de la pared, si la afectación es continua o discontinua y la simetría o asimetría del engrosamiento (figura 9).

INTRODUCCION



Figura 9. Imagen ecográfica de engrosamiento parietal intestinal por EII. Varón de 45 años con EC de 10 años de evolución. Corte ecográfico longitudinal del íleon donde se aprecia un segmento largo con engrosamiento de la pared (entre cursores +) y rigidez.

La ecografía, al igual que otras técnicas seccionales de imagen, no detecta habitualmente los cambios mucosos superficiales de la enfermedad. Sin embargo, en ocasiones pueden observarse en el seno de la pared engrosada líneas ecogénicas producidas por úlceras, que pueden penetrar profundamente en la pared para formar “*sinus tracts*” o fisuras (figura 10), y que pueden extenderse fuera de la serosa en el tejido adyacente a las asas inflamadas (164).

INTRODUCCION

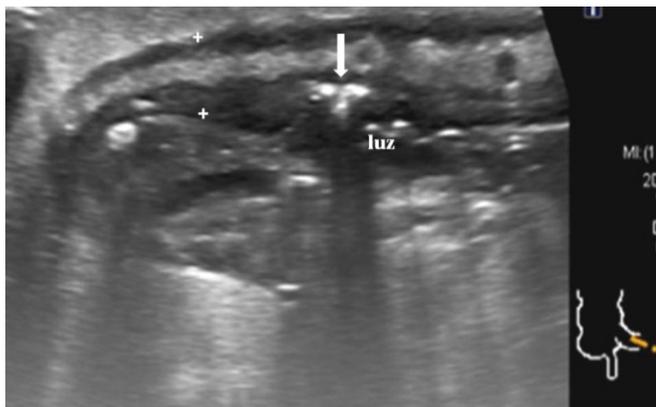


Figura 10. Imagen ecográfica de fisura en la pared intestinal. Varón de 37 años con EC. Corte longitudinal ecográfico en íleon terminal con engrosamiento de la pared (entre cursosres +) con una imagen ecogénica lineal en la profundidad de la pared (flecha) correspondiente a úlcera profunda. La luz intestinal se aprecia como parcialmente colapsada.

Las fisuras pueden finalizar abruptamente en el mesenterio (ciegas) o formando una masa inflamatoria. El término fístula implica una comunicación entre órganos cubiertos por epitelio o con la piel; las fístulas pueden producirse con otras asas intestinales (fístula enteroenteral) (figura 11), con el mesenterio (fístula enteromesentérica), con estructuras adyacentes (fístula enterovesical), con la pared abdominal (fístula enterocutánea) o con el músculo psoas (fístula retroperitoneal). Si contienen burbujas de gas en el interior se identifican como líneas ecogénicas en la grasa mesentérica; si no contienen gas se visualizan como tractos hipoeoicos (165).

INTRODUCCION

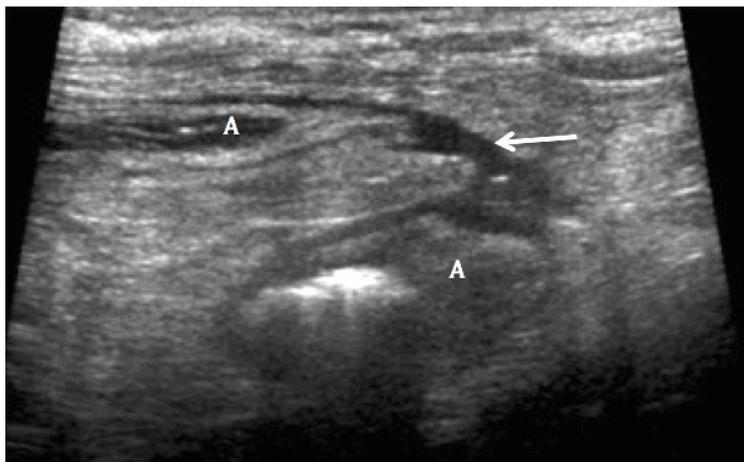


Figura 11. Ecografía de fistula por EC. Mujer de 45 años con EC. Imagen ecográfica que muestra fistula enteroenteral visualizada con tracto hipocóico (flecha) uniendo dos asas intestinales (A).

Las masas inflamatorias se forman a partir de la extensión extramural del proceso inflamatorio en el mesenterio cercano al asa y pueden ser flemones o abscesos. Los flemones se identifican ecográficamente como masas hipocóicas mal definidas y los abscesos como colecciones hipocóicas o quísticas con pared gruesa, que pueden contener gas visualizado como ecos internos (Figura 12) (139). Con el modo Doppler color podemos detectar la presencia de señal Doppler color en el seno de la lesión que caracteriza a los flemones o la ausencia de Doppler color en la zona central de los abscesos.

INTRODUCCION



Figura 12. Ecografía de EC complicada con absceso. Mujer de 44 años con EC. Imagen redondeada anecoica (*) correspondiente a absceso mesentérico situado anterior a un asa intestinal de paredes engrosadas (flecha).

La diferenciación entre flemón y absceso tiene importantes implicaciones en el manejo del paciente, ya que los abscesos pueden requerir drenaje percutáneo o quirúrgico mientras que los flemones normalmente responden al tratamiento médico. (143,166). En los casos dudosos el uso de CE puede ayudar a su diferenciación. La ausencia de realce en una masa hipoeoica inflamatoria indicaría que se trata de un absceso y esto conlleva también una implicación pronóstica, en especial con los nuevos tratamientos biológicos que están contraindicados ante la presencia de abscesos(167).

Las adenopatías son frecuentes en la inflamación activa por EC, y se suelen apreciar como nódulos hipoeoicos redondos en el mesenterio próximo a las asas inflamadas.

INTRODUCCION

Los signos clásicos ecográficos de actividad inflamatoria en la EC son el engrosamiento de la pared, la pérdida de estructura de las capas, la presencia de ulceraciones superficiales o profundas, o las complicaciones extraentéricas (168). La hiperemia de la pared se puede constatar tanto con el aumento de la señal del flujo Doppler color mural como con el realce tras la administración de CE (figura 13). Ambas expresan un aumento de la vascularización que se ha relacionado en múltiples trabajos con la actividad inflamatoria (154,169–172). Por otra parte, su ausencia muestra el carácter quiescente o fibrótico de la enfermedad (162).

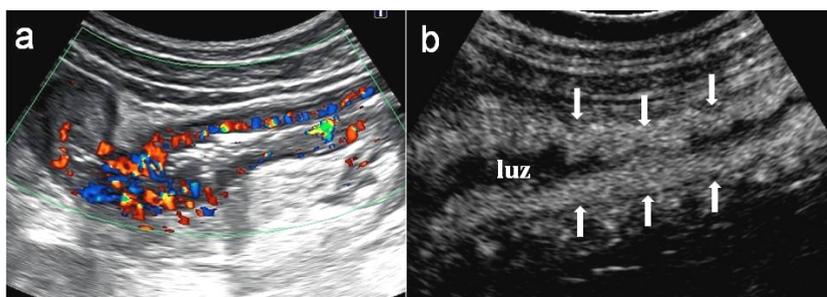


Figura 13. Ecografía Doppler color y con contraste ecográfico en paciente con EC. Mujer de 29 años con EC con criterios clínicos de actividad. a) Ecografía Doppler color mostrando un asa de íleon con marcada hiperemia en la pared. b) Ecografía con contraste mostrando realce homogéneo y completo de la pared del íleon indicando actividad inflamatoria. Las flechas señalan las paredes del asa, por fuera de la luz.

La ecografía Doppler color permite realizar una estimación semicuantitativa de la cantidad de vasos en la pared y clasificarlo en grados (148,173), pero los CE son más sensibles y objetivos para la evaluación del realce y grado de

INTRODUCCION

vascularización de la pared engrosada, pues con el uso de las técnicas de cuantificación, podemos obtener mediciones objetivas del grado de vascularización de la pared intestinal (153,158,171,174). Además, permite demostrar el tipo de realce mural: de capas internas, difuso, de submucosa o ausencia de realce (158) lo que puede confirmar la presencia de inflamación de un asa o su carácter quiescente en caso de ausencia del mismo.

Otra de las aplicaciones del contraste ecográfico intravenoso en el paciente con EII, es en el estudio de las estenosis (158). Al igual que ocurre con los estudios de TC y RM, las estenosis inflamatorias muestran realce mural que puede ser cuantificado, a diferencia de las estenosis fibrosas, que muestran ausencia de realce.

7.4. Hallazgos ecográficos en la recurrencia postquirúrgica.

La ecografía es por definición una técnica subjetiva y su uso en el estudio de la recurrencia puede ser particularmente difícil considerando los escasos puntos anatómicos de referencia y la elevada variabilidad anatómica por ser pacientes con intervención previa. Las manifestaciones ecográficas de recurrencia son similares a las descritas en los estudios convencionales de EII, aunque circunscritas a la anastomosis y segmento preanastomótico y con algunas diferencias que se describen a continuación.

El grosor de la pared de la anastomosis y/o segmento preanastomótico es el principal parámetro en la valoración de

INTRODUCCION

recurrencia (figura 14). Se considera que un grosor mayor de 3 mm tiene una sensibilidad entre el 77 y el 86 %, una especificidad entre el 33 y el 95% y un valor predictivo negativo entre el 16,6 y 80 % para la detección de recurrencia (91,102,121–124,175). Algunos autores consideran que el grosor patológico es 4 mm (125,176) o incluso 5 mm (79,120,177), aunque esta variación depende de la distensión previa de la luz con contraste oral. Estableciendo un valor de corte del grosor de la pared de 5 mm, Rispo et al (122) obtuvieron una excelente correlación con la endoscopia para diferenciar recurrencia leve de grave ($\kappa = 0,9$). En otros estudios con ecografía con contraste oral, la gravedad endoscópica se relacionó con un grosor parietal >4 mm (123), con sensibilidad de 86 % y especificidad de 96 %.

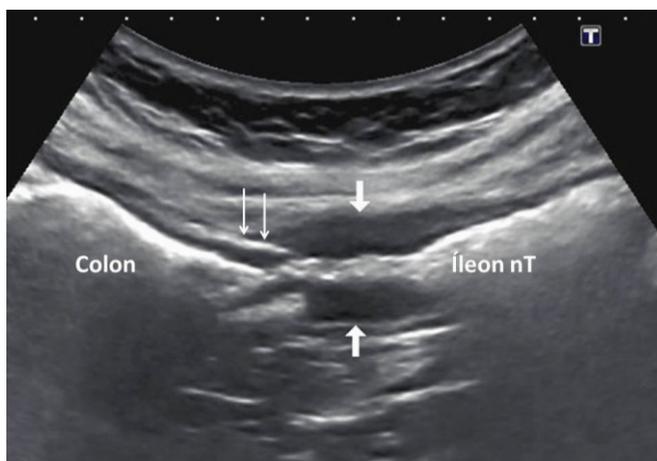


Figura 14. Ecografía de recurrencia postquirúrgica con engrosamiento de pared. Mujer de 69 años intervenida por EC fistulizante hace 6 años con resección ileocecal. Ecografía en fosa ilíaca derecha donde se identifica la sutura de la anastomosis (flechas finas) y el engrosamiento de la pared del íleon neoterminal (íleon nT) (flechas gruesas).

INTRODUCCION

Además del grosor de la pared en la anastomosis y en el íleon neoterminal, también debe analizarse la persistencia o pérdida de la estructura de las capas de la pared y la simetría o asimetría del engrosamiento. En el trabajo de Parente et al (125), la pérdida de estratificación o un patrón hipoecoico de la pared de la anastomosis en el seguimiento durante el primer año de la cirugía se asoció con un aumento del riesgo de recurrencia.

Otro hallazgo a valorar en los pacientes operados es la presencia de estenosis en la porción anastomótica o en la ileal, con o sin dilatación del segmento preanastomótico. Se considera estenosis cuando el diámetro de la luz es menor de 1 cm en el segmento anastomótico. La dilatación ileal preanastomótica se define cuando el diámetro de la luz es mayor de 2,5 cm. La presencia de un asa rígida que no se distiende acompañada de engrosamiento de la pared es muy sugestivo de proceso inflamatorio en el asa anastomótica y por lo tanto de recurrencia (102) (Figura 15) .

INTRODUCCION

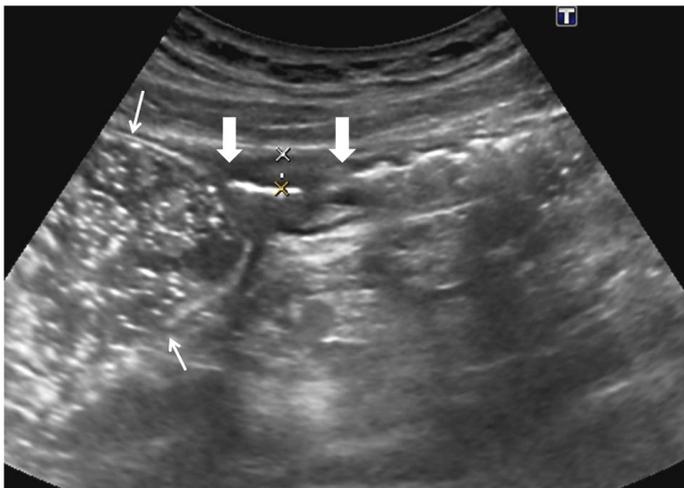


Figura 15. Ecografía con estenosis en la recurrencia. Mujer de 38 años con resección ileocecal 3 años antes por EC y perforación intestinal. Imagen ecográfica longitudinal de fosa ilíaca derecha que muestra engrosamiento (++) de un segmento corto (entre flechas gruesas que delimitan el segmento) correspondiente a la anastomosis. Nótese la dilatación del segmento proximal por estenosis de la anastomosis (entre flechas finas).

La longitud de la extensión del engrosamiento de la pared en el íleon neoterminal tiene buena correlación con el grosor de la pared anastomótica (124).

La estenosis es el hallazgo más frecuente después del engrosamiento de la pared, que en alguno de los estudios alcanza hasta a un 30 % (65). Las complicaciones extramurales se dan con menor frecuencia que en el paciente no operado (99) y suelen ser fístulas y abscesos.

En la actualidad existe poca información sobre el empleo de contrastes intravenosos en el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica de la EC, existiendo únicamente un estudio preliminar realizado por nuestro equipo en el que se hallaron

INTRODUCCION

resultados prometedores con combinación de grosor y del realce de la pared anastomótica con unos valores de sensibilidad de 98% y especificidad de 100% para el diagnóstico de recurrencia (175) (figura 16).

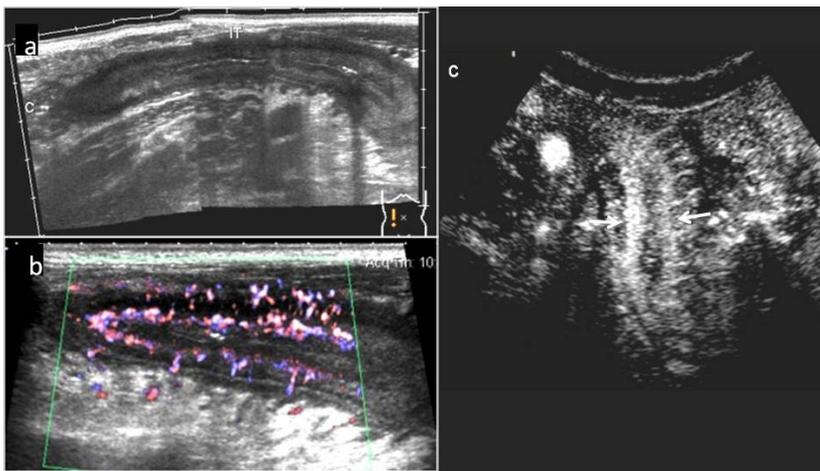


Figura 16. Ecografía en modo B, Doppler color y con contraste del mismo segmento de íleon neoterminal con recurrencia. Hombre de 36 años con resección ileocecal 14 meses antes con actividad clínica (CDAI>250) por EC. a) Corte longitudinal de fosa iliaca derecha en modo B que muestra segmento largo de íleon neoterminal (IT) con las paredes engrosadas. Colon derecho normal (C). b) Imagen Doppler color: el íleon neoterminal muestra una hiperemia intensa, con flujo Doppler color grado 3. c) Imagen contrastada: Tras inyección de contraste ecográfico el íleon presenta realce intenso (flechas), con incremento porcentual de 139%. La endoscopia mostró recurrencia grave (grado 4).

7.5. Análisis de los estudios publicados de ecografía en la recurrencia postquirúrgica

La mayoría de estudios disponibles en la literatura definen la recurrencia ecográfica como un engrosamiento de la pared de la anastomosis y muchos de ellos encuentran correlación de los hallazgos ecográficos con los hallazgos endoscópicos (79,91,102,120–126,167,175–177). Se pueden diferenciar dos grupos: los que no utilizan contraste oral y los que distienden las asas con contraste oral (tablas 7 y 8). En general analizan el valor de los hallazgos ecográficos en el diagnóstico, seguimiento o predicción de recurrencia postquirúrgica. Otros evalúan la capacidad de la ecografía para predecir la gravedad de la recurrencia. Tal y como se comenta en el artículo de revisión de Ercole et al (126), el mayor inconveniente en la interpretación de los resultados de estos estudios es la heterogeneidad en el diseño (variabilidad en los estándares de referencia y tiempos de ejecución), en los aspectos técnicos (diferentes medidas de corte para grosor de la pared) y en el uso de equipos o técnicas adicionales (ecografía Doppler color, uso de contraste oral o contraste intravenoso).

INTRODUCCION

Tabla 7. Características de los estudios que utilizan la ecografía sin contraste oral en la evaluación de recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn

Autores *	nº	Características del estudio	Parámetros de referencia	Resultados
DiCandio et al, 1986 (120)	32	Comparan ecografía con TI para detección de recurrencia endoscópica	Grosor > 5 mm	S: 82%; E: 100%; Ex: 93,7%
Andreoli et al, 1998 (177)	41	Valor de la ecografía para diagnóstico de recurrencia endoscópica	Grosor > 5 mm	S: 81%; E: 86%; Ex: 83%
Maconi et al, 2001 (176)	85	Grosor como predictor de recurrencia clínica o quirúrgica. Ecografía antes y después de la cirugía	Grosor > 4 mm	Si aumenta el grosor, más riesgo recurrencia
Parente et al, 2004 (143)	127	Grosor como predictor de recurrencia clínica o quirúrgica. Ecografía antes y después de la cirugía	Grosor > 4 mm	Grosor > 6 mm tras la cirugía, > riesgo de recurrencia
Rispo et al, 2006 (122)	45	Valor del grosor para diagnóstico y gravedad de recurrencia endoscópica	Diagnóstico: Grosor > 3 mm	S: 79%; E: 95%
			Gravedad: Grosor > 5 mm	S: 94 %; E 100 %
Orlando et al, 2006 (79)	39	Valor de la ecografía y la calprotectina fecal para predecir recurrencia endoscópica al 3º mes de la cirugía	Grosor > 5 mm	S: 26%; E: 90%
			Calprotectina > 200 mg	S: 63%; E: 75%
Paredes et al, 2010 (95)	33	Valor de la ecografía, Doppler color y gammagrafía con leucocitos marcados para diagnóstico y gravedad de recurrencia endoscópica	Diagnóstico: Grosor > 3 mm +/- Doppler color	S: 76,9%; E: 57,1%
			Gravedad: Grosor > 5 mm y Doppler color grado 2o3	S: 86,7%; E: 66,7%
Cammarota et al, 2013 (178)	196	Grosor de pared como predictor de recurrencia quirúrgica.	Grosor > 3mm	RR = 2.1 de recurrencia quirúrgica
Ribaldone et al, 2015 (179)	33	Valor de ecografía Doppler color en la predicción de recurrencia quirúrgica	Grosor > 3mm y Doppler color	RR = 2 con grosor > 5 mm y Doppler presente

* Las referencias se ordenan por año de publicación; entre paréntesis se indica la referencia bibliográfica

nº= Número de pacientes; TI: Tránsito intestinal; S= Sensibilidad; E= Especificidad; Ex= Exactitud; RR= riesgo relativo.

INTRODUCCION

Tabla 8. Características de los estudios que utilizan la ecografía con contraste oral en la evaluación de recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn

Autores *	nº	Características del estudio	Parámetros de referencia	Resultados
Biancone et al, 2007 (91)	22	Valor de la ecografía y CE para detección de recurrencia endoscópica en primer año postquirúrgico	Grosor > 3 mm en anastomosis e íleon NT	S: 100%; E: 0%
			Grosor > 3 mm solo íleon NT	S: 86%; E: 33%
Castiglione et al, 2008 (123)	40	Valor de la ecografía en la detección y gravedad de recurrencia endoscópica	Diagnóstico: Grosor pared > 3 mm	S: 82%; E: 94%
			Gravedad: Grosor pared >4 mm	S: 86%; E: 96%
Calabrese et al, 2009 (121)	72	Valor de ecografía para diagnóstico y gravedad de recurrencia endoscópica	Diagnóstico: Grosor pared >3 mm	S:92,5%; E: 20%; Ex: 87,5%
Onali et al, 2010 (102)	25	Estudio longitudinal durante 3 años. Comparan ecografía con endoscopia	Grosor pared > 3 mm	S:86,7% E: 66,7%
Pallotta et al, 2010 (124)	58	Valor de ecografía para el diagnóstico y gravedad de recurrencia endoscópica	Grosor pared > 3 mm Extensión del engrosamiento	Grosor > 3,5 mm identificó el 100% de recurrencia

* Las referencias se ordenan por año de publicación; entre paréntesis se indica la referencia bibliográfica

CE: Cápsula endoscópica; nº= Número de pacientes; S= Sensibilidad; E= Especificidad; Ex= Exactitud; íleon NT: íleon neoterminal.

Las primeras referencias del uso de la ecografía en la detección de recurrencia postquirúrgica se describen en 1986 por DiCandio et al (120), en un trabajo que compara la ecografía con tránsito intestinal y con la endoscopia. Andreoli et al en 1998 (177) sugieren utilizar la ecografía en caso de

INTRODUCCION

sospecha clínica de recurrencia reservando la ileocolonoscopia para casos negativos o inciertos. Posteriormente el equipo de Maconi y Parente et al (125,176), evalúan el papel de la ecografía (grosor de la pared intestinal) como predictores de recurrencia. En 2006, Rispo y su grupo (122) utilizando el grosor de la anastomosis mayor de 3 mm y mayor de 5 mm, logran unos buenos resultados para el diagnóstico y valoración de la gravedad de recurrencia respectivamente. El papel de la ecografía y calprotectina como predictores de recurrencia también ha sido evaluado por Orlando et al (79). Analizan el mejor punto de corte de la calprotectina para establecer recurrencia y realizan ecografía a los tres meses de la cirugía, con evaluación endoscópica al año. Si la ecografía es positiva para recurrencia, puede ser indicación de colonoscopia. Si ecografía es negativa, y la calprotectina es mayor de 200mg/L, este hallazgo puede usarse como herramienta para la indicación de colonoscopia.

Con el estudio de Biancone et al en 2007 (91), se inician unos trabajos en los que utilizan el contraste oral en la ecografía para mejorar la distensión de las asas. En este trabajo en concreto realizan controles con ecografía y con cápsula endoscópica a los 3, 6 y 12 meses y con endoscopia al año en 22 pacientes con EC con resección previa. La ecografía con contraste oral tuvo 100% de sensibilidad y 0% de especificidad (solo un paciente sin recurrencia que fue falso positivo). Al considerar solo recurrencia en el íleon neoterminal y excluyendo a los que la enfermedad solo se limitaba a la anastomosis, la sensibilidad fue del 86% y la especificidad del

INTRODUCCION

33%. En 2010 Onali et al (102), desarrolló un estudio longitudinal durante tres años después de la cirugía, obteniendo buena correlación entre la ecografía con contraste y la endoscopia. El mismo año, Pallotta et al (124) realizaron un estudio en 58 pacientes con EC tras resección ileal con evaluación cada 6 meses con ecografía con contraste oral e ileocolonoscopia. Correlacionaron la medida con el grado endoscópico de Rutgeerts. Comprobaron que un porcentaje alto de pacientes inició el engrosamiento parietal en la anastomosis y más tarde en el seguimiento ecográfico se extendió al íleon neoterminal por lo que los autores concluyen que la recurrencia temprana comienza en la anastomosis ileocólica, y que este hallazgo es más evidente en los estudios con contraste oral.

Posteriormente se desarrollaron otros estudios ya sin contraste oral, como el de Paredes et al (95) en 2010 que usan la ecografía Doppler color (utilizando una escala de Doppler) junto a la gammagrafía con leucocitos marcados en la predicción de recurrencia. Para el diagnóstico de recurrencia se obtuvieron resultados moderados con grosor parietal mayor de 3 mm y presencia de Doppler color mural (sensibilidad de 76,9% y especificidad de 57,1%), aunque los resultados fueron mejores para la detección de recurrencia grave con grosor >5mm y Doppler color grado 2 o 3 (sensibilidad de 86,7% y especificidad de 66,7%). Estos resultados mejoraron con la combinación de ambas técnicas (ecografía con Doppler color y gammagrafía). En 2013 y posteriormente en 2015, el grupo de Ribaldone y Cammarota et al (178,179) evalúan el riesgo de

INTRODUCCION

recurrencia quirúrgica mediante el grosor de la pared y la presencia de flujo Doppler color en la misma. Pacientes que tengan un grosor mayor de 3 mm y sobre todo mayor de 5 mm con presencia de flujo Doppler color en la pared tienen un riesgo relativo de 2.1 de desarrollar recurrencia quirúrgica. No obstante no realizan comparación con endoscopia ni gradación del flujo Doppler color.

8.-Estimación de la gravedad de la recurrencia con las técnicas de imagen seccionales

En el trabajo publicado por Rutgeerts et al (12) en 1990, expusieron que la gravedad de las lesiones tempranas en la anastomosis y/o en el íleon neoterminal de los pacientes operados, detectadas con la colonoscopia en el primer año tras la resección, pudo predecir el curso clínico de la enfermedad. Mediante el índice endoscópico que crearon, los pacientes se clasificaron en 5 grados (i0 a i4) y se observó que los pacientes con las formas leves (i0 o i1) tuvieron menos del 10 % de posibilidades de sufrir recurrencia clínica a los 10 años; por el contrario las formas más graves con lesiones extensas en el íleon neoterminal y anastomosis (i3 o i4) mostraron una rápida evolución a recurrencia sintomática y a la aparición de complicaciones.

INTRODUCCION

No obstante la ileocolonoscopy tiene sus limitaciones como son que es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones, que valora exclusivamente la mucosa y que en ocasiones en este grupo de pacientes intervenidos no consigue sobrepasar la anastomosis. Por ello algunos grupos de trabajo han analizado la utilidad de otras pruebas diagnósticas no invasivas para predecir la gravedad de la recurrencia comparándolas con la endoscopia. En la revisión sistemática de la literatura de la EC, dirigida por Panes (104) se vio que tanto la ecografía como la TC y la RM son técnicas que se pueden usar en la práctica clínica para establecer la gravedad de la enfermedad. Existe una alta correlación entre los signos de gravedad mediante la endoscopia y la intensidad de cambios hallados mediante las diferentes técnicas de imagen.

De esta manera se ha investigado la capacidad de estas técnicas para predecir gravedad endoscópica y se ha visto que el grado de alteraciones radiológicas se correlaciona con el grado endoscópico (104). Se han propuesto escalas de medición con TC, RM o ecografía basadas en los hallazgos endoscópicos, que sean capaces de aportar información precisa para definir el grado de recurrencia de forma similar a la endoscopia (128,130,133).

Rispo et al (122) y Castiglione et al (123) fueron los primeros que analizaron criterios de gravedad al estudiar los parámetros ecográficos de recurrencia. Pero fue en los trabajos mediante RM donde se comenzaron a aplicar escalas comparativas a las de los grados endoscópicos de Rutgeerts (130,131).

8.1. Estimación de la gravedad de recurrencia con RM

En el año 2008, Sailer et al (130) publicaron un trabajo con RM-enterocclisis de 30 pacientes intervenidos por EC y los clasificaron por grupos de gravedad mediante un índice de RM basado en los hallazgos en la anastomosis y el íleon neoterminal adaptándolo al índice endoscópico de Rutgeerts. Debido a que la RM no aportó suficiente resolución para diferenciar entre los grados i1 e i2 de Rutgeerts, estos se consideraron un grado común (RM1) que equivale a mínimos cambios mucosos (tabla 9). La importancia en la imagen de resonancia sería identificar el estadio de ileítis difusa aftoide (RM2), equivalente al grado i3 de Rutgeerts, y detectar los casos de recurrencia severa y complicaciones transmurales (RM3), equivalente al grado i4 de Rutgeerts, pues ambos grados requerirían tratamiento médico intenso y en el caso de existir complicaciones extramurales podría ser necesario el tratamiento quirúrgico. Los autores del estudio concluyeron que existe alta concordancia entre los grupos de gravedad en la RM y el índice de Rutgeerts, con un acuerdo del 77,8% (kappa 0,67) para la valoración de la escala de RM en conjunto y que alcanzó el 95,1% de acuerdo (kappa 0,84) cuando se diferenció solo entre bajo grado (RM0 y RM1) y alto grado (RM2 y RM3)(130).

INTRODUCCION

Tabla 9. Índice de Resonancia Magnética (RM) creado por Sailer et al. para la gradación de la gravedad de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn y su relación con el Índice de Rutgeerts (130).

Índice de RM	Definición	Índice de Rutgeerts
RM0	Sin hallazgos	i0
RM1	Irregularidades mucosas leves: engrosamiento leve de la pared y tenue realce mural de contraste, sin estenosis	i1
		i2
RM2	Alteraciones mucosas importantes: marcado engrosamiento de la pared, marcado realce mural, estenosis de bajo grado sin dilatación preestenótica.	i3
RM3	Mismos hallazgos que RM2 más: edema transmural con aumento de la señal potenciado en T2 y realce de contraste de la grasa perientérica, alto grado de estenosis con dilatación preestenótica, complicaciones extramurales (fístula, abscesos, conglomerado tumoral)	i4

El grupo de Gallego et al en 2011 (128), creó un índice de gravedad con RM-enterografía para determinar el grado de recurrencia en la anastomosis, elaborado a partir del publicado por Girometti et al (180). Asignaron una puntuación de 0 a 12 puntos a cada paciente según los hallazgos en RM y formaron dos grupos: de bajo grado con puntuación ≤ 5 y de alto grado con puntuación ≥ 6 , correlacionándolos, respectivamente, con los grados endoscópicos de Rutgeerts agrupados también en grado leve (i0,i1,i2) y grado grave (i3,i4). El establecimiento de solo dos grupos en la RM (bajo y alto grado) proporcionó una concordancia excelente con la endoscopia ($\kappa=0,87$), con una exactitud diagnóstica del 90%, sensibilidad del 85% y especificidad del 100%.

8.2. Estimación de la gravedad de recurrencia con TC.

Al igual que con la RM, el grupo de Minordi et al (133) en el año 2009, desarrolló un índice de TC adaptado al Índice de Rutgeerts con el fin de detectar los pacientes con más riesgo de complicación o necesidad de tratamiento más intenso (Tabla 10). Los autores observaron una asociación estadísticamente significativa entre determinados parámetros de imagen y distintos grados de recurrencia endoscópica. El hallazgo de engrosamiento de la pared intestinal del íleon neoterminal con realce "en capas" y signos de afectación extramural mostró una correlación positiva ($p < 0,05$) con un índice endoscópico alto (i3, i4), y la hiperdensidad mucosa sin engrosamiento mural y/o hiperdensidad mucosa con realce mural se correlacionó con grado bajo (i1) e intermedio (i2), respectivamente. Mao et al en 2013 (135) adaptaron este índice de TC de Minordi et al (133) y obtuvieron una sensibilidad del 79,1% y especificidad del 100 % para detectar los grados endoscópicos graves (i3,i4).

Tabla 10. Índice de Tomografía Computarizada (TC) desarrollado por Minordi et al (133), para la gradación de la gravedad de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn y su relación con el Índice de Rutgeerts

Índice de TC	Definición	Índice de Rutgeerts
TC0	No lesiones	i0
TC1 = Bajo Grado	Hiperdensidad mucosa sin engrosamiento de pared y sin estenosis.	i1
TC2 = Grado Intermedio	Hiperdensidad mucosa con engrosamiento de pared sin estenosis.	i2
TC3 = Alto grado	Engrosamiento de pared con signo de la diana y/o hallazgos extramurales, alto grado de estenosis y complicaciones.	i3
		i4

INTRODUCCION

Con esta escala se pretende diferenciar la recurrencia de bajo grado, que requeriría tratamiento estándar, del grado intermedio, que precisaría tratamiento inmunosupresor o biológico y del alto grado, que podría requerir intervención quirúrgica, y así contribuir a la toma de decisiones y el manejo de este tipo de pacientes. No obstante los autores concluyen que esta escala debería ser validada con mayor número de pacientes.

8.3. Estimación de la gravedad de recurrencia con ecografía.

Al igual que se ha realizado con las otras técnicas de imagen seccionales, varios estudios han sido orientados a analizar los hallazgos ecográficos que den información sobre el grado de gravedad de la recurrencia, determinados por los hallazgos endoscópicos de la escala de Rutgeerts. Se ha demostrado que tanto el grosor de la pared como el grado Doppler color son parámetros con correlación significativa positiva con el grado de actividad endoscópica en los pacientes con EC (181). Otros hallazgos relacionados con actividad inflamatoria son las complicaciones transmurales, fístulas o abscesos (173).

Los principales hallazgos que se han correlacionado con actividad en la anastomosis en pacientes con EC postquirúrgicos son el grosor de la pared de la anastomosis o segmento preanastomótico, la presencia de estenosis o longitud de la afectación ileal y el grado de flujo Doppler color

INTRODUCCION

en la pared engrosada (91,95,121,122) pero con diferencia uno de los más estudiados es el grosor de la pared (figura 17).

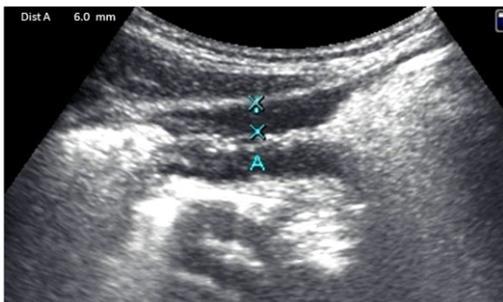


Figura 17. Ecografía con engrosamiento de la pared por recurrencia. Ecografía intestinal de FID mostrando el asa de íleon neoterminal con marcado engrosamiento de la pared de 6 mm (entre cruces).

En el estudio de Rispo et al (122) de 2006, la medida ecográfica del grosor de la pared de la anastomosis > 3 mm proporcionó una sensibilidad del 93% para detectar las recurrencias graves (≥ 3) y solo del 38% para las leves. Uno de los principales hallazgos en este trabajo es la precisión tan alta para discriminar entre las formas leves y las graves cuando se usa un punto de corte de grosor mural mayor de 5 mm, con unos resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de recurrencia grave del 94%, 100%, 100% y 96%, respectivamente.

Unos resultados similares alcanzaron Castiglione et al (123) en 2008 para el diagnóstico de recurrencia grave en el análisis de las curvas ROC, usando un grosor de corte mayor de 5 mm sin contraste oral y un grosor de 4 mm cuando usaron contraste

INTRODUCCION

oral (sensibilidad: 93% y 86 %; especificidad: 96% y 96%, respectivamente para cada técnica).

El grupo de Biancone et al (91) en 2007 comparó el grado endoscópico con el grosor de la pared anastomótica y no encontró correlación significativa entre ambas técnicas, aunque la mayoría de las anastomosis con estenosis de la luz en la ecografía (57% de las estenosis) se asociaron con grado 4 endoscópico. El mismo grupo en 2009, con mayor número de pacientes, sí que encontró correlación significativa ($r=0.67$; $p=0.0001$) entre el grosor de la pared intestinal y el grado endoscópico con la utilización de contraste oral. En los grados endoscópicos ≥ 3 la media de grosor parietal fue mayor que en los grados ≤ 2 , y también encontraron asociación significativa con el diámetro de la luz y la extensión de las lesiones (Tabla 11) (121). Estos hallazgos podrían ayudar al clínico a mantener o modificar el tratamiento o a determinar cuándo realizar endoscopia.

Tabla 11. Correlación entre hallazgos en ecografía con contraste oral y grado endoscópico de recurrencia postquirúrgica ≤ 2 vs ≥ 3 (Índice de Rutgeerts) en pacientes con enfermedad de Crohn (121)

Parámetros de ecografía con contraste oral	Índice de Rutgeerts ≤ 2 (n=29)	Índice de Rutgeerts ≥ 3 (n=43)	Valor de p
Grosor de la pared (mm)	4 (3-7)	5,5 (4-10)	p=0.0001
Diámetro de la luz (mm)	10 (5-15)	6,5 (2-15)	p=0.0001
Extensión de la lesión (cm)	5 (0-15)	10 (4-30)	p=0.0001

Resultados expresados como media (rango)

INTRODUCCION

En el trabajo de Pallotta et al (124), con un grosor parietal de corte mayor de 3,5 mm se detectó el 100% de las lesiones con grado \geq i1 de Rutgeerts, aunque no se encontraron diferencias significativas en el grosor entre los grados i1 al i4 de la escala de Rutgeerts. La extensión de las lesiones intramurales en el íleon neoterminal fue significativamente mayor en pacientes con índices de Rutgeerts i2, i3 y i4 comparado con el grado i1.

Además del grosor o la presencia de complicaciones extramurales el grupo de Paredes et al (95) en 2010 utilizó una escala con ecografía Doppler color comparándola con los grados endoscópicos de gravedad, obteniendo para el flujo Doppler color grado 2 ó 3 una sensibilidad del 80% y una especificidad del 66,7% para la detección de recurrencia grave. Si la hiperemia (flujo Doppler color grado 2 ó 3) se asociaba con grosor de pared mayor de 5 mm, la sensibilidad fue de 86,7% y la especificidad del 66,7%, por lo que solo mejora ligeramente la sensibilidad.

9. Aspectos principales del estado actual de la valoración de la recurrencia postquirúrgica en la EC que justifican la realización del estudio

El reto en la valoración de la recurrencia postquirúrgica sería encontrar unos marcadores con elevada sensibilidad y especificidad que nos permitieran reconocer de forma precoz la presencia de enfermedad y de esta manera identificar los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y poder adecuar el tratamiento y monitorizar la respuesta, sin necesidad de repetir procedimientos invasivos como la colonoscopia. Este marcador diagnóstico debería ser capaz de detectar recurrencia incluso en aquellas localizaciones inaccesibles a la colonoscopia, como en las estenosis infranqueables o con afectación extraluminal, y que además pueda servir para predecir la gravedad del proceso. También debería ser no invasivo, fácil de repetir y reproducible, sin efectos secundarios y con bajo coste económico.

En la actualidad disponemos de varios métodos no invasivos (marcadores serológicos, gammagrafía, estudios radiológicos) que se usan en el manejo de la EC, y que también tienen sus indicaciones determinadas en los pacientes intervenidos para detectar la presencia de recurrencia postquirúrgica, aunque cada uno tiene sus ventajas y limitaciones, complementándose entre ellos. No existe acuerdo de cuál utilizar ni en qué momento, pero la experiencia adquirida en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EC ha originado un aumento

INTRODUCCION

de su uso también en este tipo de situación. En los últimos años han aparecido varias publicaciones sobre el uso de las técnicas seccionales, como la TC, la RM y especialmente la ecografía, para el diagnóstico de la recurrencia postquirúrgica con resultados alentadores. De entre ellas la RM y la ecografía se distinguen por la ausencia de radiación. La ecografía en manos expertas es la técnica más rápida, más cómoda para el paciente y de menor coste.

Se ha objetivado una relación directa entre la proliferación vascular en la pared del segmento afectado en la EC, y actividad inflamatoria y este hallazgo puede ser valorada mediante el análisis del realce mural tras la inyección de contraste ya sea mediante TC o RM. La aparición reciente de los contrastes ecográficos ha supuesto otra herramienta muy útil para cuantificar la actividad inflamatoria en la EC. Por ello este trabajo pretende valorar la exactitud de esta prueba diagnóstica en la detección de recurrencia en los pacientes intervenidos por EC comparando los resultados con la endoscopia y con los índices de gravedad endoscópicos.

INTRODUCCION

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La recurrencia endoscópica postquirúrgica en la EC suele ocurrir más precozmente que la sintomática y su diagnóstico así como la tipificación de la gravedad de sus lesiones son objetivos clínicos de gran importancia ya que determinan las decisiones terapéuticas. La colonoscopia sigue siendo el “patrón oro” para la detección y gradación de la recurrencia postquirúrgica en EC, pero es una técnica mal aceptada por los pacientes por su carácter invasivo.

La utilidad clínica de la ecografía del tubo digestivo ha aumentado en los últimos años, por ser una técnica no invasiva, muy disponible, de bajo coste y capaz de detectar en tiempo real la presencia de lesiones de EC y sus complicaciones. La introducción de los contrastes intravenosos ecográficos y en concreto los de segunda generación, permite el examen de la microvascularización de la pared intestinal y hace que esta técnica sea adecuada para valorar y cuantificar la actividad inflamatoria en la EC, con una resolución de contraste similar a la de la TC o la RM. Se ha demostrado la utilidad de la ecografía abdominal con contraste en establecer la naturaleza de las estenosis intestinales (de predominio inflamatorio *versus* fibrótico) en la EC y estudios más recientes han probado buena correlación entre el realce de la pared intestinal con contraste ecográfico y la gravedad de la inflamación medida endoscópicamente, sobre todo con las técnicas de cuantificación del realce parietal.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo a las consideraciones anteriores, **NUESTRA HIPÓTESIS** es que la ecografía con la aplicación del contraste intravenoso puede ser una técnica útil para detectar actividad inflamatoria en el segmento anastomótico en los pacientes intervenidos por EC y que puede ser una alternativa a la colonoscopia en la detección y gradación de la severidad de la recurrencia postquirúrgica.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la utilidad de la ecografía con contraste intravenoso para detectar la presencia de recurrencia endoscópica en íleon neoterminal en pacientes intervenidos por EC y su capacidad en predecir su gravedad, mediante el análisis de los hallazgos ecográficos y la cuantificación del realce con contraste ecográfico, comparándolo con los hallazgos endoscópicos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Obtener parámetros ecográficos que indiquen la probabilidad de recurrencia endoscópica y elaborar una escala de gravedad que permitan clasificar a los pacientes de mayor riesgo de recurrencia.
- Valorar el papel de los parámetros clínicos (CDAI) y de laboratorio (PCR) y su utilidad en la detección y gradación de la recurrencia endoscópica postquirúrgica.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

III. MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

1.- Diseño del estudio

El presente es un estudio prospectivo trasversal que compara pruebas diagnósticas, de 109 meses de duración (desde enero de 2007 hasta febrero de 2016). El proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset.

1.1. Selección de pacientes

En el estudio se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva todos aquellos pacientes visitados en la Consulta Externa de enfermedades inflamatorias intestinales del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Doctor Peset o ingresados en la Sala de Hospitalización del mencionado Servicio. Los pacientes se incluyeron independientemente de su situación clínica (recurrencia clínica o ausencia de la misma) cuando tuvieran una indicación para practicar una colonoscopia por cualquier motivo (determinar recurrencia endoscópica tras intervención, despistaje de neoplasia de colon o situación clínica particular que requiriera la realización de la exploración).

Todos los pacientes fueron informados de la naturaleza y del propósito de las exploraciones complementarias que se iban a practicar y dieron por escrito su consentimiento para participar en el estudio.

1.2. Criterios de inclusión y exclusión

1.2.1. Criterios de inclusión

MATERIAL Y METODO

- Pacientes de ambos sexos
- Edad igual o superior a 18 años
- Pacientes con diagnóstico de EC sometidos a una resección ileocolónica como consecuencia de su enfermedad, en la que se hubiera realizado anastomosis ileocolónica e íleocecal (incluidos los pacientes en que se amplíen los márgenes de resección a otros segmentos).

1.2.2. Criterios de exclusión

- Embarazo
- Contraindicaciones del contraste ecográfico: síndrome coronario agudo reciente, miocardiopatía isquémica inestable o trastornos graves del ritmo cardíaco.
- Negativa a participar en el estudio.

1.3. Grupo de estudio

Se incluyeron los pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva durante el periodo de estudio, y que finalmente cumplieron los criterios de inclusión.

Basándonos en los resultados obtenidos por una prueba como es la ecografía con contraste oral con una sensibilidad del 82% y especificidad del 94% para el diagnóstico de recurrencia (102,123), el tamaño muestral requerido para un nivel de confianza del 95% debería ser de 96 pacientes para realizar este estudio.

2. Método de recogida de datos y variables analizadas

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se recogieron en el momento de la primera visita en la consulta externa por el especialista de Digestivo. Al mismo tiempo, se solicitaron las siguientes exploraciones: colonoscopia, ecografía intestinal con contraste y determinaciones analíticas.

La recogida de los datos clínico-biológicos y de los correspondientes a las diferentes exploraciones se realizó con una diferencia de tiempo entre ellos no superior a tres meses.

2.1. Variables demográficas y otros datos de antecedentes

- Características demográficas: Edad y sexo.
- Hábitos: Fumador activo, exfumador y no fumador.

2.2. Variables clínico-biológicas

Estos datos fueron recogidos por el facultativo de Medicina Digestiva responsable del paciente.

- Actividad clínico-biológica:

El CDAI, se calculó según los parámetros recogidos en la tabla 3 en el periodo de una semana y se clasificó en las siguientes categorías:

- Enfermedad inactiva: CDAI menor de 150 puntos
- Enfermedad activa: CDAI igual o mayor de 150 puntos

MATERIAL Y METODO

La PCR se determinó mediante el reactivo látex CPR Vario por el método de inmunoturbidimetría (Architect c16000, Abbot, Illinois, USA) considerando como normales valores ≤ 10 mg/l.

- **Datos relacionados con la resección intestinal:**

- Tiempo transcurrido en meses entre cirugía y fecha de la colonoscopia
- Tipo de resección realizada: ileocecal o ileocolónica.
- Tipo de anastomosis: latero-lateral, termino-lateral, termino-terminal
- Número de resecciones en el momento del estudio.
- Motivo de la intervención: fracaso de tratamiento médico o por complicación de su enfermedad de Crohn tipo estenosante, fistulizante o complicación mixta.

- **Datos en relación con el tratamiento médico.** Se registró el tipo de tratamiento previo a la realización de las pruebas: sin tratamiento, aminosalicilatos, inmunomoduladores, biológicos o corticoides.

2.3. Variables ecográficas

2.3.1. Variables recogidas en la ecografía en modo B y ecografía Doppler color

- **Grosor de la pared** del segmento preanastomótico y/o íleon neoterminal, expresándolo en milímetros (mm).
- Presencia de **complicaciones transmurales:**
 - Fístulas, definidas como un tracto hipoecoico, con o sin contenido ecogénico, ciego a mesenterio o

MATERIAL Y METODO

comunicando asas intestinales, vejiga o pared abdominal.

- Masas inflamatorias o flemones, definidos como lesiones hipoeoicas sin pared, con flujo Doppler color en su interior.
- Abscesos, definidos como lesiones hipoeoicas de pared irregular, a menudo con refuerzo posterior, pudiendo tener burbujas de gas internas.
- **Estenosis**, definidas como segmentos intestinales de pared engrosada con el diámetro de la luz < 1 cm.
- **Señal del flujo Doppler color** en el asa anastomótica y/o íleon neoterminal, medido según una modificación de la escala semicuantitativa descrita por Spalinger et al (147), separando cuatro grados de normal a grave, ya utilizada en trabajos previos (149) (tabla 12).

Tabla 12. Escala de gravedad con ecografía Doppler color según escala de Spalinger modificada (147)

Escala de Gravedad	Número de señales Doppler por cm ² en la pared intestinal
Grado 0 (Normal)	< 2 señales Doppler
Grado 1 (Leve)	2- 4 señales Doppler
Grado 2 (Moderado)	5-10 señales Doppler
Grado 3 (Grave)	> 10 señales Doppler

2.3.2. Variables recogidas en la ecografía con contraste intravenoso

Tomamos las medidas del realce vascular en una región de interés (ROI; del inglés *Region of Interest*) localizada en la pared a estudio, usando el software específico instalado en el equipo ecográfico Aplio 80 de Toshiba (Toshiba, Tokio, Japan) que dispone del sistema, obteniendo curvas de tiempo-intensidad.

Analizamos los siguientes parámetros:

- Valor del brillo o intensidad previo a la inyección de CE iv. (I Basal).
- Valor del pico de máximo brillo o intensidad tras la inyección de CE iv. (I Max).
- **Realce absoluto:** Diferencia entre el valor del pico de máxima intensidad (I Max) y el valor de intensidad basal (I Basal). Esta estimación se expresa en unidades arbitrarias (**ua**).

Realce absoluto= I Max – I Basal

- **Realce porcentual:** Porcentaje de incremento de la intensidad, con la siguiente fórmula:

Realce porcentual = (I Max- I Basal) x 100 / I Basal

2.3.3. Parámetros de recurrencia en ecografía

La presencia de recurrencia la definimos en base a la literatura publicada (95,120,122,175) con, al menos, uno de los siguientes criterios en el asa preanastomótica y/o íleon neoterminal:

- Grosor de la pared igual o mayor a 3 mm.
- Señal del flujo Doppler color en la pared igual o mayor a grado 1.
- Presencia de complicaciones transmurales (fístulas, abscesos o flemones) y/o estenosis.

El criterio utilizado de realce con el contraste se basó en el artículo de Ripollés et al. para la valoración de actividad inflamatoria en la enfermedad de Crohn (169):

- Realce absoluto igual o mayor de 40 ua.
- Realce porcentual igual o superior al 46%.

2.4. Variables endoscópicas

Se usó el índice de Rutgeerts (12) para la clasificar la gravedad de las lesiones visualizadas en anastomosis y/o íleon neoterminal (tabla 1).

Se consideró que no existía recurrencia si se obtenía un grado i0 y presencia de recurrencia de la enfermedad si la endoscopia detectó lesiones correspondientes a grado i1 o superior.

MATERIAL Y METODO

Los hallazgos endoscópicos se agruparon en cuatro grados de gravedad según la propuesta de Domènech et al (62) basada en la correlación con la escala de Rutgeerts (12):

- Grado i0 de Rutgeerts= Ausencia de lesiones
- Grado i1= Leve
- Grado i2= Intermedio
- Grados i3 o i4= Grave

3.Procedimiento de Ecografía abdominal

3.1. Preparación y condiciones generales

Los pacientes acudieron a su cita en ayunas, como mínimo durante las 6 horas previas a la exploración. Previamente al estudio ecográfico no se administró agua oral ni medicación antiperistáltica para disminuir los movimientos intestinales.

Todas las exploraciones fueron realizadas por dos radiólogos especializados en abdomen, uno con más de 18 años de experiencia en ecografía intestinal y otro con más de 14 años de experiencia y ambos con más de 7 años de experiencia en ecografía con contraste. Los radiólogos realizadores del estudio ecográfico eran desconocedores del resultado de las demás técnicas. En caso de discrepancia entre ellos la decisión fue tomada en consenso.

3.2. Técnica de la Ecografía modo B y ecografía Doppler color

El equipo utilizado fue un ecógrafo Aplio 80 de Toshiba (Toshiba, Tokio, Japan). El estudio se inició con sonda convex 3-6 MHz y posteriormente usando una sonda convex de 6-10 MHz para el examen detallado, siguiendo la técnica habitualmente empleada para la valoración de los pacientes con EC. El procedimiento se inicia con la ecografía intestinal en escala de grises (Modo-B), realizando una valoración general de la posición y morfología de las asas intestinales lo que permite localizar la anastomosis y medir el grosor de la pared del segmento preanastomótico o íleon neoterminal. Posteriormente se valora la vascularización de la pared con ecografía Doppler color, con un protocolo especialmente optimizado para la detección de flujos lentos y velocidades bajas; el área se debe restringir a la pared engrosada y se hace una estimación del número de señales Doppler color por centímetro cuadrado.

3.3. Técnica de la ecografía con contraste intravenoso

La ecografía con contraste se practicó a continuación de la ecografía modo B y Doppler color utilizando el mismo ecógrafo Aplio 80 de Toshiba (Toshiba, Tokio, Japan) con un transductor convex de 3-6 MHz o sonda convex de 6-10 MHz, según el transductor que previamente hubiera conseguido una mejor definición de la pared intestinal. Utilizamos el modo armónico con la técnica de inversión de pulso, empleando un índice mecánico bajo ($IM < 0.10$) para no romper las burbujas del

MATERIAL Y METODO

contraste. Por una vena antecubital y a través de un catéter 20G de tres pasos administramos un contraste ecográfico de segunda generación (SonoVue®, Bracco, Milan, Italia) en forma de bolo de 1,2 ml si utilizamos el transductor convex de 3-6 MHz y de 4,8 ml si se empleó la sonda convex de 6-10 MHz. En ambas situaciones se inyectaron inmediatamente después del contraste 10 ml de suero salino (0.9% ClNa).

Para la obtención y análisis de las curvas de captación se obtuvo una secuencia de video sobre un periodo de 40 segundos y con un programa de cuantificación instalado en el propio ecógrafo se realizaron las mediciones.

4. Procedimiento de la endoscopia digestiva baja

La colonoscopia, como estándar de oro del estudio, se realizó en todos los pacientes que participaron en el mismo aprovechando que existiera indicación clínica para llevarla a cabo. Todas las exploraciones fueron realizadas bajo sedación y analgesia monitorizada por anestesista.

La exploración se llevó a cabo siguiendo la preparación habitualmente empleada en el Servicio de Medicina Digestiva con solución evacuante de polietilenglicol y dieta pobre en residuos dos días antes de la exploración. En todos los procedimientos se utilizó un colonoscopio Pentax EC-380 LKP 4.2.

Los estudios fueron realizados por dos endoscopistas con 20 años de experiencia desconocedores de los resultados de las

demás exploraciones. Se valoró la anastomosis y el íleon neoterminal y se obtuvieron muestras para el estudio anatomopatológico de las áreas afectadas. Si la colonoscopia no fue completa o concluyente se recogió el motivo: estenosis no franqueable, no localización de la misma, colonoscopia no completa por mala preparación o intolerancia.

5. Análisis estadístico

En el estudio estadístico descriptivo básico, las variables cuantitativas fueron expresadas mediante las medias, las desviaciones estándar (DE), el intervalo de confianza de la media al 95% y el rango de valores mínimo y máximo. Se comprobó previamente los criterios de normalidad por medio del test de Kolmogorov Smirnov. Cuando su distribución se apartaba de la normalidad se calculó la mediana y el rango intercuartil. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

En el análisis bivalente se utilizó la prueba T de Student para comparación de datos independientes y el análisis de la varianza o ANOVA como test paramétrico de comparación de medias de varios grupos. Cuando fue necesario un análisis no paramétrico se utilizó el test de Kruskal-Wallis para varias muestras independientes y la prueba Chi cuadrado para una muestra con variables categóricas. Para la correlación entre dos variables numéricas utilizamos el coeficiente de Pearson y el de Spearman para escala ordinal o distribución no normal.

MATERIAL Y METODO

Se valoró la capacidad de la ecografía intestinal, ecografía Doppler color y ecografía con contraste para diagnosticar la recurrencia endoscópica así como su gravedad, calculando la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad, y exactitud, calculando los intervalos de confianza para todas sus estimaciones. Para medir la efectividad de la prueba utilizamos el índice de Youden, que cuanto más se aproxima a 1 mayor es la calidad del resultado obtenido al realizar la prueba. Se consideró diferencia estadísticamente significativa los valores de $p < 0,05$.

Para mostrar asociaciones entre dos variables binarias se utilizó la razón de probabilidades u Odds ratio (OR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Se construyó una curva *Receiver-Operating-Characteristic*, (ROC) para determinar el mejor valor de corte de cada una de las variables ecográficas (grosor de la pared, señal del flujo Doppler y realce de la pared) y sus combinaciones para diferenciar recurrencia de no recurrencia, y recurrencia endoscópica leve de grave. También se calculó el área bajo la curva para cada una de dichas variables, junto con sus respectivos IC95%.

Finalmente se emplearon los índices kappa de Cohen (k y k_w) para analizar la concordancia entre pruebas diagnósticas. Siguiendo la interpretación descrita por Fleish (182) se estimó que el grado de concordancia entre 0,81-1,00 fue excelente; 0,61-0,80 bueno, 0,41-0,60 bueno; 0,21-0,40 moderado y menor de 0,20 malo.

MATERIAL Y METODO

Para identificar los hallazgos ecográficos que eran predictores independientes de recurrencia endoscópica (diagnóstico y gravedad), se realizó un análisis multivariante a través de una regresión logística binaria por pasos hacia atrás, utilizando el resultado endoscópico (respuesta binaria) como variable dependiente, y los parámetros ecográficos (factores cuantitativos y categóricos), como variables independientes. Así pues, la teoría desarrollada para las pruebas diagnósticas también se utilizó para evaluar la validez del modelo, es decir la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y la curva ROC.

Finalmente, se comparó el área bajo la curva ROC entre los diferentes parámetros ecográficos diagnósticos asumiendo una distribución binomial. Los contrastes se realizaron de forma global (comparación entre los parámetros), para los parámetros ecográficos (grosor y realce) y para el modelo multivariante resultado de la combinación de varios parámetros mediante regresión logística.

Para este análisis estadístico se utilizaron el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos) y STATA 14.0 (Stata Corp LP).

MATERIAL Y METODO

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- Datos demográficos y relacionados con enfermedad y cirugía

Se incluyeron en el estudio 118 pacientes intervenidos por EC, de los cuales se excluyeron del estudio 10 pacientes en los que la colonoscopia fue incompleta sin conseguir valorar la anastomosis (ver apartado endoscopia 2.1). De esta forma, el estudio está constituido por 108 pacientes cuyos datos demográficos y clínico-quirúrgicos se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Datos demográficos, clínicos y quirúrgicos de los 108 pacientes con EC intervenida incluidos en el estudio

Edad (años); media (rango)	41,44	(18-74)
Sexo; n° (%)		
Hombres	55	(50,9)
Mujeres	53	(49,1)
Fumadores; n° (%)		
No	44	(40,7)
Si	64	(59,3)
Tipo de resección; n° (%)		
Ileocecal	73	(67,6)
Ileocolónica	35	(32,4)
Tipo de anastomosis; n° (%)		
Latero-lateral	24	(22,2)
Termino-lateral	42	(38,9)
Termino-terminal	30	(27,8)
No consta	12	(11,1)
Tiempo transcurrido entre cirugía y colonoscopia (meses); media (rango)	74	(3-360)
PCR (mg/L); media (DT)	11,10	(23,63)
CDAI * (puntos); media (DT)	99,69	(99,35)

n°= número de casos; %= porcentaje de casos; DT= Desviación típica; PCR: Proteína C reactiva; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; *en 88 pacientes

RESULTADOS

Más de la mitad de los casos fueron fumadores y el tipo de resección que predominó fue la ileocecal (67,6%). Entre los tipos de anastomosis que les fue realizada, el tipo termino-lateral se encontró en un 38,9% de las resecciones, seguido del tipo término-terminal y el menos frecuente fue la anastomosis latero-lateral. En 12 pacientes no constaba en la historia clínico-quirúrgica el tipo de anastomosis realizado, por ser historia antigua, por no constar en la descripción quirúrgica o por proceder de otro centro y no disponer de esta información. En 12 casos tuvieron una resección previa a la actual y 2 casos 2 intervenciones anteriores.

Como se muestra en el siguiente gráfico, en casi la mitad de los casos la indicación para la cirugía fue la complicación fistulizante por enfermedad de Crohn (figura 18). Los fármacos empleados como profilaxis de la recurrencia se muestran en la figura 19; los inmunomoduladores fueron los que se pautaron con más frecuencia (45.4%).

RESULTADOS

Figura 18. Causas de la indicación de la cirugía en los 108 pacientes incluidos en el estudio

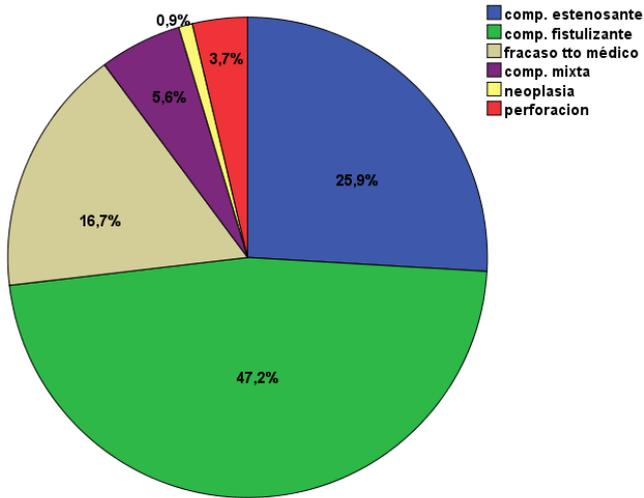
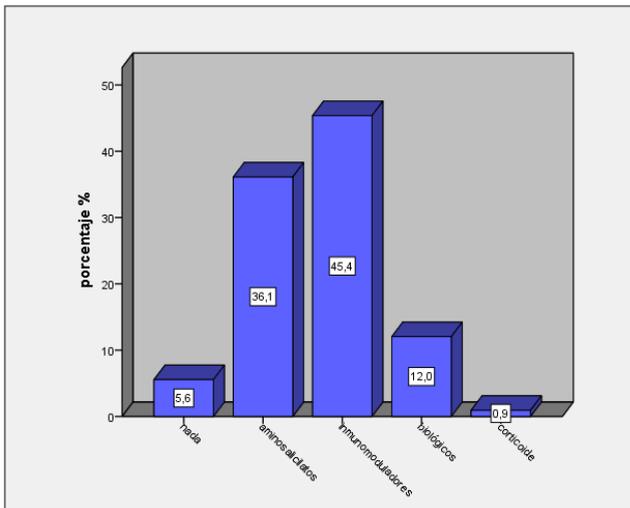


Figura 19. Tratamiento recibido previamente a la colonoscopia como profilaxis de la recurrencia postquirúrgica por los 108 pacientes incluidos en el estudio.



RESULTADOS

2.- Ileocolonoscopia

2.1.- Colonoscopia incompleta

Como se ha indicado anteriormente, de los 118 procedimientos realizados, la endoscopia no se pudo completar en 10 pacientes, que representa una tasa del 8,5% del total de las colonoscopias. Estos pacientes no fueron incluidos en el estudio. Las causas de la colonoscopia incompleta fueron: imposibilidad de alcanzar la anastomosis por estenosis distal en 8 pacientes (6,8%), mala preparación que impidió su valoración en 1 paciente (0,8%) y no tolerancia para completarla en otro paciente a pesar de la sedación (0,8%).

En la tabla 14 se muestra las características de los pacientes excluidos. Como se puede observar las proporciones de los datos son similares entre los dos grupos,

Tabla 14. Datos demográficos de los 10 pacientes excluidos por colonoscopia incompleta

Edad en años; media (rango)	45	(36-70)
Sexo; n° (%)		
Hombres	4	(40)
Mujeres	6	(60)
Fumadores; n° (%)		
No	3	(30)
Si	7	(70)
Tipo de resección; n° (%)		
Ileocecal	6	(60)
Ileocolónica	4	(40)
Tiempo transcurrido entre cirugía y colonoscopia (en meses); media (rango)	150	(11-487)

n°= número de casos; %= porcentaje de casos

RESULTADOS

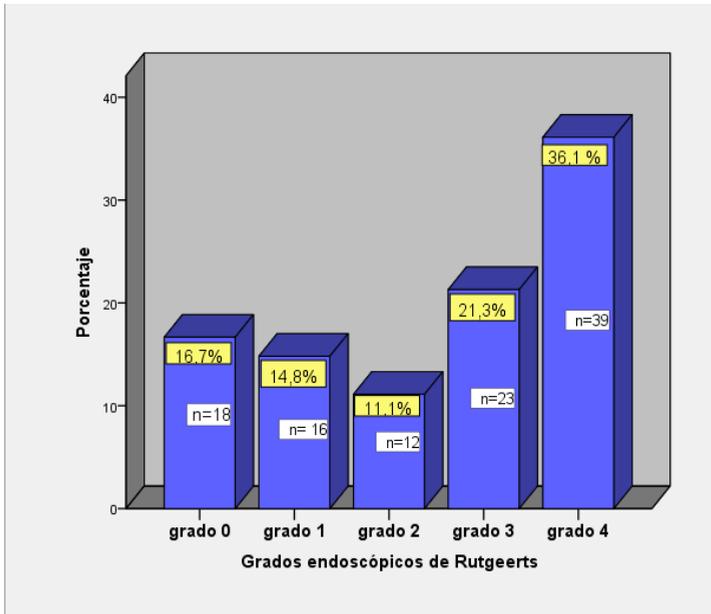
2.2.- Colonoscopia

De los 108 casos que componen el estudio el tiempo transcurrido entre la cirugía y la colonoscopia varió entre 3 meses y 30 años, con un tiempo medio de 6 años (tabla 13). En 19 casos, la colonoscopia se realizó durante el primer año después de la cirugía, 16 estudios entre los 13 meses y los dos años y en 11 antes de los tres años. En 62 casos el tiempo transcurrido fue de más de tres años de la cirugía y en 21 de ellos fue mayor de 10 años (16 pacientes más de 10 años, 4 más de 20 años y un paciente 30 años).

La colonoscopia detectó recurrencia en 90 de los exámenes realizados que representan el 83,3% del total de pacientes. Al analizar por grupos los hallazgos endoscópicos según la escala de Rutgeerts, hasta un 36,1 % se clasificaron como grado 4 y un 31,4% se clasificaron como grados 0 y 1 (figura 20).

RESULTADOS

Figura 20. Clasificación de los 108 pacientes incluidos en el estudio por grados de gravedad de Rutgeerts (12)

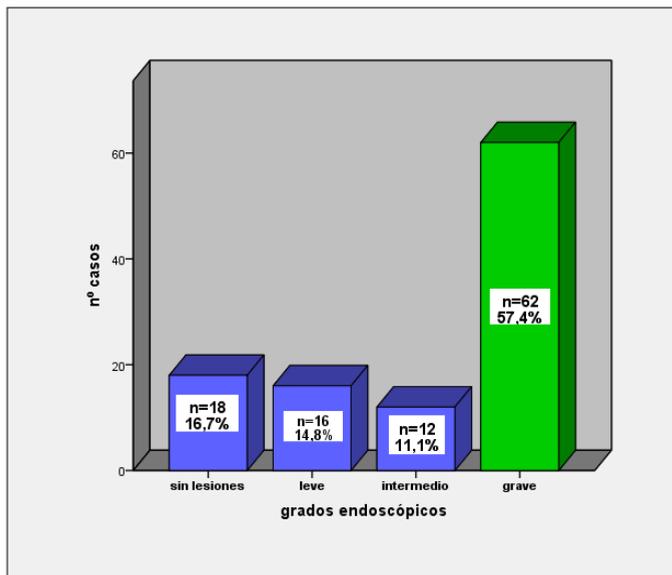


n= número de casos

Al realizar la clasificación de gravedad considerando como ausencia de lesiones el grado 0; leve el grado 1; intermedio el grado 2 y grave los grados 3 y 4 de Rutgeerts encontramos una mayor proporción de casos graves (i3,i4) con 62 casos (57,4%) frente a los no graves (i0,i1,i2) con 46 casos (42,6%) (figura 21).

RESULTADOS

Figura 21. Representación gráfica del porcentaje de los diferentes grupos de gravedad endoscópica entre los 108 pacientes incluidos en el estudio



n= número de casos

3.- Datos demográficos y quirúrgicos en relación con recurrencia endoscópica

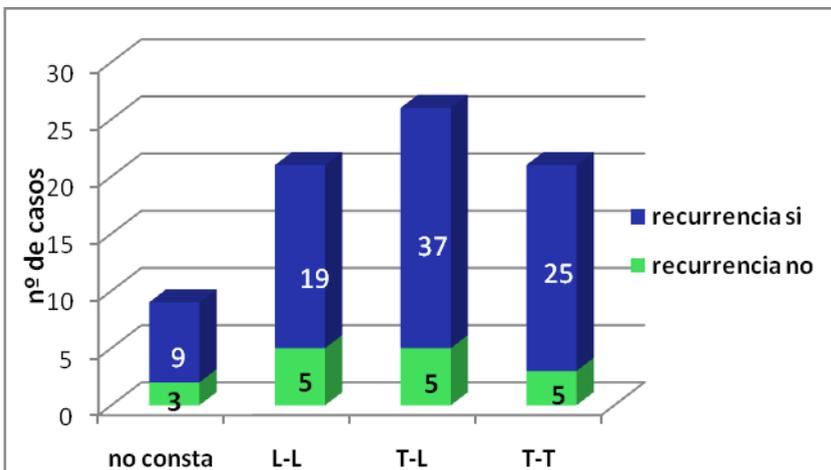
De los 90 estudios en que se detectó recurrencia endoscópica, 42 eran mujeres y 48 hombres, con edad media de 42 años. Catorce de las recurrencias se diagnosticaron en el primer año tras la cirugía, con la siguiente distribución: grado 1=2 casos, grado 2=4 casos, grado 3=6 casos y grado 4=2 casos.

Se detectó recurrencia en 81% de los fumadores y en 79% de los no fumadores sin diferencias significativas ($p=0,123$).

RESULTADOS

El 72% de los casos con resección ileocecal y el 96% con resección ileocolónica tuvieron recurrencia endoscópica, mostrando diferencias significativas ($p=0,008$). De 90 pacientes con recurrencia, 37 correspondían al tipo termino-lateral que representa el 41,1% ($p=0,663$). Se detectó recurrencia en un 88% de los casos con el tipo de anastomosis termino-lateral frente al 83% detectada con la termino-terminal o del 79% con anastomosis tipo latero-lateral (figura 22).

Figura 22. Distribución de los casos según el tipo de anastomosis (latero-lateral [L-L], término-lateral [T-L] o término-terminal [T-T]), y su correlación con recurrencia.



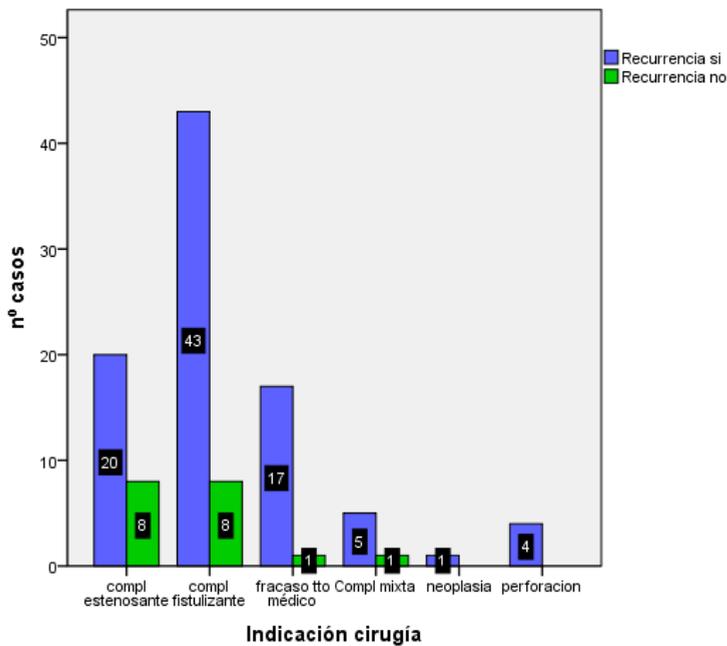
En el interior de las cajas se expresan el número de casos

De los 95 pacientes con una sola resección, 78 (82%) manifestaron recurrencia tras la cirugía y mientras esta se produjo en 12 de 13 (91,7%) con dos o más cirugías previas. Con respecto a la indicación de la cirugía el 48% de las recurrencias tuvieron como indicación de cirugía la

RESULTADOS

complicación fistulizante, en el 21% la indicación fue por estenosis, y en el 16 % por fracaso del tratamiento médico. El porcentaje de recurrencia fue del 71%, 84 % y 94% de los casos de complicación estenosante, fistulizante o por fracaso del tratamiento médico respectivamente; todos los pacientes con indicación de cirugía por perforación y el único caso en el que la indicación fue la neoplasia tuvieron recurrencia sin diferencias significativas ($p=0,359$) (figura 23).

Figura 23. Distribución de los casos según la indicación de cirugía y su relación con la presencia/ausencia de recurrencia.



RESULTADOS

Respecto a la tasa de recurrencia según el tratamiento empleado como profilaxis de la misma, el menor porcentaje de recurrencias (77%) ocurrió en los casos que llevaban un tratamiento con anti-TNF posterior a la cirugía (tabla 15).

Tabla 15. Recurrencia en relación al tratamiento profiláctico prescrito tras la cirugía

Tratamiento profiláctico	Recurrencia nº (%)
Ninguno	6 (100)
Aminosalicilatos	34 (85)
Inmunomoduladores	39 (81)
Biológicos	10 (77)
Corticoides	1 (100)

nº: número de casos

4.- Datos clínico-analíticos y diagnóstico de recurrencia endoscópica

Entre los 108 pacientes incluidos en el estudio, 36 (33%) presentaron un CDAI superior a 150 puntos mientras que en 24 pacientes (22,2%) la PCR mostró un valor > 10mg/L.

En la tabla 16 se expresa el rendimiento diagnóstico del CDAI y de la PCR. Tanto la PCR como el valor del CDAI mostraron una alta especificidad para el diagnóstico de recurrencia, comparando con la endoscopia, aunque una baja sensibilidad.

RESULTADOS

Tabla 16. Rendimiento para el diagnóstico de recurrencia de los datos clínico-analíticos

	CDAI	PCR
Sensibilidad	37,8 %	25,6 %
Especificidad	88,9 %	98,9 %
Valor predictivo positivo	94,4 %	95,8 %
Valor predictivo negativo	22,2 %	57,3 %
Exactitud	46,3 %	62,4 %

CDAI: Crohn´s Disease Activity Index; PCR: Proteína C reactiva

5.- Ecografía en el diagnóstico de recurrencia endoscópica

La ecografía se realizó en todos los pacientes sin presentar complicaciones relacionadas con la administración de contraste.

En todos los estudios se localizó la anastomosis y en los que la localización estaba fue dificultosa se revisó el informe quirúrgico o la historia clínica para determinar su posición.

El tiempo medio transcurrido entre la colonoscopia y la ecografía fue de 1 mes y 28 días (0-86 días), con 45 casos realizados en un mes.

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobó que las variables numéricas “grosor”, “realce absoluto” y “realce porcentual” se distribuían de forma normal ($p=0,553$, $p=0,401$, $p=0,965$ respectivamente).

RESULTADOS

5.1.- Grosor de la pared y diagnóstico de recurrencia endoscópica

En la tabla 17 se muestran los valores promedio y su desviación típica del grosor de la pared de la anastomosis, obtenidos en el conjunto de los 108 pacientes incluidos en el estudio y su distribución según la presencia/ausencia de recurrencia endoscópica en la misma. Como se observa en la tabla, el grosor parietal fue significativamente superior en los pacientes con recurrencia que en aquellos sin la misma ($p=0,0001$).

Tabla 17. Valores (mm) del grosor de la pared de la anastomosis y su distribución de acuerdo a la ausencia o presencia de recurrencia en los 108 pacientes incluidos en el estudio.

	Media (mm)	Desviación Típica	p-valor
Grosor pared de la población a estudio	4,9	2	---
Grosor en pacientes SIN recurrencia	2,7	0,87	<0,0001
Grosor en pacientes CON recurrencia	5,4	1,85	

Al analizar el rendimiento diagnóstico del grosor parietal considerando que éste fuera inferior o superior/igual a 3 mm para la detección de recurrencia endoscópica obtuvimos buena concordancia entre ambas técnicas ($k= 0,66$; $p<0,0001$) (tabla 18).

RESULTADOS

Tabla 18. Rendimiento diagnóstico del grosor de la pared (< o ≥ 3 mm) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia en los 108 pacientes incluidos en el estudio

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Grosor ≥ 3 mm	85	5	90
Grosor < 3 mm	5	13	18
	90	18	108

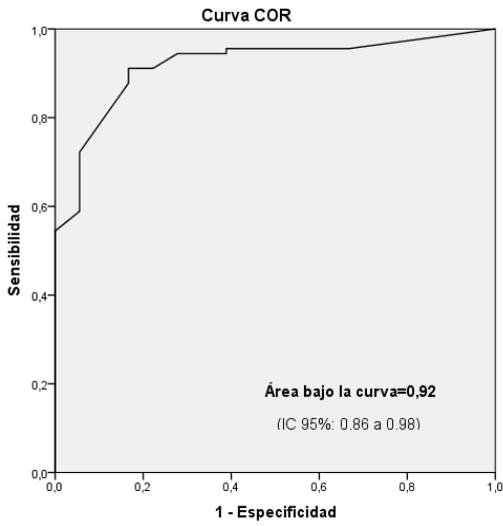
Sensibilidad: 94,4%; Especificidad: 72,2%; Exactitud: 90,7%

En los 5 pacientes con un resultado falso positivo, el grosor de la pared se situó entre 3 y 5 mm mientras que entre los 5 pacientes con resultado falso negativo, en 3 pacientes el grado endoscópico fue i1 y en 2 pacientes fue i2.

El resultado del análisis de la curva ROC para valorar la capacidad diagnóstica de recurrencia del grosor ecográfico de la pared del segmento anastomótico se muestra en la figura 24; como se expone en figura el área bajo la curva fue de 0,92. De las diferentes curvas ROC del grosor parietal se extrajo el valor de corte óptimo para la predicción de recurrencia. El punto de corte de 3,5 mm obtuvo los mejores resultados con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 83%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 95,5% y valor predictivo negativo (VPN) de 65,2 (tabla 19). El valor de 5 mm proporcionó una especificidad del 100%.

RESULTADOS

Figura 24. Curvas ROC para el valor diagnóstico de recurrencia del grosor parietal.



RESULTADOS

Tabla 19. Resultado del rendimiento diagnóstico de recurrencia de los diferentes valores de corte del grosor de la pared intestinal.

Valor de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad	CPP	CPN
2.05	.956	0.333	1.43	0.13
2.30	.956	0.444	1.72	0.10
2.60	.956	0.611	2.46	0.07
2.75	.944	0.611	2.43	0.09
2.85	.944	0.667	2.83	0.08
2.95	.944	0.742	3.80	0.08
3.20	.911	0.778	4.10	0.11
3.45	.900	0.778	4.47	0.11
3.50	.900	0.833	5.40	0.12
3.75	.889	0.833	5.33	0.13
3.95	.878	0.833	5.27	0.15
4.10	.722	0.944	13.00	0.29
4.30	.689	0.944	12.40	0.33
4.45	.678	0.944	12.20	0.34
4.55	.622	0.944	11.20	0.40
4.65	.611	0.944	11.00	0.41
4.75	.600	0.944	10.80	0.42
4.90	.589	0.944	10.60	0.44
> 5	< 0.54	1.000		0.46

CPP=Cociente de Probabilidad positiva; CPN=Cociente de probabilidad negativa

RESULTADOS

5.2.- Ecografía Doppler color y diagnóstico de recurrencia endoscópica

Para la evaluación de la utilidad de la ecografía Doppler color en el diagnóstico de recurrencia se ha considerado como signo de recurrencia la presencia de cualquier señal Doppler color en la pared del tramo anastomótico. Al analizar el rendimiento diagnóstico de la presencia de señal Doppler, se observó que la exactitud de la prueba fue de 79,6% con un acuerdo entre ambas técnicas mediante el índice kappa malo ($k= 0,44$; $p<0,0001$) (tabla 20).

Tabla 20. Rendimiento diagnóstico de la señal flujo Doppler color frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Flujo Doppler color presente	74	6	80
Flujo Doppler color ausente	16	12	28
	90	18	108

Sensibilidad: 82,2%; Especificidad: 66,7 %; Exactitud:79,6%

5.3.- Ecografía con contraste ecográfico y diagnóstico de recurrencia endoscópica

Realizamos el análisis de los valores obtenidos de las curvas tiempo-intensidad y en concreto del realce absoluto y realce porcentual. Calculamos la media, rango y desviación típica para

RESULTADOS

el realce absoluto (49,07 ua, 5-87 ua y 17,4 ua, respectivamente) y para el realce porcentual (69%, 10-174% y 29,8% respectivamente) de todos los casos estudiados.

El valor medio de realce absoluto para los casos de recurrencia fue de 53,41 ua y la media de los valores para el realce porcentual fue de 76,08%, ambos con diferencias estadísticamente significativas con los valores de los pacientes sin recurrencia ($p < 0,001$) (tabla 21).

Tabla 21. Resultados (medias y desviación típica) del realce absoluto y porcentual en los casos sin y con recurrencia obtenidas en los 108 pacientes incluidos en el estudio mediante ecografía con contraste.

	Recurrencia endoscópica	Media	Desviación típica.	P
Realce absoluto *	no	27,39	15,02	<0,001
	si	53,41	14,4	
Realce porcentual &	no	33,61	21,4	<0,001
	si	76,08	26,04	

* medido en ua: unidades arbitrarias

& medido en porcentaje (%)

Según los trabajos publicados previamente en la valoración de actividad inflamatoria en la EC, consideramos como punto de corte para el diagnóstico de recurrencia el valor ≥ 40 ua para el realce absoluto y $\geq 46\%$ para el realce porcentual (169,175). En nuestro trabajo, con estos valores de corte, la sensibilidad y exactitud en el diagnóstico de los casos de recurrencia fueron ligeramente superiores para el realce porcentual y la

RESULTADOS

especificidad igual con ambos parámetros (tabla 22 y tabla 23). El acuerdo obtenido entre ambas técnicas tomando el realce absoluto ≥ 40 ua fue moderado ($k= 0,545$; $p<0,0001$) y para realce porcentual $\geq 46\%$ fue bueno ($k= 0,625$; $p<0,0001$) (figura 25).

Tabla 22. Rendimiento diagnóstico del realce absoluto en ecografía con contraste ($< o \geq 40$ ua) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Realce absoluto ≥ 40 ua	76	3	79
Realce absoluto < 40 ua	14	15	29
	90	18	108

Sensibilidad: 84,4%; Especificidad: 83,3%; Exactitud:84,3%

ua: unidades arbitrarias

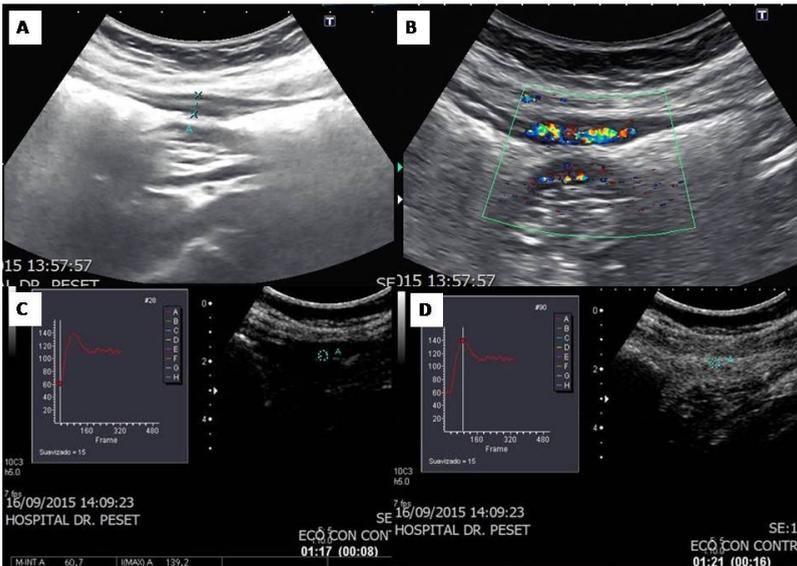
Tabla 23. Rendimiento diagnóstico del realce porcentual en ecografía con contraste ($< o \geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Realce porcentual $\geq 46\%$	80	3	83
Realce porcentual $< 46\%$	10	15	25
	90	18	108

Sensibilidad: 88,9%; Especificidad: 83,3 %; Exactitud:88%

RESULTADOS

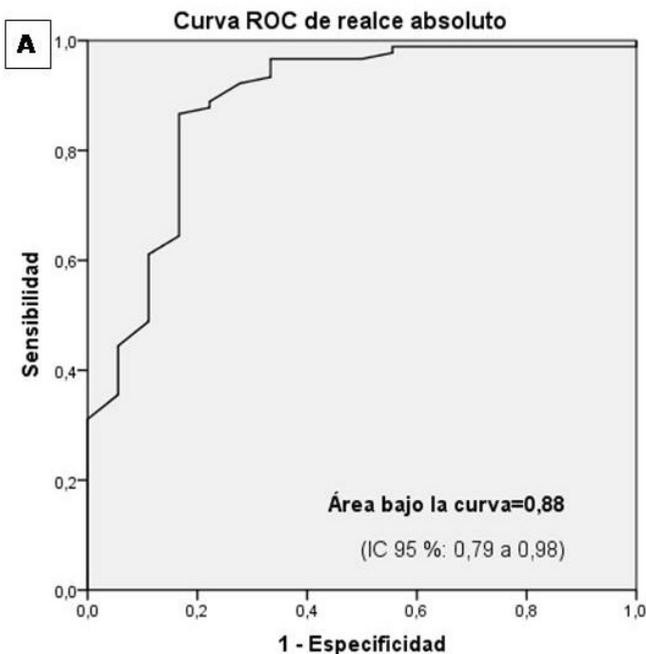
Figura 25. Mujer de 74 años intervenida de EC, con recurrencia ecográfica (A-D) y endoscópica (E). A) Imagen de ecografía en modo B que muestra íleon neoterminal con grosor de pared de 5,3 mm (entre cursores). **B)** Imagen de Doppler color que muestra hiperemia (grado3). **C y D)** Estudio de la curva tiempo-intensidad al inicio de la pendiente en C, y pico de máximo realce en D, visualizando en la imagen ecográfica correspondiente el ROI (A) en la pared sin contraste y en el realce máximo, con valores de realce absoluto de 63 ua y porcentual de 97%. **E)** Imagen de la ileocolonoscopia de la misma paciente que muestra el aspecto de anastomosis y del íleon neoterminal con múltiples úlceras (flechas) con fibrina correspondiendo a recurrencia grave grado 3 del índice de Rutgeerts



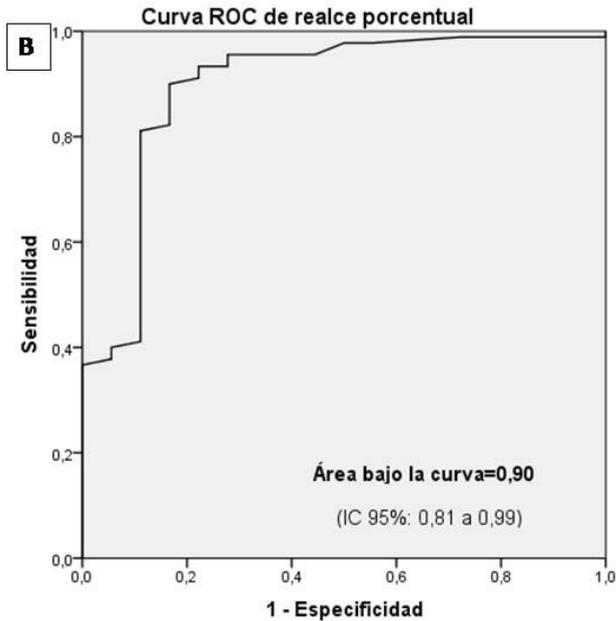
RESULTADOS

Los resultados del análisis de la curva ROC para el rendimiento del realce absoluto y el realce porcentual de la pared del segmento anastomótico en el diagnóstico de recurrencia se pueden observar en la figura 26 con un área bajo la curva (ABC) de 0,88 y de 0,90, respectivamente. De las curvas ROC del realce de la pared se extrajo el valor de corte óptimo para la predicción de recurrencia. Los puntos de corte de más de 38 ua de realce absoluto y más de 46% de realce porcentual obtuvieron los mejores resultados con una sensibilidad de 87% y 89% respectivamente y una especificidad de 83% en ambos valores.

Figura 26. Curvas ROC: Realce absoluto (A) y realce porcentual (B) en relación con recurrencia endoscópica.



RESULTADOS



5.4.-Análisis comparativo de parámetros ecográficos para el diagnóstico de recurrencia.

Para identificar los hallazgos ecográficos que eran predictores independientes de diagnóstico de recurrencia endoscópica, se realizó una **regresión logística binaria** por pasos hacia atrás, utilizando la recurrencia endoscópica como variable dependiente, y los parámetros ecográficos, grosor parietal, grado Doppler color, realce absoluto y realce porcentual como variables independientes. El análisis de regresión logística mostró que tanto el grosor de pared ($p=0,006$), como el realce porcentual ecográfico ($p=0,01$) eran predictores independientes de recurrencia endoscópica (tabla 24).

RESULTADOS

Tabla 24. Resultados del análisis de regresión logística de los parámetros ecográficos en relación con el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

	Odds Ratio (IC95%)	P
Grosor parietal	2,60 (1,32 – 5,12)	0,006
Realce porcentual	1,05 (1,01 – 1,09)	0,01

En el análisis comparativo de las diferentes **áreas bajo la curva ROC** de los parámetros ecográficos para el diagnóstico de recurrencia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis global de todos los parámetros ($p=0,04$), ni entre el grosor y parámetros de realce ($p=0,061$), ni tampoco entre el grosor parietal y el modelo logístico de predicción resultado de la combinación de varios indicadores ($p=0,28$) (tabla 25)

Tabla 25. Resultados de las áreas bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

	ABC	IC95%
Grosor parietal	0,919	0,859 – 0,979
Doppler color	0,833	0,748 – 0,917
Realce absoluto	0,884	0,788 – 0,980
Realce porcentual	0,897	0,804 – 0,989
Predicción modelo logístico	0,945	0,900 – 0,991

ABC: Área bajo la curva ROC

RESULTADOS

En la tabla 26 se resumen los resultados de las diferentes variables ecográficas consideradas (grosor parietal $\geq 3\text{mm}$, presencia de Doppler color, realce absoluto $\geq 40\text{ua}$ y realce porcentual $\geq 46\%$) para el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

Tabla 26. Resumen de resultados del rendimiento de los parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

	Grosor parietal $\geq 3\text{ mm}$		Doppler color presente		Realce absoluto $\geq 40\text{ ua}$		Realce porcentual $\geq 46\%$	
S	94,4	(87,6-97,6)	82,2	(73,1-89)	84,4	(75,6-90,5)	88,9	(80,7-94)
% (IC 95%)								
E	72,2	(49,1-87,5)	66,7	(43,7-84)	83,3	(60,8-94)	83,3	(60,8-94)
% (IC 95%)								
VPP	94,4	(87,6-97,6)	92,5	(84-96,5)	96,2	(89,4-98,7)	96,4	(89,9-99)
% (IC 95%)								
VPN	72,2	(49,1-87,5)	42,9	(26,5-61)	51,7	(34,4-68,6)	60,0	(40,7-77)
% (IC 95%)								
PFP	27,8	(12,5-51)	33,3	(16,3-56)	16,7	(5,8-39)	16,7	(5,8-39)
% (IC 95%)								
PFN	5,6	(2,4-12,4)	17,8	(11,2-27)	15,6	(9,5-24,4)	11,1	(6,1-19)
% (IC 95%)								
Ex	90,7	(83,8-95)	79,6	(71,1-86)	84,3	(76,2-90)	88,0	(80,5-93)
% (IC 95%)								
Odds ratio	44,20	(11,2-174)	9,25	(3,02-28)	27,14	(6,94-106)	40	(9,9-162)
(IC 95%)								
Índice J de Youden	0,7		0,5		0,7		0,7	
CPP	3,40	(1,61-7,17)	2,96	(1,40-6,3)	5,07	(1,8-14,3)	5,33	(1,9-15)
(IC 95%)								
CPN	0,08	(0,03-0,18)	0,25	(0,15-0,4)	0,19	(0,11-0,31)	0,13	(0,07-0,2)
(IC 95%)								
Kappa	0,66		0,44		0,54		0,62	

S=Sensibilidad; E=Especificidad; VPP= Valor predictivo positivo; VPN=Valor predictivo negativos; PFP= Proporción de falsos positivos; PFN=Proporción de falsos negativos; Ex=Exactitud; CPP=Cociente de Probabilidad positiva; CPN=Cociente de probabilidad negativa

5.5.- Presencia de complicaciones transmurales/estenosis y diagnóstico de recurrencia endoscópica

En la presente serie, en 14 de los 108 pacientes estudiados se evidenció la presencia de complicaciones transmurales y estenosis que contabilizaron un total de 17 complicaciones (6 fístulas, 2 con flemón o absceso y 9 estenosis), que representan un 5,5%, 2% y 8% respectivamente de todos los casos. Todas ellas mostraron signos endoscópicos de recurrencia y en los 76 (84,44%) pacientes restantes con recurrencia no se encontraron complicaciones (Sensibilidad 43,8%, especificidad 100%, exactitud 83,3).

5.6.- Signos ecográficos combinados y diagnóstico de recurrencia endoscópica

Analizamos conjuntamente los parámetros ecográficos valorados en el estudio para determinar qué combinación de signos ofrece la mayor capacidad para la detección de recurrencia.

Para realizar las combinaciones tomamos los valores de referencia del grosor parietal, realce absoluto y porcentual descritos en la literatura (183) con los que se habían obtenido los mejores resultados; por otra parte, para las otras combinaciones utilizamos los parámetros ecográficos de grosor de la pared y de realce porcentual que fueron las variables que se mostraron como predictores independientes en el análisis de regresión logística. El grosor de 5 mm lo elegimos porque

RESULTADOS

mostró la mayor especificidad y lo combinamos con el valor de realce con el que obtuvimos mejores resultados (46%).

a) **Presencia de cualquiera de los siguientes signos: Grosor de pared de ≥ 3 mm, presencia de flujo Doppler color, realce absoluto ≥ 40 ua, o realce porcentual $\geq 46\%$ o presencia de complicaciones** (complicaciones transmurales o estenosis).

Los resultados para determinar la presencia o no de recurrencia con esta combinación de signos ecográficos vienen representados en la tabla 27. El acuerdo entre ambas técnicas fue bueno ($k=0,651$; $p<0,0001$).

Tabla 27. Rendimiento de los criterios ecográficos combinados (grosor parietal ≥ 3 mm o presencia de Doppler color o realce absoluto ≥ 40 unidades arbitrarias o realce porcentual $\geq 46\%$ o complicaciones) para el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Recurrencia ecográfica +	86	6	91
Recurrencia ecográfica -	4	12	17
	90	18	108

Sensibilidad: 95,6%; Especificidad: 66,7%; Exactitud: 90,7%

El número de falsos positivos fue de 6 pacientes, cinco de ellos con grosor parietal ≥ 3 mm y de los cuales tres no tenían realce patológico (tabla 28). El único paciente con grosor menor de 2,5 mm, mostró flujo Doppler leve, pero con un realce absoluto de 55 ua y porcentual de 85 % (figura 27). Otro de los casos

RESULTADOS

con grosor de 3 mm (justo en el límite de la normalidad) y con Doppler color leve como únicos hallazgos de recurrencia, nos mostró realce aumentado. Todos ellos tuvieron cifras de PCR inferiores a 10 mg/L y cuantificación del CDAI menos de 150 puntos.

Tabla 28. Relación de los 6 pacientes con resultado falso positivo con exposición de los resultados de las variables ecográficas (grosor parietal, grado de flujo Doppler color, realce absoluto y realce porcentual) y con los valores de CDAI y PCR.

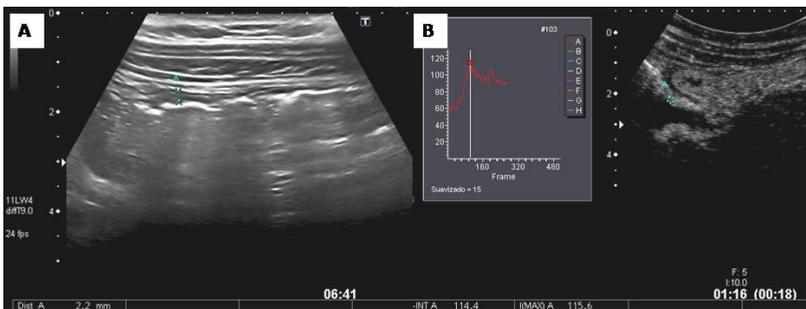
Nº paciente	Grosor (mm)	Grado Doppler color	Realce absoluto (ua)	Realce porcentual (%)
1	2,2	leve	55	85
2	3	leve	38	43
3	3,4	normal	50	56
4	4	leve	11	15
5	4	moderado	58	81
6	5	leve	13	16

ua: unidades arbitrarias

En rojo los parámetros considerados como signos de recurrencia

RESULTADOS

Figura 27. Mujer de 20 años con resección ileocecal un año antes, falso positivo ecográfico de recurrencia. Estudio de ecografía A y B. A) Imagen de ecografía en modo B que muestra fleon neoterminal con grosor de pared de 2,2 mm (entre cursores). **B)** Estudio de la curva tiempo-intensidad con la medida sobre el pico de realce máximo, con valores de realce absoluto de 55 ua y porcentual de 85% (calculado mediante fórmula descrita). La endoscopia no mostró hallazgos de recurrencia por lo que se trató de un falso positivo en la ecografía. El realce porcentual disminuyó al 56% en el siguiente control 6 meses después.



En la siguiente gráfica (figura 28) se puede observar que con esta combinación de signos el diagnóstico ecográfico de recurrencia, dejó de detectar sólo casos de recurrencia endoscópica no grave: 3 casos de grado i1 y un caso de grado i2 de la escala de Rutgeerts (figura 29).

RESULTADOS

Figura 28. Representación gráfica de la combinación de signos ecográficos de recurrencia (grosor parietal ≥ 3 mm o presencia de Doppler color o realce absoluto ≥ 40 unidades arbitrarias o realce porcentual $\geq 46\%$ o complicaciones) y su relación con los diferentes grados endoscópicos de gravedad de Rutgeerts.

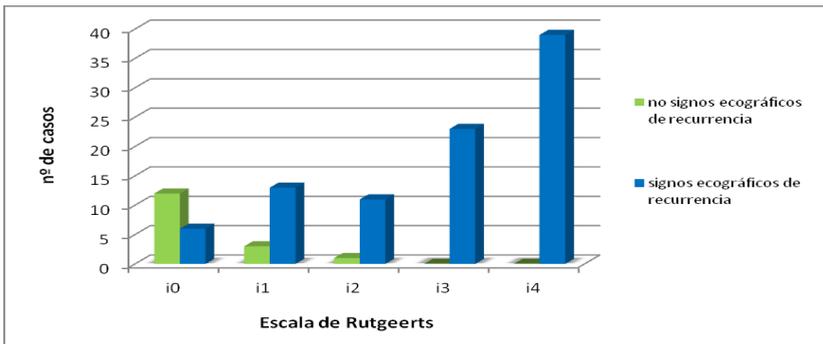
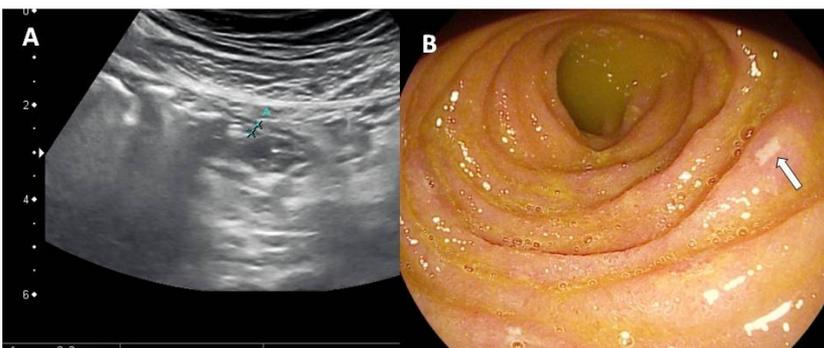


Figura 29. Varón de 38 años con resección ileocecal, imagen de ecografía A y endoscopia B. A) Estudio de ecografía en modo B que muestra íleon neoterminal con grosor de pared de 2,3 mm (entre cursores). El estudio de la curva tiempo-intensidad con contraste ecográfico sobre la pared (no mostrado) proporcionó unos valores de realce absoluto de 43 ua y porcentual de 40%. B) La ileocolonoscopia del mismo paciente mostró leve recurrencia (grado1) con menos de 5 aftas (flechas) en íleon neoterminal por lo que se trató de un falso negativo de la ecografía.



RESULTADOS

b) Presencia de grosor de pared ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$.

Esta combinación obtuvo los mejores resultados en la detección de recurrencia, con sensibilidad de 91,1%, especificidad de 88,9% y exactitud de 90,7% (tabla 29), con un acuerdo bueno entre ambas técnicas diagnósticas ($k=0,706$; $p<0,0001$) y con área bajo la curva de 0,90 (figura 30).

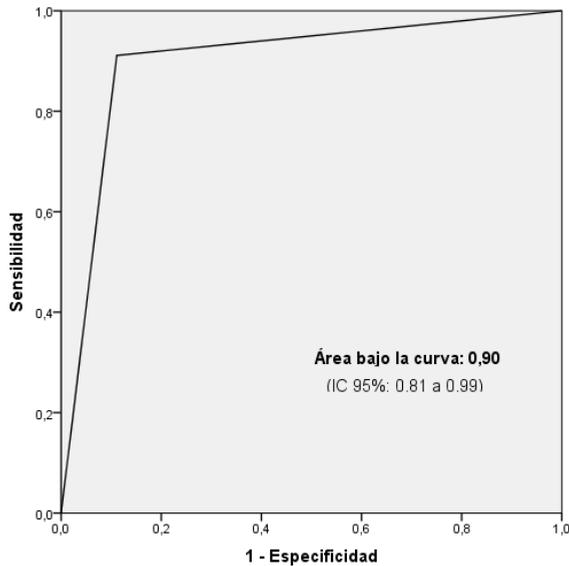
Tabla 29. Rendimiento diagnóstico de los criterios combinados (grosor ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
≥ 3 mm y realce $\geq 46\%$	82	2	84
< 3 mm o realce $< 46\%$	8	16	24
	90	18	108

Sensibilidad: 91,1%; Especificidad: 88,9%; Exactitud: 90,7%

RESULTADOS

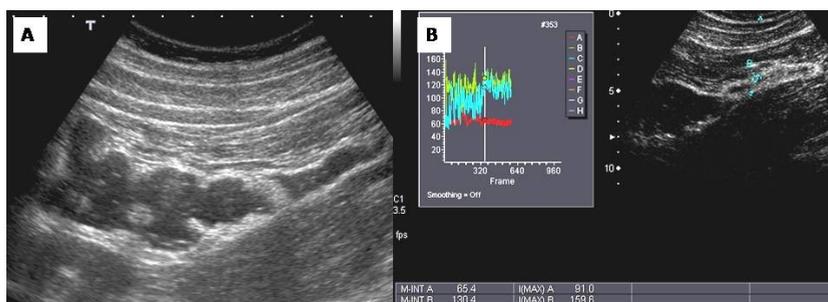
Figura 30. Curva ROC: Precisión diagnóstica de la combinación de signos ecográficos (grosor ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$) para la detección de recurrencia endoscópica.



En el caso de la combinación de grosor ≥ 3 mm y realce porcentual $\geq 46\%$ se encontraron 3 verdaderos negativos más que con solo el grosor ≥ 3 mm. Hubo 3 falsos negativos por escaso realce en la pared (menor de 46%), dos de ellos con grado 1 de Rutgeerts y otro con grado 4, provocado por estenosis de la anastomosis. Dos casos con Rutgeerts moderado con grosor menor de 3 mm se convirtieron en verdaderos positivos porque mostraron un realce mayor de 46% (figura 31).

RESULTADOS

Figura 31. Varón de 35 años con resección ileocolónica hace 8 años. A) Imagen de ecografía en modo B que muestra íleon neoterminal con ausencia de engrosamiento de pared. B) Estudio de la curva tiempo-intensidad con dos medidas de ROI, el B localizado en la pared y con el pico de realce máximo, con valores de realce absoluto de 50 ua y porcentual de 59% (no mostrado). La endoscopia mostró hallazgos de recurrencia grado i2.



c) **Presencia de grosor parietal ≥ 5 mm o realce porcentual $\geq 46\%$.** Los resultados para determinar la presencia/ausencia de recurrencia con esta combinación de signos ecográficos vienen representados en la siguiente tabla de contingencia (tabla 30). Mediante esta combinación se obtuvo un acuerdo bueno entre ambas técnicas diagnósticas ($k=0,707$; $p<0,0001$) y un área bajo la curva ROC de 0,86.

Tabla 30. Rendimiento diagnóstico de los criterios combinados (grosor > 5 mm y realce porcentual $\geq 46\%$) frente a la endoscopia en la valoración de recurrencia.

	Recurrencia endoscópica +	Recurrencia endoscópica -	
Grosor ≥ 5 mm o realce $\geq 46\%$	85	4	89
Grosor < 5 mm o realce $< 46\%$	5	14	19
	90	18	108

Sensibilidad: 94,4%; Especificidad: 77,8%; Exactitud: 91,7%

RESULTADOS

d) Resumen de los resultados obtenidos con la combinación de signos ecográficos para el diagnóstico de recurrencia

En la tabla 31 se muestran los resultados de las diferentes combinaciones de parámetros ecográficos evaluados en la detección de recurrencia endoscópica

RESULTADOS

Tabla 31. Resumen de los resultados para las diferentes combinaciones de signos en la valoración de detección de recurrencia endoscópica.

	Grosor \geq 3 mm, flujo Doppler color, realce absoluto \geq40 ua, realce porcentual \geq46%	Grosor \geq 3 mm y realce porcentual \geq46%	Grosor \geq5 mm o realce porcentual \geq46%
S % (IC 95%)	95,6 (89,1-98,3)	91,1 (83,4-95,4)	94,4 (87,6-97,6)
E % (IC 95%)	66,7 (43,7-83,7)	88,9 (67,2-96,9)	77,8 (54,8-91,0)
VPP % (IC 95%)	93,5 (86,5-97)	97,6 (91,7-99,3)	95,5 (89,0-98,2)
VPN % (IC 95%)	75,0 (50,5-90)	66,7 (46,7-82)	73,7 (51,2-88,2)
PFP % (IC 95%)	33,3 (16,3-56,3)	11,1 (3,1-32,8)	22,2 (9,0-45,2)
PFN % (IC 95%)	4,4 (1,7-11)	8,9 (4,6-16,6)	5,6 (2,4-12,4)
Exactitud % (IC 95%)	90,7 (83,8-95)	90,7 (83,8-94,9)	91,7 (84,9-95,6)
Odds ratio (IC 95%)	43 (10,6-174,7)	82 (15,9-422)	59,5 (14,22-249)
Índice J de Youden	0,6	0,8	0,7
CPP (IC 95%)	2,87 (1,49-5,52)	8,20 (2,22-30,3)	4,25 (1,79-10,10)
CPN (IC 95%)	0,07 (0,03-0,18)	0,10 (0,05-0,19)	0,07 (0,03-0,17)
Kappa	0,65	0,70	0,70

S: Sensibilidad; E: Especificidad; PFP: Proporción de falsos positivos; PFN: Proporción de falsos negativos; CPP: Cociente de probabilidad positiva; CPN: Cociente de probabilidad negativa

RESULTADOS

En la tabla 32 se exponen los valores bajo la curva ROC de los diferentes parámetros o combinación de parámetros ecográficos evaluados en la detección de recurrencia endoscópica.

Tabla 32. Áreas bajo la curva ROC de las diferentes variables ecográficas para la detección de recurrencia endoscópica.

	Área bajo la curva ROC	IC 95%	P
Grosor \geq 3mm	0,83	0,70-0,96	<0,0001
Grosor >3,5mm	0,85	0,76-0,97	<0,0001
Presencia de flujo Doppler color	0,74	0,61-0,88	<0,0001
Realce absoluto \geq 40ua	0,84	0,73-0,95	<0,0001
Realce absoluto \geq 38ua	0,83	0,71-0,95	<0,0001
Realce porcentual \geq 46%	0,86	0,75-0,97	<0,0001
Grosor \geq 3 mm o realce porcentual \geq 46%	0,81	0,68-0,95	<0,0001
Grosor \geq 3 mm y realce porcentual \geq 46%	0,90	0,81-0,99	<0,0001
Grosor \geq 5 mm o realce porcentual \geq 46%	0,86	0,74-0,98	<0,0001

ua: unidades arbitrarias

RESULTADOS

6.- Ecografía y gravedad de la recurrencia

La valoración ecográfica de la gravedad de la recurrencia se ha llevado a cabo clasificando todos los casos mediante la escala endoscópica de Rutgeerts y correlacionando las medidas de los parámetros cuantitativos ecográficos con los diferentes grados endoscópicos. Los resultados de este análisis se exponen en las siguientes tablas y gráficos. La tabla 33 muestra la mediana del grosor de la pared, del realce absoluto y del realce porcentual de cada uno de los grados de la escala de Rutgeerts.

Tabla 33. Valor promedio de los diferentes parámetros ecográficos en cada uno de los grados endoscópicos del índice de Rutgeerts.

Grados endoscópicos	Grosor (mm)	Realce absoluto (ua)	Realce porcentual (%)
Grado 0	2,711	27,39	33,61
Grado 1	3,875	45,56	65,69
Grado 2	4,475	51,50	70,25
Grado 3	5,413	54,96	80,17
Grado 4	6,382	56,31	79,72

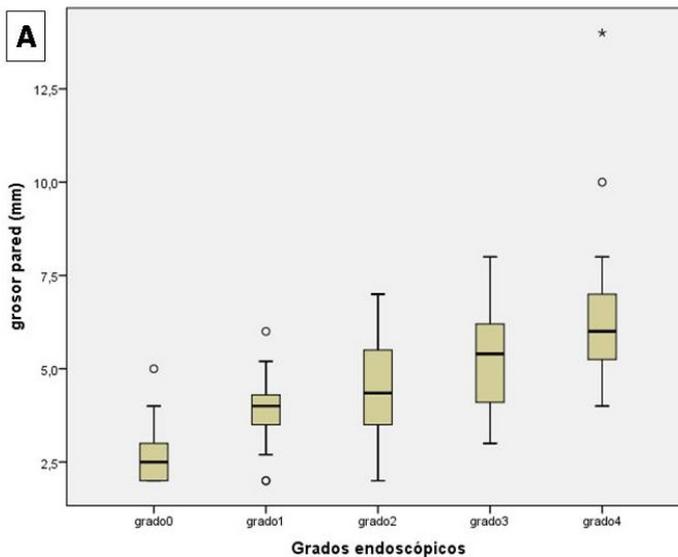
ua: unidades arbitrarias

En la figura 32 se han representado las medianas y cuartiles del grosor de la pared, del realce absoluto y del realce

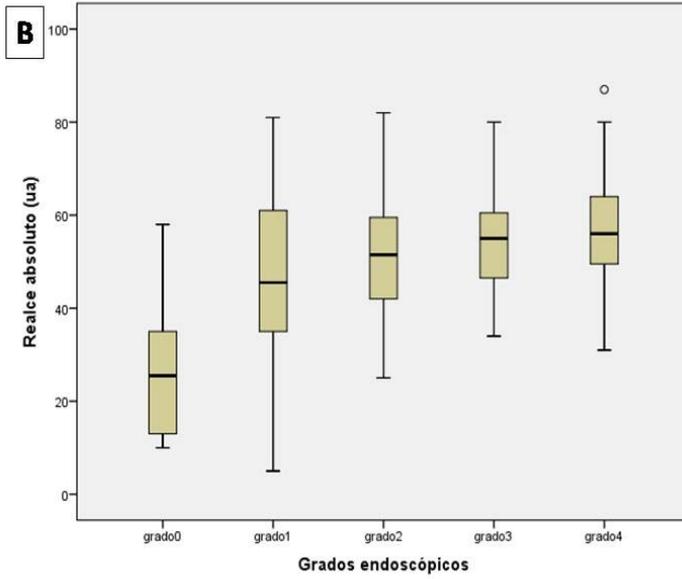
RESULTADOS

porcentual obtenidos para cada uno de los grados de la escala de Rutgeerts. Los coeficientes de correlación de Spearman para el grosor parietal, realce absoluto y realce porcentual fueron todos significativos ($p < 0,001$) y con valores de r , respectivamente de 0,708, 0,481 y 0,455.

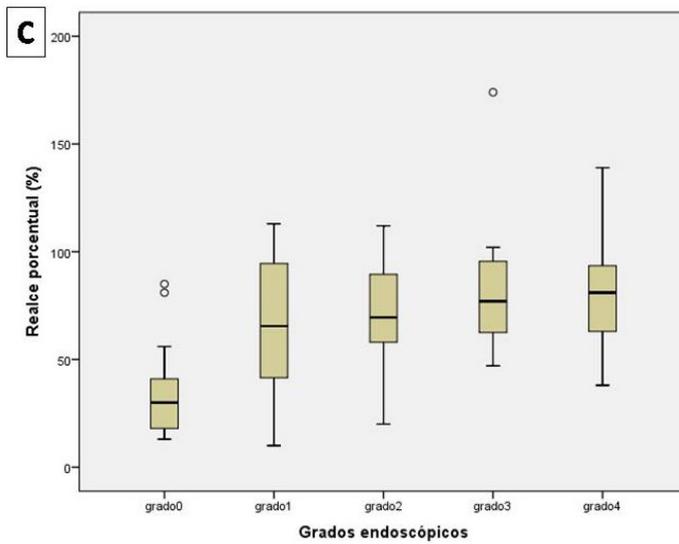
Figura 32. Representación de los diagramas de caja del grosor parietal (A), realce absoluto (B) y realce porcentual (C) en cada grado endoscópico de Rutgeerts. Los bordes inferior y superior de las cajas definen los valores de percentil 25 y 75 respectivamente y el punto central la mediana de cada uno de los parámetros. Los extremos marcan los valores superior e inferior y por fuera los valores atípicos.



RESULTADOS



ua: unidades arbitrarias



RESULTADOS

Para la evaluación de los parámetros ecográficos de gravedad se consideraron los grados endoscópicos i3 e i4 como graves y el resto (i0, i1 e i2) como no graves.

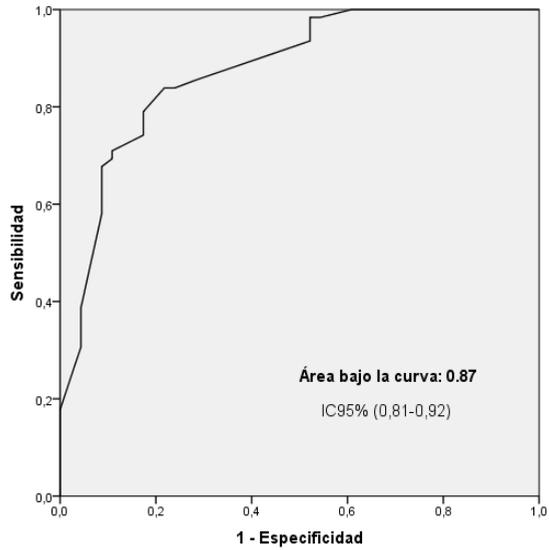
6.1.- Grosor de la pared y gravedad endoscópica

La media del grosor del grupo de pacientes sin signos de gravedad en la escala de Rutgeerts fue de 3,5 mm (desviación típica de 1,4 y rango de 2 a 7 mm) y la de los casos con signos de gravedad fue de 6 mm (desviación típica de 1,7 y rango de 3 a 14 mm). En este análisis univariante utilizando la t de Student se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0,0001$).

Al realizar la curva ROC para determinar la precisión del grosor ecográfico de la pared en la detección de las formas graves de recurrencia endoscópica obtuvimos un ABC de 0,87, (Figura 33) y un punto de corte de 4,1 mm, que obtuvo los mejores valores de sensibilidad y especificidad para detectar los casos graves. El valor mayor de 6 mm nos proporcionó sensibilidad de tan solo 38,7% pero con una especificidad de 95,7% y con la mayor CPP (8,90) (tabla 34). Se marca el valor de 5 mm que es el descrito en la literatura.

RESULTADOS

Figura 33. Curva ROC: Precisión diagnóstica del grosor de pared intestinal en la detección de las formas graves de recurrencia endoscópica



RESULTADOS

Tabla 34. Rendimiento de los diferentes valores de corte del grosor de la pared para el diagnóstico de las formas graves de recurrencia endoscópica

Valor de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad	CPP	CPN
2.050	1.000	0.217	1.28	0.00
2.300	1.000	0.261	1.35	0.00
2.750	1.000	0.348	1.53	0.00
2.850	1.000	0.370	1.59	0.00
2.950	1.000	0.391	1.64	0.00
3.200	0.984	0.457	1.81	0.04
3.450	0.984	0.478	1.89	0.03
3.550	0.968	0.478	1.85	0.07
3.750	0.952	0.478	1.82	0.10
3.950	0.935	0.478	1.79	0.13
4.100	0.855	0.717	3.02	0.20
4.300	0.839	0.761	3.51	0.21
4.450	0.839	0.783	3.86	0.21
4.600	0.790	0.783	4.54	0.25
4.750	0.768	0.801	4.36	0.29
4.850	0.753	0.801	4.27	0.31
5.050	0.737	0.832	6.03	0.32
5.150	0.694	0.891	6.38	0.34
5.250	0.677	0.913	7.79	0.35
5.350	0.645	0.913	7.42	0.39
5.500	0.613	0.913	7.05	0.42
5.650	0.597	0.913	6.86	0.44
5.850	0.581	0.913	6.68	0.46
6.050	0.387	0.957	8.90	0.64
6.150	0.371	0.957	8.53	0.66
6.250	0.355	0.957	8.16	0.67
6.350	0.339	0.957	7.79	0.69
6.450	0.323	0.957	7.42	0.71
6.750	0.306	0.957	7.05	0.73
7.050	0.177	1.000		0.82

CPP=Cociente de probabilidad positivo; CPN=Cociente de probabilidad negativo

RESULTADOS

6.2.- Ecografía Doppler color y gravedad endoscópica

El valor del Doppler para determinar la gravedad de la recurrencia endoscópica mostró que todos los casos con flujo Doppler color grave (grado 3) tenían criterios endoscópicos de gravedad (10/10). En cuanto al grupo con flujo Doppler moderado, 34 de 43 casos tenían también criterios endoscópicos de recurrencia grave (tabla 35).

Tabla 35. Relación entre grados de ecografía Doppler color y gravedad endoscópica valorados mediante el índice de Rutgeerts (casos no graves: grados i0,i1,i2; casos graves: grados i3,i4.

		No grave	grave	Total
Grados de Doppler color	normal	24	5	29
	leve	13	13	26
	moderado	9	34	43
	grave	0	10	10

Combinando los grupos moderado y grave de Doppler color, la exactitud para el diagnóstico de los casos de mayor gravedad endoscópica (grados i3 e i4 del índice de Rutgeerts) fue del 75%, con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 80%.

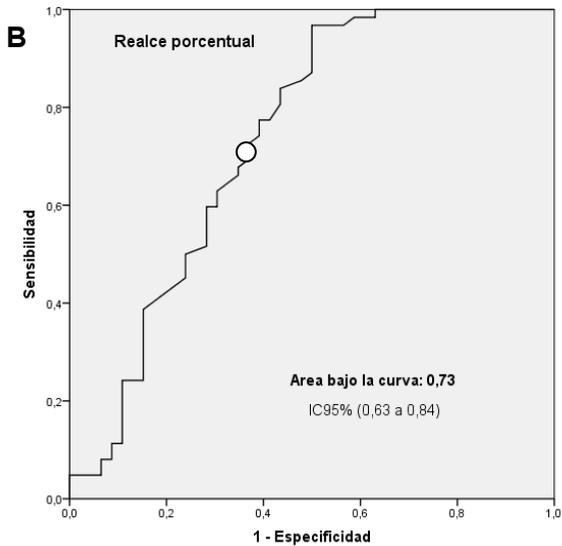
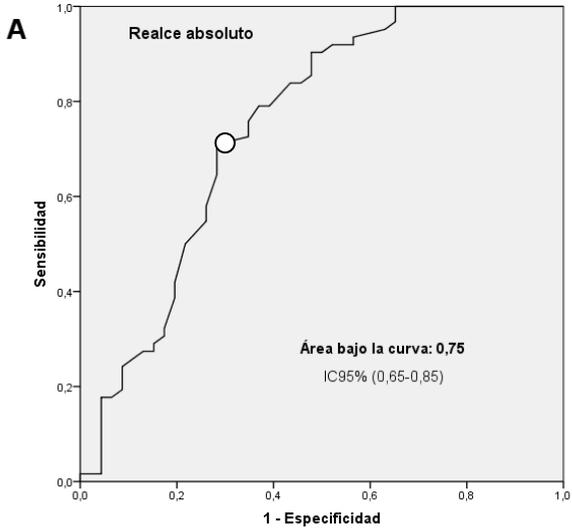
6.3.- Ecografía con contraste y gravedad endoscópica

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de gravedad, tanto en la variable de realce absoluto (casos no graves 40 ± 19 ua frente a casos graves $55 \pm 12,4$ ua; media \pm desviación típica, $p < 0,001$), como de realce porcentual (casos no graves $54,3 \pm 30,7\%$, frente casos graves $79,9 \pm 24\%$; media \pm desviación típica, $p < 0,009$).

En los siguientes gráficos se muestran las curvas ROC obtenidas al analizar el realce absoluto y porcentual en relación con la gravedad endoscópica (figura 34) con unos valores de áreas bajo la curva ROC de 0,75 y 0,73 respectivamente. En la curva ROC del realce absoluto, el punto de corte que obtuvo los mejores resultados de sensibilidad y especificidad fue el de 50 ua con sensibilidad de 71% y especificidad del 72%. El mejor punto de corte del realce porcentual fue 70%, con sensibilidad de 61% y especificidad de 70%.

RESULTADOS

Figura 34. Curva ROC: Precisión diagnóstica del realce absoluto (A) y del realce porcentual (B) para la detección de las formas graves de recurrencia endoscópica



RESULTADOS

6.4.- Análisis comparativo de parámetros ecográficos para el diagnóstico de gravedad.

Para identificar los hallazgos ecográficos que eran predictores independientes de gravedad endoscópica, se realizó una regresión logística binaria por pasos hacia atrás, utilizando la gravedad endoscópica como variable dependiente, y los parámetros ecográficos, grosor parietal, grado Doppler color, realce porcentual y complicaciones (fistulas, abscesos o estenosis severa), como variables independientes.

El análisis de regresión logística mostró que tanto el grosor de pared ($p=0,0001$), como el grado Doppler color ($p=0,015$) y el realce porcentual ecográfico ($p=0,007$) eran predictores independientes de recurrencia endoscópica grave (tabla 36). La bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow fue $p=0,729$ para el modelo de regresión logística.

Tabla 36. Resultados del análisis de regresión logística de los parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.

	β	p	Exp (β)	IC 95% para Exp (β)
Grosor de pared	1,411	0,000	4,102	2,1 - 7,98
Doppler color	0,989	0,015	2,689	1,21 - 5,97
Realce porcentual	1,223	0,007	3,398	1,38 - 8,32
Complicaciones	2,192	0,061	8,950	0,90 - 88,53
Constante	-4,286	0,000	0,014	

Exp (β): Exponencial de β ; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

RESULTADOS

En el análisis comparativo de las diferentes áreas bajo la curva ROC de los parámetros ecográficos para el diagnóstico de gravedad endoscópica de recurrencia no se encontraron diferencias significativas en el análisis global de todos los parámetros ($p=0,09$), ni entre el grosor parietal y parámetros de realce ($p=0,06$), ni tampoco entre el grosor parietal y el modelo logístico de predicción ($p=0,65$) (tabla 37)

Tabla 37. Resultados de las áreas bajo la curva ROC de los diferentes parámetros ecográficos en el diagnóstico de recurrencia endoscópica grave.

	ABC	IC95%
Grosor parietal	0,876	0,809 – 0,942
Doppler color	0,816	0,735 – 0,897
Realce absoluto	0,749	0,650 – 0,847
Realce porcentual	0,735	0,633 – 0,837
Predicción modelo logístico	0,8861	0,822-0,949

ABC: Área bajo la curva ROC

En la tabla 38 se expone los resultados de rendimiento diagnóstico de cada uno de los parámetros ecográficos con los que obtuvimos los mejores resultados para el diagnóstico de los casos con mayor gravedad endoscópica.

RESULTADOS

En esta tabla se refleja como el grosor parietal mayor o igual a 5 mm obtiene los mejores resultados, aunque la exactitud solo alcanza un 77,8%. Ninguno de los parámetros alcanza unos valores de verosimilitud o cocientes de probabilidad satisfactorios.

Tabla 38. Rendimiento diagnóstico de los diferentes signos ecográficos en la valoración de la gravedad de recurrencia endoscópica.

	Grosor de pared ≥ 5mm		Grado Doppler color moderado-grave		Realce absoluto ≥ 50 ua		Realce porcentual ≥ 70%	
VP	46		44		44		38	
FP	8		9		13		14	
VN	38		37		33		32	
FN	16		18		18		24	
S % (IC 95%)	74,2	(62-83,4)	71	(58,7-81)	71	(59-80,8)	61,3	(49-72,4)
E % (IC 95%)	82,6	(69,3-91)	80,4	(66,8-89)	71,7	(57,5-83)	69,6	(55,2-81)
VPP % (IC 95%)	85,2	(73,4-92)	83	(70,8-91)	77,2	(65-86,2)	73,1	(60-83,2)
VPN % (IC 95%)	70,4	(57,2-81)	67,3	(54-78,2)	64,7	(51-76,4)	57	(44-69,2)
Exactitud % (IC 95%)	77,8	(69-84,6)	75	(66-82,2)	71,3	(62-79)	64,8	(55,4-73)
Odds ratio (IC95%)	13,6	(5,3-35,4)	10	(4,04-25)	6,2	(2,7-14,4)	3,62	(1,6-8,13)
CPP (IC 95%)	4,27	(2,2-8,15)	3,63	(1,98-6,6)	2,51	(1,54-4,1)	2	(1,2-3,25)
CPN (IC 95%)	0,3	(0,2-0,48)	0,36	(0,24-0,5)	0,4	(0,27-0,6)	0,56	(0,39-0,8)
kappa	0,556		0,501		0,421		0,3	

VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; VN: Verdaderos negativos; FN: Falsos negativos; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP= Valor predictivo positivo; VPN=Valor predictivo negativos; CPP=Cociente de probabilidad positivo; CPN=Cociente de probabilidad negativo.

6.5.- Presencia de complicaciones y gravedad endoscópica

De los 14 casos con complicaciones todos excepto un caso mostraron grado i3 o i4 en la endoscopia. El único caso que fue leve (grado i1) presentaba una estenosis, con grosor de la pared del íleon neoterminal de 4,2 mm, y con realce absoluto de 30 ua y realce porcentual de 31%, hallazgos sugestivos más de estenosis fibrótica que de estenosis inflamatoria.

6.6.- Combinación de signos ecográficos para establecer la gravedad de la recurrencia

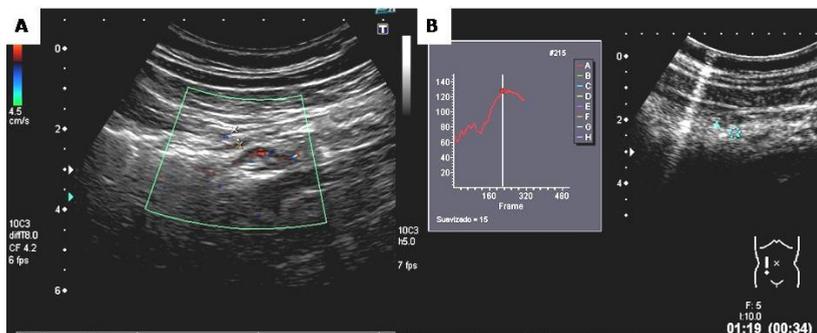
Con el fin de proporcionar una valoración más sencilla en la estimación de la gravedad, buscamos combinaciones de los diferentes parámetros ecográficos evaluados que nos mejoraran el rendimiento diagnóstico. Los parámetros que elegimos fueron: el grosor de 5 mm pues es el de referencia de la literatura y con el que alcanzamos buenos resultados y el de 6 mm que mostró la especificidad mayor; los valores de realce con los que obtuvimos los resultados óptimos; y la presencia de complicaciones pues es un hallazgo altamente específico. Con ellos construimos diferentes combinaciones de signos ecográficos que se describen a continuación.

a) Grosor de la pared \geq 5 mm y realce porcentual con contraste \geq 70% o la presencia de complicaciones (fistulas, abscesos o estenosis).

RESULTADOS

Utilizando esta combinación de parámetros ecográficos, 48 pacientes fueron diagnosticados de recurrencia grave, de los cuales 45 casos fueron clasificados correctamente como graves y solo 3 se clasificaron incorrectamente (falsos positivos)(figura 35). Por otra parte, 17 de los 62 casos con signos endoscópicos de gravedad (grupos i3 o i4) se diagnosticaron ecográficamente como no graves (falsos negativos) (tabla 39). La concordancia entre ambas pruebas fue buena ($k=0,636$; $p<0,0001$).

Figura 35. Falso positivo ecográfico de diagnóstico de recurrencia grave. A) Ecografía Doppler color de feleon neoterminal con grosor de pared de 4,1 mm y grado leve de Doppler color. B) Ecografía con contraste que muestra la curva tiempo intensidad con pico máximo de 127 y ROI A en el espesor de la pared con aumento del brillo. Los valores de realce fueron para realce absoluto de 58 ua y porcentual de 81%, aunque no se detectaron signos de recurrencia con la endoscopia.



RESULTADOS

Tabla 39. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor parietal ≥ 5 mm y realce porcentual con contraste $\geq 70\%$ o complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

	Recurrencia grave	Recurrencia no grave	Total
Grosor ≥ 5 mm y realce $\geq 70\%$ o complicaciones	45	3	48
Grosor < 5 mm o realce < 70 %	17	43	60
Total	62	46	108

Sensibilidad: 72,6%; Especificidad: 93,5 %; Exactitud:81,5%

b) Grosor de la pared ≥ 5 mm asociado a realce con contraste (realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto ≥ 50 ua) o la presencia de complicaciones (fistulas, abscesos o estenosis).

El rendimiento diagnóstico de recurrencia endoscópica grave se muestra en la tabla 40. Mediante esta combinación de parámetros ecográficos, se obtuvo buena concordancia con la endoscopia ($k=0,720$; $p<0,0001$).

RESULTADOS

Tabla 40. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor parietal ≥ 5 mm asociado a realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto ≥ 50 ua; o complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

	Recurrencia grave	Recurrencia no grave	Total
Grosor ≥ 5 mm y realce $\geq 70\%$ o realce < 50 ua; o complicaciones	52	5	57
Grosor < 5 mm o realce $< 70\%$ o realce < 50 ua	10	41	51
Total	62	46	108

Sensibilidad: 83,9%; Especificidad: 89,1 %; Exactitud:86,1%

c) Grosor parietal ≥ 6 mm o grosor de la pared entre 5 y 6 mm con realce (realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto ≥ 50 ua) o presencia de complicaciones (fístulas, abscesos o estenosis)

Combinando cualquiera de estos parámetros como signos de gravedad se obtuvieron unos valores de sensibilidad de 90,3% y especificidad de 87% con una exactitud del 88,9% (tabla 41), y un valor de Odds ratio de 62,22 con buena concordancia ($k=0,773$; $p<0,0001$)

RESULTADOS

Tabla 41. Rendimiento diagnóstico de la combinación de signos ecográficos de gravedad (grosor igual o mayor de 6 mm; o grosor de la pared entre 5 y 6 mm con realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto $\geq 50\%$; o que asocien complicaciones) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

	Recurrencia grave	Recurrencia no grave	Total
Grosor ≥ 6 mm o entre 5 y 6 mm con realce, o complicaciones	56	6	62
Grosor < 5 mm, o entre 5 y 6mm sin realce	6	40	46
Total	62	46	108

Sensibilidad: 90,3%; Especificidad: 87 %; Exactitud:88,9%

6.7. Escala ecográfica de gravedad por puntuación

Con el propósito de desarrollar una escala que se pudiese comparar con la escala de gravedad endoscópica de Rutgeerts, asignamos un valor a los diferentes parámetros ecográficos que en el análisis de regresión logística se mostraban como predictores independientes de gravedad. Aunque la existencia de complicaciones no alcanzó significación estadística, también se incluyó en la escala, ya que su presencia indicó en casi todos los casos recurrencia endoscópica grave.

En esta escala de puntuación utilizamos los valores de corte con mejores resultados en la detección de recurrencia y en la detección de gravedad endoscópica. Consideramos que tanto el realce absoluto como el porcentual representan el mismo comportamiento del contraste ecográfico, por lo tanto dado que

RESULTADOS

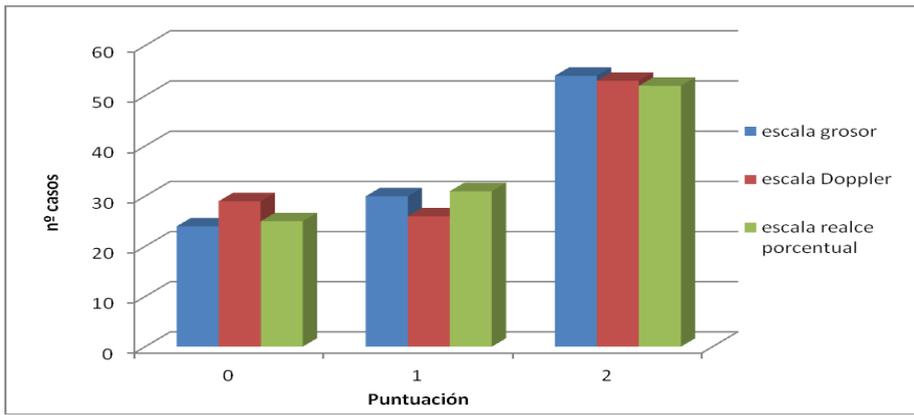
los resultados con respecto a la gravedad son similares decidimos utilizar el valor del realce porcentual por ser una medida menos dependiente del equipo ecográfico con que se realiza la exploración que el valor absoluto. La tabla 42 muestra la puntuación de cada uno de los parámetros ecográficos asignados a cada paciente con una puntuación posible entre 0 y 12. En la figura 36 se representan la distribución de los casos según la puntuación obtenida con cada una de las escalas de los parámetros ecográficos (grosor parietal, Doppler color y realce porcentual). Se aprecia una similitud en la proporción de las distintas escalas en cada uno de los grupos de puntuación, observando un mayor número de casos con puntuación de 2.

Tabla 42. Modelo de escala de puntuación propia desarrollada para dar un valor a cada parámetro ecográfico obtenido en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

	0	1	2
Escala de grosor (mm)	≤3,5	> 3,5 - 4,9	≥ 5
Escala Doppler color	Ausente	leve	Moderado-grave
Escala de realce porcentual (%)	< 43	≥ 43 - 69	≥ 70
Hallazgos extraintestinales	Ausencia	----	Masas inflamatorias, estenosis

RESULTADOS

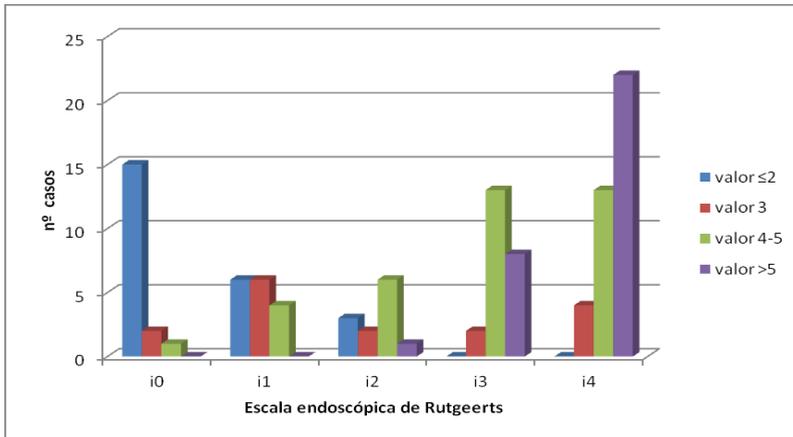
Figura 36. Distribución del número de casos con la puntuación (0,1,2) asignada a cada uno de los tres parámetros ecográficos (grosor, Doppler color y realce porcentual) que componen la escala de gravedad, en los 108 casos incluidos en la serie.



Con el fin de correlacionar nuestra escala ecográfica con los diferentes grados endoscópicos de Rutgeerts de gravedad, agrupamos los resultados en cuatro grados de recurrencia ecográfica: valor ≤ 2 ; valor de 3; valor de 4 y 5; y valor >5 (figura 37)

RESULTADOS

Figura 37. Representación de la concordancia entre los grupos de gravedad ecográficos y los diferentes grados endoscópicos de Rutgeerts



La dicotomización en dos categorías, un grupo con puntuación menor de 4 y otro grupo con puntuación igual o mayor de 4, mostró que la puntuación ≥ 4 puntos presenta unos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud para el diagnóstico de los casos graves (grados i3,i4) de 90,3%, 73,9% y 83,3%, respectivamente (tabla 43). Con esta escala ecográfica obtuvimos una concordancia buena ($k=0,635$; $p<0,0001$), con 56 de 62 casos diagnosticados correctamente como graves y 6 casos con endoscopia grave con una puntuación ecográfica baja, diagnosticados incorrectamente como de bajo riesgo, con un valor predictivo negativo del 85% y un 9,7% de proporción de falsos negativos (figura 38).

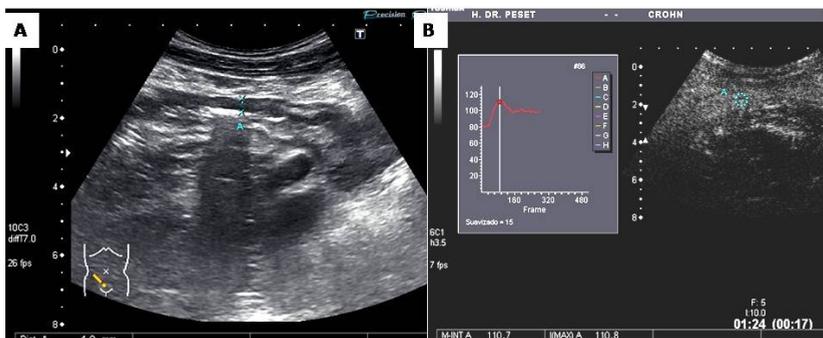
RESULTADOS

Tabla 43: Rendimiento diagnóstico de la escala ecográfica de gravedad por puntuación (≥ 4 puntos) frente a la endoscopia en la valoración de la gravedad de la recurrencia.

	Recurrencia grave	Recurrencia no grave	Total
Puntuación ≥ 4	56	12	68
Puntuación < 4	6	34	40
Total	62	46	108

Sensibilidad: 90,3%; Especificidad: 73,9 %; Exactitud:83,3%

Figura 38.Falso negativo ecográfico de recurrencia grave. A) Ecografía en modo B de FID con engrosamiento de la pared de un segmento largo de íleon neoterminal de 4 mm de grosor (entre cursores) cuyo diagnóstico ecográfico fue recurrencia leve. **B)** Ecografía con contraste donde se aprecia en la curva tiempo-intensidad un realce máximo de 110, con realce porcentual de 63% (menor de 70%) en relación. La endoscopia mostró ileítis difusa del segmento preanastomótico (grado 3 de la escala de Rutgeerts) correspondiente a recurrencia grave.



6.8.- Análisis comparativo de los métodos ecográficos de valoración de la gravedad de recurrencia

Al comparar ambos métodos de análisis, escala de puntuación de gravedad versus combinación de signos ecográficos, observamos que a igual sensibilidad (90,3%), la combinación de un grosor parietal ≥ 6 , o grosor entre 5 y 6 mm asociado a realce en la pared (realce porcentual $\geq 70\%$ o realce absoluto $\geq 50\text{ua}$) o la presencia de complicaciones fue la que obtuvo mejor valor de exactitud de la prueba, así como mejor Odds ratio e Índice de Youden, aunque no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las distintas combinaciones (tabla 44).

RESULTADOS

Tabla 44: Resultados comparativos de los diferentes métodos de análisis ecográficos en la valoración de la gravedad endoscópica.

	Escala ecográfica con puntuación		Grosor ≥ 5 mm y realce $\geq 70\%$ o complicaciones		Grosor ≥ 5 mm y realce $\geq 50\%$ o realce $\geq 70\%$ o complicaciones		Grosor ≥ 6 mm o entre 5-6mm con realce o complicaciones	
S % (IC 95%)	90,3	80,5-95	72,6	60,4-82	83,9	(72,8-91)	90,3	80,5-95
E % (IC 95%)	73,9	60-84,4	93,5	82,5-98	89,1	(77-95,3)	87	74-94
VPP % (IC 95%)	82,4	71,6-90	93,8	83,2-98	91,2	(81-96,2)	90,3	80-95,5
VPN % (IC 95%)	85	71-93	71,7	60-81,5	80,4	(67,5-89)	87,0	74,3-94
PFP % (IC 95%)	26,1	15,6-40,3	6,5	2,2-17	10,9	(4,7-23)	13,0	6-25,7
PFN % (IC 95%)	9,7	4,5-19,5	27,4	18-39-6	16,1	(9-27,2)	9,7	4,5-19,5
Exactitud % (IC 95%)	83,3	75,2-9	81,5	73-87,7	86,1	(78-91,4)	88,9	81,6-93
Odds ratio	26,4	9-77	37,94	10,3-138	42,64	(13,5-134)	62,2	18,7-207
Índice de Youden	0,6		0,7		0,7		0,8	
CPP	3,46	2,1-5,67	11,13	3,7-33,5	7,72	(3,3-17,8)	6,92	3,3-14,7
CPN	0,13	0,06-0,3	0,29	0,2-0,44	0,18	(0,1-0,32)	0,11	0,05-0,2

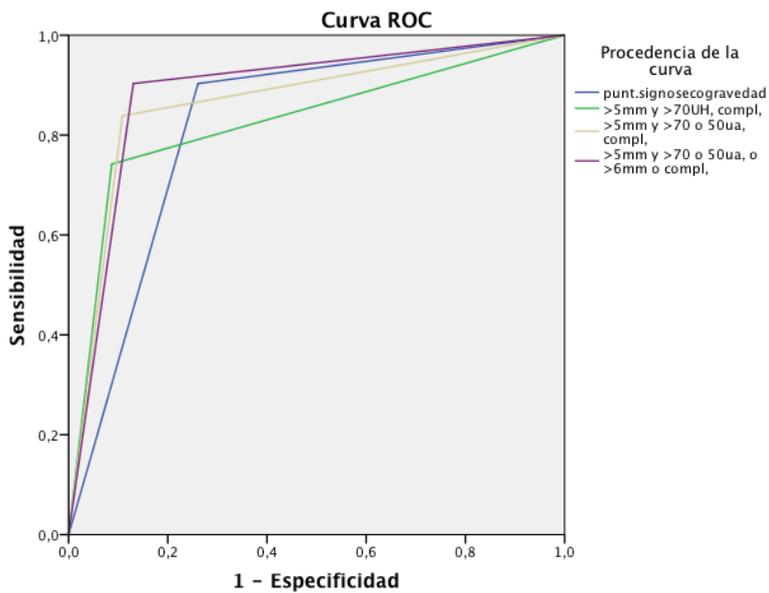
S: Sensibilidad; E: Especificidad; PFP: Proporción de falsos positivos; PFN: Proporción de falsos negativos; CPP: Cociente de probabilidad positiva; CPN: Cociente de probabilidad negativa

En la figura 39 y en la tabla 45 se reflejan las diferentes curvas ROC y los valores de las áreas bajo la curva ROC de la escala o de la combinación de parámetros ecográficos evaluados para la detección de recurrencia endoscópica grave. La combinación

RESULTADOS

del grosor parietal \geq de 6 mm o un grosor entre 5 y 6 mm con realce (realce porcentual \geq 70% o realce absoluto \geq 50ua) o la presencia de complicaciones fue la que obtuvo el mejor área bajo la curva con un valor de 0,886.

Figura 39. Curvas ROC: Escala de puntuación y de las combinaciones de parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.



RESULTADOS

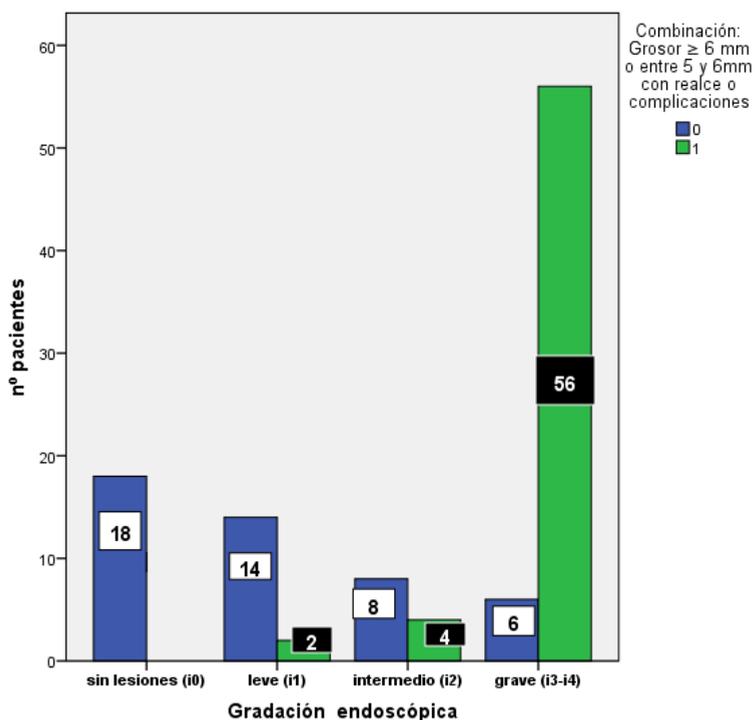
Tabla 45. Áreas bajo la curva (ABC) de la escala de puntuación y de las combinaciones de parámetros ecográficos en relación con la gravedad endoscópica.

	ABC	Error típico	p	IC 95%
Grosor $\geq 5\text{mm}$ y realce $\geq 70\%$ o complicaciones	0,827	0,041	0,000	0,74-0,90
Grosor $\geq 5\text{mm}$ y realce $\geq 50\text{ua}$ o realce $\geq 70\%$ o complicaciones	0,865	0,038	0,000	0,79-0,94
Grosor $\geq 6\text{mm}$ o entre 5-6 mm con realce o complicaciones	0,886	0,036	0,000	0,81-0,95
Escala de puntuación de gravedad ($\geq 4 = \text{grave}$)	0,813	0,45	0,000	0,72-0,90

En la siguiente figura (figura 40) se muestra la distribución de la clasificación de gravedad mediante la combinación de parámetros ecográficos que obtuvo los mejores resultados y la gradación endoscópica por grupos de gravedad, considerando independientes los grados leve e intermedio (i1 e i2) de los casos graves (i3-i4). Se puede observar como la mayoría de falsos positivos fueron grado i2, y no hubo ningún caso sin recurrencia endoscópica que fuese clasificado como grave mediante los parámetros ecográficos.

RESULTADOS

Figura 40. Diagrama de barras que representa la distribución por categorías de gravedad mediante la combinación de parámetros ecográficos: grosor ≥ 6 mm o grosor entre 5 y 6 mm con realce (absoluto o porcentual) o complicaciones y la gradación endoscópica (leve, intermedio y grave). Se considera 0 (azul) los pacientes que no cumplen los criterios ecográficos y 1 (verde) si cumplen alguno de los criterios propuestos.



RESULTADOS

7.- Valoración ecográfica de las estenosis endoscópicas

7.1.- Estenosis endoscópicas

La endoscopia detectó 40 estenosis en la anastomosis ileocólica o íleocecal que representan un 37% de todos los casos: 10 de ellas de bajo grado, franqueables (9,2%) y 30 infranqueables (27,8%), de las cuales 24 presentaban úlcera única o varias úlceras en el anillo de estenosis o en el íleon neoterminal valorado a través de la anastomosis y 4 sin úlceras visibles (Figura 41). Las otras 2 estenosis que no fueron franqueables, no permitieron definir la existencia o no de lesiones inflamatorias (tabla 46).



Figura 41. Imagen de la ileocolonoscopia de mujer de 40 años con enfermedad e Crohn con resección ileocolónica y anastomosis latero-terminal. Se aprecia estenosis en la anastomosis de forma infranqueable (flecha) sin signos de actividad inflamatoria.

RESULTADOS

Tabla 46. Frecuencia y porcentaje de los diferentes tipos endoscópicos de estenosis de las anastomosis halladas en nuestro estudio.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Estenosis infranqueable	2	5
Estenosis infranqueable sin úlceras	4	10
Estenosis infranqueable con úlceras	24	60
Estenosis franqueable sin úlceras	1	2,5
Estenosis franqueable con úlceras	9	22,5
Total	40	100

De los 40 casos con estenosis, 39 de ellas mostraron criterios de gravedad con la escala endoscópica de Rutgeerts (grados i3-i4) y un solo caso se clasificó como grado i2 por tratarse de úlcera única en la anastomosis con estenosis franqueable.

7.2.- Estenosis endoscópicas y hallazgos ecográficos

Al analizar el conjunto de las estenosis, el 82,5 % mostraron un grosor igual o mayor de 5 mm en la ecografía.

En los 39 casos de **estenosis clasificadas como graves** endoscópicamente (grados i3-i4 de Rutgeerts) la ecografía aportó los siguientes resultados:

- Con la escala ecográfica de puntuación de gravedad se

RESULTADOS

detectaron 37/39 (95%) de los casos clasificados como graves

- Con la combinación de signos ecográficos de gravedad: grosor ≥ 5 mm y realce (>50 ua o 70%) o complicaciones, se detectaron 33/39 (84,62%) de los casos clasificados como graves.

Al analizar las **estenosis infranqueables**, en los 30 casos el grado de recurrencia endoscópica se clasificó como grave:

- Con la escala ecográfica de puntuación de gravedad se detectaron 28/30 (93,3%) de los casos graves de la escala de Rutgeerts.

- Con la combinación de signos ecográficos de gravedad: grosor ≥ 5 mm y realce (>50 ua o 70%) o presencia de complicaciones se detectaron 24/30 (80%) de los casos graves de la escala de Rutgeerts.

Analizando los 4 casos de **estenosis infranqueables sin úlceras**, todos mostraron criterios de gravedad por la combinación de parámetros ecográficos, 3 de los 4 casos tenían grosor mayor de 5 mm y el restante un realce absoluto >50 ua.

Las dos **estenosis infranqueable no clasificable** en las cuales no se pudo valorar endoscópicamente la anastomosis ni el íleon neoterminal, fueron recurrencias graves ecográficamente, una de ellas con presencia de fistula enterocólica y la otra mostró un grosor parietal de 6 mm, presencia de flujo Doppler color moderado y un realce porcentual de 75%.

RESULTADOS

DISCUSSION

V. DISCUSSION

DISCUSSION

DISCUSION

A pesar del conocimiento cada vez más profundo de la patogénesis de la EC y el desarrollo de esquemas de tratamiento más potentes que incluyen las nuevas terapias biológicas, el riesgo de cirugía a largo plazo no ha disminuido (94). Así, un 50-60% de los pacientes precisan, al menos, una resección quirúrgica en los 10 años posteriores al diagnóstico, sobre todo los pacientes con subtipo fistulizante o penetrante (42,46)

Después de la intervención, se desarrollarán nuevas lesiones intestinales en los segmentos previamente no afectados (principalmente en la anastomosis y en el íleon neoterminal), generalmente a los 12 meses de la cirugía y un número sustancial de pacientes se harán sintomáticos requiriendo eventualmente una resección posterior (56,61). Los diferentes tratamientos para prevenir la recurrencia de la EC incluyen la mesalazina, inmunomoduladores y en la actualidad los fármacos anti-TNF (63,67,184,185). Diferentes estudios han confirmado la eficacia del tratamiento biológico en la prevención de recurrencia, sobre todo en los pacientes con factores de riesgo, con una tendencia actual a su introducción precoz tras la cirugía. Esto lleva implícito una cantidad nada desdeñable de efectos secundarios y un aumento de los costes (que es de unos 10.000 euros al año por paciente) (186,187).

Además se desconoce todavía qué pacientes se benefician del tratamiento y el periodo de mantenimiento del mismo (61,63). Por ello es crucial identificar los pacientes con recurrencia endoscópica precoz y determinar la gravedad de la misma, pues estos hechos se han relacionado con mayor probabilidad

DISCUSION

de recurrencia clínica y la necesidad de nueva intervención (12).

La valoración de recurrencia después de la resección se realiza mediante la ileocolonoscopia, una técnica invasiva, que requiere limpieza intestinal previa, lo que reduce el cumplimiento y seguimiento regular y que además en los pacientes operados es técnicamente más difícil de completar. Por este motivo hay un especial interés en el empleo de técnicas de imagen no invasivas que permitan detectar la recurrencia tras la resección intestinal y que sean reproducibles y fáciles de aplicar (59,76,79,98).

1.-Consideraciones respecto al motivo y diseño del estudio

El estudio objeto de esta tesis doctoral se planteó en nuestro Hospital con las consideraciones referidas a continuación. Se trata de un Hospital terciario en la Comunidad Valenciana donde se siguen en la consulta monográfica de EII unos 824 pacientes al año, de los cuales aproximadamente 464 son por EC, y en torno a un 27% de los mismos están intervenidos (127 pacientes al año). En los últimos 5 años se operaron 42 pacientes de EC, principalmente por complicaciones transmurales (fistulas y abscesos refractarios al tratamiento), estenosis o por perforación, excluyendo la enfermedad perianal.

La ecografía intestinal es una técnica que ha sido ampliamente desarrollada en nuestro servicio, para todo tipo de patología intestinal y es en la actualidad una de las herramientas de uso

DISCUSION

rutinario en la valoración inicial del paciente con sospecha de EC y la técnica radiológica de primera elección que utilizamos en su seguimiento (158,167,169,188–191). Una reciente revisión de la literatura sobre la aplicación de la ecografía intestinal en la EC indica que esta técnica ha mostrado en varios estudios alta precisión para detectar lesiones y complicaciones, evaluar la actividad inflamatoria y monitorizar la respuesta al tratamiento (137). En la revisión realizada por Panés et al (104) valorando el papel de las técnicas seccionales (ecografía, TC y RM) en la EC, se concluye que la ecografía ha demostrado unos resultados similares a las otras técnicas seccionales de imagen en el diagnóstico, estimación de la extensión de la enfermedad, valoración de la actividad y detección de complicaciones, con una sensibilidad y especificidad globales del 85% y 91%, respectivamente, para la valoración de actividad inflamatoria. El uso de la ecografía Doppler para la valoración de la vascularización de la pared intestinal ha demostrado alta sensibilidad y especificidad para detectar la actividad del segmento afectado por EC y dado que es una técnica sencilla e inocua, en nuestra práctica diaria es una de las herramientas ecográficas que aplicamos al evaluar los segmentos estudiados (149,169,181,190).

Otra de las aplicaciones evaluadas en estas revisiones es en el escenario del paciente con EC intervenido quirúrgicamente. En nuestro hospital, en el año 2010, se realizó un estudio en común de los departamentos de medicina digestiva, medicina nuclear y radiodiagnóstico de los pacientes intervenidos por EC, con el objetivo de determinar la utilidad de la ecografía

DISCUSION

modo B con ecografía Doppler color y la gammagrafía con leucocitos marcados, comparado con la endoscopia en la detección y gradación de la recurrencia postquirúrgica de la EC (95). Ambas técnicas demostraron buena sensibilidad y valor predictivo positivo, con una precisión de 72,7% para la ecografía y 78,1% para la gammagrafía.

Con la aparición de potenciadores ecográficos de la señal vascular a principios de este siglo, comenzó una nueva era para la ecografía, que se desarrolló unos años más tarde con verdaderos contrastes específicos de uso clínico, fundamentalmente con el hexafluoruro de azufre (SonoVue®, Bracco, Milán). La European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) publicó las primeras guías sobre el uso del contraste ecográfico en 2004 (192). Este documento promovía inicialmente las aplicaciones del contraste en el hígado, aunque luego se amplió su uso en otros órganos y se describieron nuevas indicaciones (151). Desde entonces su interés ha aumentado exponencialmente debido a su fácil y cómodo uso, su rápida aplicación, la ausencia de nefrotoxicidad y la baja incidencia de efectos adversos.

En nuestro departamento comenzamos a utilizar los contrastes llamados de 2ª generación en el año 2006, inicialmente para la valoración de las lesiones hepáticas y renales. Esta técnica permite evaluar el comportamiento vascular de estas lesiones, con resultados similares a otras técnicas radiológicas que usan contraste como la TC o la RM (151,193). A medida que se extendía su aplicación como herramienta habitual en nuestro

DISCUSION

Servicio, ampliamos su uso al estudio de los pacientes con EC. Inicialmente lo utilizamos para valorar y confirmar la extensión del proceso inflamatorio, posteriormente ampliamos su uso en la valoración de complicaciones (estenosis y abscesos) y como marcador de actividad inflamatoria (158,167,169,188,189). En este sentido se ha demostrado correlación entre la gravedad endoscópica y los hallazgos histopatológicos de la EC con diferentes parámetros cuantitativos obtenidos del análisis de las curvas tiempo-intensidad obtenidas con el contraste ecográfico (152,169,171,189).

Debido a la aplicación de los contrastes ecográficos en la estimación de la actividad inflamatoria de la EC y su sencilla y cómoda administración para los pacientes, nos propusimos valorar su aportación para la detección de recurrencia en nuestra población de pacientes con resección intestinal por EC (175). Este trabajo preliminar publicado en 2013, es el único hasta ahora que ha utilizado el contraste ecográfico para la detección de recurrencia, y se desarrolló en una pequeña población de pacientes intervenidos. En este estudio pudimos comprobar que el contraste ecográfico fue capaz de detectar la mayoría de los casos de recurrencia, incluidos todos los casos graves, con una sensibilidad del 94% y especificidad de 73,1%, similar a los trabajos en que utilizaron la ecografía con contraste para valorar la actividad de la EC (169,189,194). Esto motivó que nos propusiésemos estudiar mayor número de pacientes y realizar un análisis con mayor número de variables. De hecho hasta la fecha, que nosotros sepamos, no

DISCUSION

se ha vuelto a utilizar la ecografía con contraste específicamente en este tipo de pacientes operados.

Con ello pretendemos valorar si la aplicación de contraste ecográfico en estos pacientes intervenidos puede ser utilizado para detectar signos de recurrencia o su gravedad de forma similar a la aplicación del contraste con otras técnicas seccionales, como la enterografía con RM (130) o la enteroTC (133), y de esta forma evitar a los pacientes una radiación innecesaria (TC) o un estudio más tedioso, largo y molesto para el paciente (RM). La aplicación del contraste ecográfico conlleva poco riesgo para los pacientes por sus escasos efectos secundarios y su aplicación es razonablemente menos costosa, sobre todo si se comparan con otras técnicas que utilicen contrastes como la RM o la TC. La ausencia de preparación intestinal previa y de la necesidad de ingesta líquida, son aspectos de la técnica que mejoran su aceptación por parte de los pacientes, facilitando la repetición de la prueba y la agilidad para su ejecución.

2.- Consideraciones relacionadas con el material y métodos

Entre los factores que influyen en la recurrencia postquirúrgica, el tabaco ha demostrado ser uno de los factores que incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad (43,44,48). En el presente estudio se han recogido otras variables relacionadas con la recurrencia como: la indicación de la cirugía, el tipo de anastomosis, tipo de resección y el número

DISCUSION

de resecciones previas, por ser factores que se han visto relacionados con la aparición de recurrencia (9,51,52).

La recurrencia clínica es difícil de valorar por la superposición de síntomas relacionados con la intervención (30,73,87). Elegimos el CDAI para determinar la actividad clínica tras la resección, pues aunque es un método que no ha sido completamente validado, por ser subjetivo y por la existencia de síntomas en relación a la cirugía intestinal, es el que se utiliza normalmente en los ensayos clínicos y es fácil de determinar (17,29,30). La presencia de actividad clínica en la EC se define como el aumento del índice por encima de 150 puntos (sensibilidad 70%, especificidad 81% para predecir recurrencia endoscópica) (30) y este es el valor que hemos elegido para considerar recurrencia clínica.

La endoscopia es actualmente la técnica de referencia para evaluar la recurrencia. Para ser más objetivos tanto en la detección como en la gradación se usa el índice de Rutgeerts descrito en 1990 (12). Esta es la escala endoscópica más usada clásicamente en los ensayos clínicos y en la práctica clínica, y tiene un valor pronóstico ya que predice el curso clínico posterior. En los ensayos clínicos de efectividad de tratamientos se usa como recurrencia el índice $\geq i2$, pues se ha visto que las formas leves ($i1$), están asociadas a mejor pronóstico. Nosotros hemos elegido como criterio de recurrencia endoscópica los grados mayores de $i1$ en vez de $i2$ por ser el utilizado comúnmente en los estudios radiológicos que comparan con la endoscopia para la detección de recurrencia. Es de destacar que en los trabajos radiológicos

DISCUSION

que utilizan técnicas seccionales lo que se pretende es detectar cualquier signo de recurrencia, por ello se incluye todos los que presentan úlceras endoscópicamente, aunque sean en número menor de 5 (i1). En el trabajo de Rutgeerts et al de 1990 (12), lo que diferenciaba estos pacientes con recurrencia leve (i1) era el curso clínico postquirúrgico, describiéndose que los pacientes con lesiones más graves ($\geq i2$) tenían más riesgo de desarrollar síntomas tempranos y complicaciones. Nosotros hemos analizado también la relación de los hallazgos ecográficos con la gravedad y por tanto con las lesiones endoscópicas pertenecientes a los grados i3 e i4.

Dentro de los parámetros de laboratorio, la PCR es un marcador de inflamación que se correlaciona bien con la presencia de actividad inflamatoria, aunque su papel en la detección de recurrencia postquirúrgica es controvertido (29). Actualmente es utilizado en la mayoría de los ensayos como referencia de inflamación por su sencillez en la obtención y por ello ha sido uno de los marcadores de actividad elegidos para nuestro trabajo.

Los biomarcadores fecales como la lactoferrina y calprotectina se están utilizando como marcadores de recurrencia, sin embargo, aunque son muy prometedores para predecir la actividad postquirúrgica, sobre todo la calprotectina fecal, su utilidad en el seguimiento es controvertida y además faltan ensayos con mayor número de pacientes que evalúen su papel en los pacientes operados y una estandarización más universal en su cuantificación (77,80,82,195). En nuestro centro estos marcadores se han incorporado recientemente en la cartera de

DISCUSION

servicios y dado que en nuestra práctica diaria disponemos de otras técnicas que nos aportan información morfológica y que permiten el seguimiento, como son la ecografía y la enteroRM, no son unos marcadores que se utilicen de forma rutinaria.

La ecografía intestinal se realizó siguiendo el protocolo habitual y con la misma preparación utilizada para explorar a los pacientes con EC (60,138,139,141). No se administró contraste oral porque pensamos que enlentece el estudio, es más molesto para el paciente y los resultados obtenidos no superan significativamente a los de la ecografía sin distensión de la luz. En el estudio de Castiglione et al (123) realizaron el estudio de ecografía intestinal a 40 pacientes intervenidos por EC y repitieron la ecografía inmediatamente después tras la ingesta de 750 ml de contraste oral. La única diferencia fue un aumento de la sensibilidad, aunque analizando los resultados solo hallaron un caso falso negativo que acertaron como de recurrencia. Los mayores beneficios obtenidos al distender la luz intestinal han sido la identificación más exacta del engrosamiento mural y la estimación de las estenosis, pero la valoración de las estenosis leves no era uno de nuestros objetivos (121,124).

Las sondas que utilizamos fueron las habituales para el estudio de la pared intestinal, inicialmente la sonda de 3-5 MHz y posteriormente para valorar mejor el área de anastomosis o la región de interés usamos la sonda de 6-10 MHz. Esto nos permitió identificar mejor en todos los pacientes el segmento anastomótico y la medición del grosor de la pared intestinal. Las variables ecográficas incluidas se basaron en los estudios

DISCUSION

preliminares desarrollados en este centro para los pacientes en seguimiento postquirúrgico por EC (175,191).

El uso de la ecografía Doppler color para la valoración de la anastomosis en la EC se ha utilizado en dos trabajos previos: el realizado por el grupo de Ribaldone et al. (179) en el que mediante la valoración del flujo Doppler y el grosor de la pared se determinaba el riesgo de reintervención y otro trabajo desarrollado por nuestro grupo para el diagnóstico de recurrencia y predecir su gravedad mediante la comparación con la endoscopia (95,175). La escala que utilizamos fue la descrita por Spalinger et al. (147) modificada, que es la que empleamos en la práctica habitual y en trabajos publicados previamente por nuestro grupo (149).

Los contrastes ecográficos intravenosos se están utilizando en la EII para la valoración de los cambios en la microvascularización de la pared para determinar el componente inflamatorio o fibrótico. Se ha descrito que están sujetos a menor variabilidad inter e intraobservador que la ecografía Doppler color, y su valoración no está influida por los movimientos del peristaltismo o del contenido intestinal. Hasta la fecha no existe ninguna publicación, a excepción de nuestro trabajo preliminar, en el que se haya contrastado su valor en la detección de recurrencia en los pacientes con EC intervenidos (183).

El hexafluoruro de azufre (SonoVue®) utilizado en la ecografía con contraste se ha empleado conforme a las guías y recomendaciones de la EFSUMB (152). En nuestro trabajo no

DISCUSION

hubo ninguna reacción alérgica ni efectos adversos tras la utilización del mismo.

La valoración del realce tras la administración de contraste se puede medir de forma subjetiva mediante un análisis visual del realce de la pared o mediante el estudio dinámico de la captación con la obtención de curvas tiempo-intensidad. Aunque en la mayoría de estudios de RM que miden la actividad inflamatoria en los pacientes con EC utilizan este tipo de curvas (153,196–198), los estudios que valoran exclusivamente los pacientes intervenidos optaron por el análisis visual (128,130,131). Nosotros mediante el uso del contraste ecográfico optamos por la medición con curvas de tiempo-intensidad, porque es una medición más objetiva que la valoración visual. Estas curvas son sencillas de obtener, y similares a las curvas obtenidas en los estudios de RM tras la administración de contraste iv. (197,199) utilizadas para medición de actividad inflamatoria, y aunque las medidas y los parámetros son diferentes, ambas técnicas emplean un método común basado en la cuantificación de la intensidad de brillo con respecto al tiempo. La ventaja de la ecografía es que realiza la valoración en tiempo real, identificando desde el primer segundo la variación del cambio de señal de la pared, sin estar sujeto a las variaciones fisiológicas o del gasto cardiaco que influyen en la adquisición de las curvas en otras técnicas como la RM o la TC (199). La llegada del realce a la pared fue registrada con una secuencia de video y posteriormente se definió el ROI de medida en el segmento de la pared a estudio, que generalmente fue el íleon neoterminal. Este fue uno de los

DISCUSION

parámetros más subjetivos pues debemos elegir el tramo de pared del íleon neoterminal más engrosado y estático, para que la obtención del registro sea estable. Esto no supuso problemas porque el estudio es dinámico y podemos rectificar durante el estudio, además al realizar el estudio sin ingesta de contraste oral no suele existir un peristaltismo muy activo. A partir del mismo obtuvimos un registro gráfico de la variación de la intensidad del contraste a lo largo de los 40 segundos que dura el clip de video guardado. Posteriormente seleccionamos manualmente el pico de máximo realce y el basal con los que obtuvimos dos parámetros cuantitativos, el realce absoluto y el realce porcentual, este último menos sujeto a variaciones dependientes del equipo y del contraste. Los parámetros elegidos estaban basados en un estudio nuestro previo realizado para el cálculo de la actividad inflamatoria de la EC (169).

En cuanto a la interpretación de los resultados, se ha realizado en base a lo descrito en la literatura acerca del comportamiento de este tipo de contraste en la patología inflamatoria intestinal (155,158,162). No obstante, y al ser la ecografía una técnica operador dependiente, podría existir sesgo en la interpretación de los resultados debido a la susceptibilidad inherente a que los hallazgos observados sean o no apreciados y correctamente interpretados por el operador. La obtención de curvas tiempo-intensidad para valorar el realce mural de contraste permite una obtención más objetiva de los resultados. Dicho criterio no está exento de imperfecciones, pero minimiza los posibles errores de interpretación visual de la captación. El

DISCUSION

hecho de desconocer los resultados de la ileocolonoscopia minimiza el riesgo de que exista un sesgo en la interpretación.

El estudio de endoscopia se realizó acorde al protocolo habitual incluyendo la valoración de la anastomosis y del íleon neoterminal y realizando una estimación del índice de Rutgeerts en ese momento (12). Este índice es hasta el momento el único utilizado en los pacientes con enfermedad de Crohn y resección quirúrgica previa. Uno de los principales inconvenientes de la ileocolonoscopia es la posible presencia de estenosis que dificulte el paso del endoscopio. En el caso del paciente intervenido, en ocasiones se asocia a fibrosis en la anastomosis que puede condicionar estenosis. Es importante conocer si la estenosis es inflamatoria o fibrótica y si es posible la valoración del íleon neoterminal a su través. Por este motivo, en este trabajo valoramos también la presencia de estenosis en la anastomosis con la colonoscopia, el tipo de la misma (franqueable o infranqueable), si existía patología en la misma o no (úlceras) y si era posible la valoración del estado del íleon neoterminal, con el fin de poder comparar estos casos con los resultados de la ecografía. Asimismo se recogieron las causas que impidieron la realización completa de la prueba.

3.- Consideraciones relacionadas con los resultados

En nuestro trabajo 10 pacientes fueron excluidos por no poder completar el estudio endoscópico (8,5% del total de colonoscopias); en 8 de ellos (6,8% de las colonoscopias) no se logró alcanzar la anastomosis, lo que representa un

DISCUSION

porcentaje de colonoscopias incompletas similar al de otros trabajos en los que se refleja esta situación (95,131). Por otra parte, la estenosis en la anastomosis puede llegar a impedir el avance del endoscopio, lo que llega a imposibilitar la evaluación del segmento ileal proximal hasta en un tercio de los estudios (22,91). En 30 de nuestros casos había una estenosis infranqueable en la anastomosis que impidió valorar el íleon neoterminal, lo que representa el 27,8% de los pacientes incluidos en el estudio, un porcentaje acorde con el comunicado en series previas (124). Esta alta proporción de fallos en completar el estudio endoscópico justifica la búsqueda de otras técnicas que puedan valorar adecuadamente el íleon neoterminal y que proporcionen una estimación del estado del intestino más allá de la estenosis, independientemente del tipo de anastomosis o la gravedad de las lesiones.

Además, la colonoscopia sólo permite valorar la mucosa no permitiendo valorar las complicaciones extramurales, como las fístulas o los abscesos, que son hallazgos que indican siempre recurrencia. En nuestra serie se detectaron 6 fístulas y 2 abscesos (7% de los casos) y en todos ellos los hallazgos endoscópicos fueron de recurrencia grave (índice de Rutgeerts i3 o i4). Por otra parte, 4 de los 8 pacientes con complicaciones presentaron valores de CDAI y PCR inferiores a 150 y 10 mg/L, respectivamente.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el presente estudio son similares a las comunicadas en otras

DISCUSION

series más amplias de pacientes en seguimiento por EC con resección intestinal previa (100,125,176,178).

La mitad de los casos incluidos en el estudio eran fumadores (54,5%), incluyendo a los exfumadores con menos de 10 años del cese del hábito casi la mitad de los pacientes (47,2%) tenían como indicación para la cirugía el subtipo fistulizante de enfermedad. La media de tiempo transcurrido entre la cirugía y el estudio de colonoscopia fue de 74 meses, con un rango que osciló entre 3 meses hasta un paciente con 30 años transcurridos desde la cirugía. Este tiempo tan prolongado está influido por la gran proporción de casos con muchos años de evolución, destacando que 19 estudios se realizaron antes del año de la intervención, 16 antes de los dos años y 11 antes de los tres años. Nuestros resultados son comparables con el trabajo de Cammarota et al (178) que tiene una gran población, 196 pacientes, en el que la media de tiempo transcurrido entre la cirugía y la ecografía fue de 78 meses, con un rango entre 20 y 175 meses. Otros estudios en cambio se han realizado precozmente, al año o incluso antes (3 meses) para el diagnóstico precoz de recurrencia (41,91,122); este objetivo de detección temprana de la enfermedad no formó parte de nuestro trabajo. En este sentido, un aspecto positivo de nuestro estudio es que el amplio rango de tiempo entre cirugía y estudio endoscópico aporta un extenso abanico de hallazgos endoscópicos, desde ausencia de enfermedad hasta recurrencias graves en diferentes momentos de la evolución.

3.1.-Análisis de los factores demográficos o clínico-analíticos en el diagnóstico de recurrencia.

De los 108 pacientes estudiados con colonoscopia, 90 pacientes presentaron hallazgos endoscópicos de recurrencia (Escala de Rutgeerts grado ≥ 1), que representa un 83,3% del total, dentro del rango publicado en estudios previos (entre el 53% y el 96%). Esta variabilidad depende del momento de realización del estudio endoscópico; en el estudio de revisión de la literatura sobre la historia natural de la recurrencia postoperatoria de la EC realizado por Buisson et al, se evidenció que entre el 48-93% y el 85-100% de los pacientes tuvieron recurrencia endoscópica al año y los tres años de la cirugía, respectivamente (28). En nuestra serie se realizó la endoscopia en los 12 primeros meses tras la cirugía en 19 casos, mostrando 14 de ellos recurrencia, que representa un porcentaje de recurrencia endoscópica en el primer año elevado, del 74% y en 8 de ellos con recurrencia grave (57% de las mismas). Este porcentaje es similar a la serie descrita por Rutgeerts et al (12) en la que se describió que hasta un 44% de las recurrencias tempranas, en el primer año, fueron graves (i3 o i4), y todas mostraron una mala evolución.

Entre los factores de riesgo que hemos estudiado, encontramos que el porcentaje de recurrencia fue similar entre los fumadores y los no fumadores (81% y 79%, respectivamente), considerando a los exfumadores de más de 10 años como no fumadores. Este resultado contrasta con la mayoría de series y trabajos en los que se ha visto relación entre el consumo de tabaco y la recurrencia clínica, quirúrgica o endoscópica y

DISCUSION

donde se demuestra además que el hecho de fumar reduce este riesgo (28,31,43,44); por otra parte, otros autores no han visto asociación con el efecto de fumar y tampoco encuentran explicación para estos resultados (200,201), sugiriendo en el trabajo de Seoane et al (48) si este factor pueda influir más en la recidiva precoz de la enfermedad que en la recidiva total postoperatoria. En nuestra serie con tiempos de recurrencia muy variables, que incluyen algunos hasta 12 años tras la cirugía, una de las razones que podría explicar esta discrepancia es que el factor tiempo haya anulado el efecto tabaco. En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de recurrencia en los pacientes con dos o más resecciones frente a una sola resección (82% versus 91,7%) lo que coincide con otras publicaciones en que se ha visto mayor riesgo de recurrencia en pacientes con resecciones previas (9,16,56).

Entre las causas de indicación de cirugía el mayor porcentaje de recurrencia se halló en los casos en que la cirugía se realizó por fracaso del tratamiento médico (94%), mayor que en los pacientes con enfermedad fistulizante, 84% de los pacientes (43 de 51 casos) y que el 71% de los pacientes con enfermedad estenosante (20 de 28 casos). Se ha descrito mayor asociación de recurrencia al antecedente de tipo de enfermedad penetrante (fístulas, abscesos, perforación) que al subtipo no penetrante (fallo de tratamiento médico, obstrucción por estenosis, hemorragia o megacolon tóxico) (67). No obstante, según el estudio multicéntrico desarrollado por Caprile et al (202) el comportamiento de la enfermedad no influye en el riesgo de recurrencia clínica, quirúrgica o

DISCUSION

endoscópica. En nuestro estudio hemos hallado en algunos casos más de un tipo de indicación, lo que nos obligó a elegir la que se reflejaba en el último control del paciente, lo que puede haber provocado un sesgo en el análisis. Al igual que otros estudios publicados no encontramos diferencias significativas de recurrencia entre los diferentes tipos de anastomosis realizada (27), hallando el mayor porcentaje de recurrencia en el tipo termino-lateral con un 88%. En cuanto al tipo de resección practicada, hemos encontrado asociación, con un 96% de recurrencia en el tipo de resección ileocolónica frente al 72% de las resecciones ileocecales con diferencias significativas. Este resultado también se ha descrito en un estudio retrospectivo italiano, donde la resección ileocolónica mostró una mayor asociación con recurrencia endoscópica que con otros tipos de resección (88%vvs. 42%, $p<0,001$)(9).

Con respecto al CDAI en relación al diagnóstico de recurrencia su sensibilidad fue únicamente del 37,8%, con un elevado porcentaje de falsos negativos. No obstante, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 88,9% y del 94,4%, respectivamente. Estos resultados coinciden con el estudio de Viscido et al (sensibilidad y especificidad de 30% y 89%, respectivamente) considerando el valor de corte de CDAI de 150 puntos para diagnosticar la recurrencia postoperatoria (73). Asimismo, la PCR superior a 10 mg/l también mostró escasa sensibilidad (25,6%) con alta especificidad (98,9%) y valor predictivo positivo (95,8%). Todo ello sugiere que a pesar de su utilidad en la práctica clínica habitual, ambos parámetros, CDAI y PCR son herramientas fiables para un valor positivo, es decir

DISCUSION

que es muy probable que tengan recurrencia si sale positivo, pero poco útiles para detectar casos.

3.2.-Análisis de la capacidad de la ecografía para diagnosticar recurrencia

Varios grupos de trabajo han evaluado la capacidad de la ecografía en modo B en la detección de recurrencia postquirúrgica (91,95,102,120–124,143,176–178). Estos trabajos se han desarrollado con diferentes diseños, algunos con evaluación endoscópica (41,91,95,102,121–124,177) y otros con valoración de recurrencia clínica o quirúrgica (120,125,176,178,179,203,204); algunos con contraste oral (91,102,121,123,124), con diferentes tamaños de muestra, o diferentes tiempos transcurridos entre cirugía y realización de la prueba, o diferentes métodos estadísticos utilizados, pero todos ellos tienen en común que consideran el grosor de la pared de la anastomosis y/o segmento preanastomótico como el parámetro que se relaciona mejor en la valoración de recurrencia. De hecho en nuestro trabajo el grosor de la pared fue el parámetro aislado que mejor área bajo la curva mostró para el diagnóstico de recurrencia con un valor de 0,92, superior al del realce tanto absoluto como porcentual (0,88 y 0,90 respectivamente).

Se ha descrito que un grosor parietal mayor de 3 mm tiene una sensibilidad entre el 77% y el 86 %, una especificidad entre el 33% y el 95% y un valor predictivo negativo entre el 16,6% y 80% para la detección de recurrencia (91,102,121–

DISCUSION

124,175,191). En nuestro trabajo, realizado sin contraste oral y con la endoscopia como prueba de referencia, observamos diferencias significativas entre los casos sin recurrencia, con un valor medio del grosor mural de 2,7 mm, y los casos con recurrencia, con media de grosor de 5,4 mm. Utilizando el valor de referencia de 3 mm obtuvimos una exactitud del 90,7%, con sensibilidad del 94,4% y especificidad del 72,2%. Las características del diseño de nuestro trabajo son comparables al de Rispo et al (122), también sin contraste oral, con una sensibilidad y especificidad del 79% y 95%, respectivamente. La distensión de las asas conseguida con el uso de contraste oral se ha justificado para obtener una evaluación más precisa de la pared, como se demostró en el estudio de Castiglione et al (123), en el que se compararon ecografía basal y ecografía con contraste oral, con una mejor sensibilidad para esta última técnica, aunque con igual especificidad. Analizando los resultados de este estudio, la diferencia fue de 5 falsos negativos sin contraste oral y 4 falsos negativos con contraste oral, es decir, de un total de 40 pacientes con el contraste oral solo se detectó un caso más. Dado que este procedimiento entorpece el estudio y provoca más incomodidad al paciente, consideramos que no es preciso la distensión previa de las asas para detectar la presencia de signos de recurrencia.

Algunos autores consideran que el grosor patológico es 4 mm (125,176) o incluso 5 mm (79,120,177), pero en el trabajo de Orlando et al (79), la sensibilidad con el grosor de 5 mm fue solo del 26 %, con 14 falsos negativos, lo cual implica que se dejan de diagnosticar numerosos casos de recurrencia. Por

DISCUSION

otra parte, en los artículos que valoran la gravedad de la recurrencia, aquellos casos con grosor de 4 o 5 mm se vieron más relacionados con casos graves de recurrencia (95,121,123). En nuestro trabajo el grosor de 5 mm nos proporcionó una especificidad del 100%, medida que nos aporta una gran seguridad para el diagnóstico de recurrencia.

Al analizar nuestros resultados del grosor ecográfico de la pared para detección de recurrencia mediante las curvas ROC, el valor de 3,5 mm fue el que obtuvo los mejores resultados globales, aumentando la especificidad pero con ligera disminución de la sensibilidad. No obstante en la valoración de este tipo de pacientes pretendemos identificar las recurrencias incipientes y detectarlas todas, queremos aumentar la sensibilidad más que la especificidad, por lo que consideramos que el valor de 3 mm nos proporciona mejores resultados para este objetivo. En la tabla 47 se reflejan estos resultados comparándolos con los comunicados en la literatura.

DISCUSION

Tabla 47. Comparación de los resultados de trabajos previos con los de nuestra serie para el diagnóstico de recurrencia endoscópica utilizando el grosor de la pared.

	Técnica	Grosor (mm)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rispo (122)	No CO	> 3	79	95	95	80
Castiglione(123)	No CO	> 3	77	94	93	80
Andreoli(177)	No CO	> 5	81	86	96	57
Calabrese(121)	CO	> 3	92,5	20	16,6	87,5
Paredes (95)	No CO	> 3	76,9	57,1	87	40
Paredes (175)	No CO	> 3	89,8	81,8	95,7	64,3
Nuestros resultados	No CO	≥ 3	94,4	72,2	94,4	72,2
		≥ 3,5	90	83	95,5	65,2

CO: Contraste oral; S=Sensibilidad; E= Especificidad; VPP= Valor predictivo positivo; VPN=Valor predictivo negativos

Se ha descrito que el engrosamiento de la pared de la anastomosis puede ser debido a cambios postquirúrgicos o isquémicos (42,87) y que esto influiría potencialmente en el diagnóstico de falsos positivos de recurrencia con ecografía, TC o RM. En el trabajo de Andreoli et al (177), se excluye la hipótesis de cambios postquirúrgicos pues en el grupo control de pacientes intervenidos por neoplasia de colon no encuentran engrosamientos de la pared de la anastomosis. En el estudio de Biancone et al (91), se describe un falso positivo con grosor de 3,5 mm, por lo que alertan de los posibles falsos positivos con este grosor en el límite.

DISCUSION

En los trabajos que evalúan el grosor de la pared intestinal en la evaluación de la EC, consideran que el engrosamiento de pared puede traducir tanto componente inflamatorio como fibrosis. Por ello utilizan otros parámetros, como el contraste o el aumento de señal en secuencias T2 en la RM, para su diferenciación (94,205–207). En el caso de los estudios con ecografía se utilizan otros parámetros diferentes al grosor como es el aumento de la vascularización de la pared mediante ecografía Doppler color o con contraste ecográfico (169,208).

En nuestra serie, se diagnosticaron 5 casos falsos positivos, todos los cuales mostraron grosor parietal inferior a 5 mm y uno de ellos de 3 mm y leve flujo Doppler color, por lo que podría plantearse en este caso con grosor en el límite valorar también el parámetro del contraste (que fue normal). Es de destacar que dos de los pacientes con grosor de 4 y 5 mm no mostraron realce con contraste y en ellos había transcurrido 22 y 5 años, respectivamente tras la operación, sin clínica de recurrencia, lo cual sugiere que pudieran corresponder a fibrosis en el segmento intestinal.

En nuestros casos, considerando como signo de recurrencia la presencia de cualquier señal Doppler color en la pared del tramo anastomótico obtuvimos una sensibilidad y especificidad moderadas (82,2% y 66,7%, respectivamente), con un elevado VPP (92,5%) pero un bajo VPN (42,9%). Esto se debió al elevado número de casos con recurrencia y ausencia de flujo Doppler en la pared intestinal. Los resultados no mejoraron al considerar como ausencia de enfermedad también a los casos con un flujo leve en la pared. Cabe recordar que la valoración

DISCUSION

de la intensidad de señal Doppler color en la pared está sujeta a un sesgo de interpretación, existiendo variabilidad interobservador (147,209), y además depende del equipo de ultrasonidos usado y de la sensibilidad del programa de color elegido. Sin embargo, para minimizar este error la mayoría de ecografías de nuestros pacientes se realizaron en el mismo equipo, y utilizando el mismo programa, diseñado especialmente para el estudio de las asas intestinales. En cuanto a la variabilidad en la interpretación hemos utilizado una escala semicuantitativa con solo 4 grados que nos permite valorar más fácilmente el número de señales en la pared y clasificar la cantidad de hiperemia en la pared. No obstante, como se ha comentado anteriormente, el problema de la cuantificación con la ecografía Doppler color intestinal está en su menor sensibilidad para detectar los flujos lentos con velocidades bajas en la pared.

La proliferación vascular descrita en los segmentos afectados por EC, ha sido demostrada con estudios que utilizan contraste iv., tanto en TC, RM como en ecografía. Esta hiperemia en la pared del íleon neoterminal es un signo que ha demostrado tener relación con la recurrencia en algunos estudios de TC o RM (127,128,130,131,133). En concreto el grupo de Soyer et al (127), mediante TC enteroclis, al analizar varios signos como el grosor parietal, el realce mural, la dilatación preestenótica o la presencia de fístulas, observan que tanto la existencia de marcado realce mural con el contraste iv. Como la presencia de estratificación son los signos que mayor exactitud proporcionan para el diagnóstico de recurrencia (78% y 92%

DISCUSION

respectivamente). En estos trabajos la valoración del contraste es visual, realce o no realce, y en ninguno se realizaron mediciones con curvas tiempo intensidad.

Las ventajas de la medición del realce de la pared con contraste ecográfico frente a la ecografía Doppler color es que no está influido por el peristaltismo ni por el movimiento del contenido intestinal (150,153) y fundamentalmente porque podemos obtener las curvas tiempo-intensidad, curvas que nos proporcionan unos parámetros más objetivos y que permiten una comparación más precisa con otros pacientes o en el seguimiento del mismo paciente a lo largo del tiempo (210–212). Según nuestros resultados, tanto el grosor de la pared como el porcentaje de realce son medidas más precisas que el grado de Doppler color para evaluar la recurrencia, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 24).

Los parámetros que utilizamos para evaluar el realce con el contraste ecográfico estaban basados en un estudio previo de nuestro grupo de trabajo realizado para el cálculo de la actividad inflamatoria de la EC y que incluía tanto pacientes operados como no intervenidos (169). En ese trabajo se objetivó que tanto el realce absoluto como el porcentual mostraron valores significativamente mayores en los pacientes con actividad inflamatoria respecto a los pacientes con enfermedad inactiva obteniéndose con un valor de corte de realce porcentual de 46% una sensibilidad y especificidad de 96% y 73%, respectivamente, para la detección de actividad inflamatoria medida con endoscopia. Este valor de corte fue el

DISCUSION

que utilizamos en el estudio preliminar con ecografía con contraste para la valoración de recurrencia (175) y es el que también hemos utilizado en la serie actual. Los resultados en ese trabajo (175) fueron comparables a otras técnicas como la TC o RM enterocclisis en el diagnóstico de recurrencia, con muy buena correlación con la endoscopia, con un área bajo la curva ROC de 0,99 y $k=0,946$, con la combinación de varios signos ecográficos incluido el realce de la pared con contraste.

En el trabajo actual encontramos que existen diferencias significativas entre los grupos sin recurrencia y con recurrencia tanto en el valor medio del realce absoluto como en el realce porcentual (media del realce absoluto de los casos con recurrencia/no recurrencia: 53,4/27,4 ua y la del realce porcentual de los casos con recurrencia/no recurrencia: 76,5/33,6%). De los resultados de los parámetros de realce referenciados, la exactitud en el diagnóstico de recurrencia para el valor del realce porcentual $\geq 46\%$ fue de 88%, que es similar a la alcanzada en el trabajo de Soyer et al mediante TC, comentado previamente (127). Los resultados obtenidos para el realce absoluto ≥ 40 ua fueron inferiores al del realce porcentual $\geq 46\%$ (tabla 26). De esta forma podemos ver que, según nuestros resultados, la medición del realce, tanto el valor absoluto como el porcentual, aisladamente, no mejoran el diagnóstico de recurrencia comparado con la medición del grosor mural.

Existen pocos estudios que hayan analizado la presencia de complicaciones extraintestinales en la evaluación de la recurrencia, en parte porque la mayoría de trabajos se han

DISCUSION

realizado únicamente con endoscopia. Mediante técnicas baritadas se ha comprobado que en los pacientes con EC operados las alteraciones extramurales (en concreto fístulas, fisuras y masas inflamatorias) ocurren con menor frecuencia que en los pacientes no intervenidos, excepto las estenosis que predominan en las recurrencias postquirúrgicas (99). En los escasos trabajos en que se describen la presencia de complicaciones extraintestinales en relación con la región anastomótica mediante técnicas seccionales, la mayoría corresponden a estenosis, generalmente descritas en estudios con contraste oral (entero-TC o ecografía con contraste oral intestinal) o la presencia de fístulas (100,122,127,133,135). En el trabajo de Soyer et al. se hallaron 34 estenosis y solo 2 fístulas en 40 pacientes (85% y 5%, respectivamente), en el de Mao se encontraron 3 fístulas y 4 abscesos en 32 pacientes (solo una fístula sospechada con ileocolonoscopia), y en el de Miñardi 8 estenosis (23%), 7 fístulas (20%) y ningún absceso de un total de 34 pacientes. Calabrese et al (121) mediante ecografía con contraste oral detectan 3 fístulas en 72 pacientes (4%) y 31 estenosis (43%) y Paredes et al (175) hallaron 7 pacientes con fístulas (20%). Nuestra proporción de complicaciones es inferior a los trabajos anteriores, con 6 fístulas y 2 abscesos (5,5% y 2% respectivamente) y tan solo 9 estenosis (8%). En ninguno de los pacientes en los que encontramos fístulas hubo referencia a este hallazgo en la descripción endoscópica, no obstante en todos ellos la recurrencia endoscópica fue grave (grado i3 y i4 de Rutgeerts)

DISCUSION

y todos excepto un paciente mostraron estenosis en la anastomosis.

En cuanto a las estenosis podemos afirmar que son más frecuentemente reconocidas con las exploraciones practicadas con contraste entérico, por lo que nuestra menor detección comparada con otras referencias puede estar justificada por la menor distensión de las asas, hecho que dificulta la valoración de las estenosis. No obstante, revisando los pacientes con estenosis en la endoscopia, todos tenían otros signos de recurrencia ecográfica (aumento del grosor parietal, Doppler color o realce con contraste), excepto uno de ellos en el que solo mostraba un engrosamiento de 4 mm y ausencia de realce con contraste. Este paciente mostró signos leves de recurrencia endoscópica (grado 1 de Rutgeerts), por lo que esta estenosis podría corresponder al tipo de estenosis no inflamatoria (clasificado en el índice de Rutgeerts modificado como 0b, de la clasificación simplificada descrita en el trabajo de Colombel et al. (112).

Con el fin de establecer un diagnóstico de recurrencia con la combinación de varios parámetros de ecografía modo B, Doppler color y de contraste ecográfico, utilizamos los criterios publicados en nuestro trabajo anterior (175) que incluía la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: grosor de pared ≥ 3 mm, presencia de cualquier grado de flujo Doppler color, realce absoluto ≥ 40 ua, realce porcentual $\geq 46\%$ o la presencia de complicaciones. Con esta combinación obtuvimos una sensibilidad del 95,6% y una especificidad del 66,7%, con un acuerdo bueno entre ambas técnicas ($k=0,651$, $p<0,0001$).

DISCUSION

El número de falsos positivos de recurrencia ecográfica en nuestra serie fue de 6 casos. Uno de ellos con grosor normal de 2,2 mm, pero que mostraba otros hallazgos de recurrencia, con realce patológico tanto absoluto como porcentual y flujo Doppler leve. Tanto el CDAI como la PCR mostraron ausencia de actividad en todos ellos, aunque este dato es poco útil debido a la baja sensibilidad que alcanzamos con estos dos parámetros. No podemos saber cuál fue la causa de este aumento de vascularización de este tramo de íleon neoterminal de pared fina ($<3\text{mm}$). En un control posterior el realce aunque todavía era patológico había disminuido. Los falsos negativos ecográficos de recurrencia fueron 4, tres de ellos grado i1 y uno grado i2 de la escala de Rutgeerts. Es de resaltar que no hubo ningún caso grave entre los falsos negativos.

Sin embargo, al comparar esta combinación de parámetros con los resultados de parámetros individuales podemos comprobar que la medición del grosor de la pared obtiene unos resultados similares e incluso con mejor especificidad que la combinación de signos. Por este motivo se buscaron otras combinaciones diferentes de parámetros ecográficos para identificar cuáles de ellas mostraban mejores resultados. En estas combinaciones, decidimos elegir el realce porcentual debido a los mejores resultados obtenidos para el diagnóstico de recurrencia frente al realce absoluto y porque está menos influido por las características técnicas del equipo.

La combinación de grosor de la pared $\geq 3\text{ mm}$ y realce porcentual $\geq 46\%$ mostró buena sensibilidad (91,1%) y especificidad (88,9%), con muy buena capacidad

DISCUSION

discriminatoria para determinar recurrencia con un área bajo la curva de 0,90 que es la más alta de todas las combinaciones evaluadas, con el mejor cociente de probabilidad positivo (CPP de 8,20) y con un acuerdo bueno ($k=0,706$). Esta combinación permitió detectar dos casos verdaderos positivos con pared normal (< 3 mm) con realce mayor de 46%, confirmándose con endoscopia que se trataba de dos casos con recurrencia endoscópica grado i2 de Rutgeerts.

La combinación de grosor de la pared ≥ 5 mm o realce porcentual $\geq 46\%$, mejoró la sensibilidad a expensas de una disminución de la especificidad (94,4% y 77,8% respectivamente), con buen acuerdo entre ambas técnicas diagnósticas ($k=0,707$) y con una exactitud de 91,7%, que es mejor que con otras combinaciones. Esta combinación nos permite detectar más pacientes con signos de recurrencia que con otras combinaciones, lo cual permite identificarlos de forma más precoz y tratarlos adecuadamente, aunque estemos incluyendo algunos casos que no tienen enfermedad, pues si no se reconocen estos signos y no se diagnostican y tratan el riesgo de desarrollar posteriormente recurrencia grave es mayor.

3.3.-Análisis de la capacidad de la ecografía para determinar la gravedad de la recurrencia

En base a los resultados del trabajo de Rutgeerts et al (12) en el que los pacientes con recurrencia endoscópica grados i3 o i4 tuvieron peor pronóstico que los de grados i0 o i1, se suele tomar como criterio de gravedad endoscópica los grados de

DISCUSION

Rutgeerts iguales o mayores de i3. En este estudio consideraron el grado i2 de recurrencia como un grado intermedio con desenlace variable, y al igual que otros autores, en el análisis de la gravedad nosotros lo hemos considerado como forma no grave. En los trabajos mediante técnicas radiológicas que evalúan los signos de gravedad endoscópica en las recurrencias, el porcentaje de pacientes con recurrencia grave presenta entre el 64% y el 69,3% (121–123,130,131,175), destacando el bajo porcentaje en el trabajo de Pallotta et al. (124) que fue del 30%. En nuestra serie un 57,4% de los casos se consideraron graves (62 casos), con 21,3% de grado i3 y 36,1% de grado i4.

Varios autores han analizado el grosor ecográfico de la pared del íleon neoterminal como predictor de gravedad, tanto de recurrencia endoscópica como de recurrencia quirúrgica (95,122,123). Un grosor de la pared mayor de 5 mm se ha asociado al diagnóstico de recurrencia moderada-grave. En el trabajo de Rispo et al. (122) el criterio de grosor mural mayor de 5 mm obtuvo los mejores resultados para la detección de recurrencia grave. Con este valor Castiglione et al (123), obtuvieron excelente sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de recurrencia grave (93%, 96%, 88% y 97%, respectivamente). En nuestro trabajo se demostró que existe una correlación alta entre los diferentes grados de Rutgeerts y el grosor de la pared intestinal, $r=0,708$ ($p<0.001$), como podemos ver en la figura 32. Observamos diferencias significativas entre el grosor de la pared de los pacientes con recurrencias graves y no graves. El

DISCUSION

mejor valor de corte del grosor parietal para el diagnóstico de recurrencia grave fue 4,1 mm, con una sensibilidad del 85% y especificidad del 72%, mientras que con 5 mm mejoró la especificidad (sensibilidad 74% y especificidad 82%), ambas medidas con un acuerdo moderado con la endoscopia ($k=0,579$ y $k=0,556$, respectivamente). El valor de 6 mm con especificidad del 95,7% se seleccionó posteriormente para la confección de una escala que incluyó la combinación de varios parámetros ecográficos.

El análisis de la relación entre los diferentes grados de Doppler color y la gravedad endoscópica de la recurrencia mostró peores resultados. Basándonos en trabajos previos en los que se había utilizado el Doppler color para detectar actividad inflamatoria en pacientes con EC (95,147), dividimos a los pacientes en dos grupos, pacientes con señal Doppler color ausente o leve y pacientes con señal moderada o grave. Los resultados obtenidos para valorar la gravedad fueron inferiores a los del grosor.

Con respecto al contraste ecográfico, en trabajos previos se ha observado alta correlación entre los índices de actividad clínicos, gravedad endoscópica y hallazgos histopatológicos de la EC, con diferentes parámetros cuantitativos obtenidos del análisis de las curvas tiempo-intensidad mediante contraste ecográfico (152,169,171,189) y su utilidad ha sido demostrada tanto en la evaluación de la gravedad como en el seguimiento. Con estas premisas, iniciamos el trabajo publicado en 2013, en el que analizamos la aportación de la ecografía con contraste en la estimación de la gravedad de recurrencia; este estudio es

DISCUSION

el único publicado hasta la actualidad en utilizar esta técnica para detectar recurrencia endoscópica y su gravedad, exclusivamente en el grupo de pacientes con EC previamente intervenidos (175). En el trabajo publicado en 2013 la ecografía modo B combinada con el contraste ecográfico fue capaz de detectar casi todos los casos con recurrencia grave, con una sensibilidad del 94% y especificidad de 73,1%, similar a los trabajos en que utilizaron la ecografía con contraste para valorar la actividad de la EC (169,189,194).

En el trabajo actual hemos analizado la relación entre el grado de vascularización en la pared del íleon neoterminal, valorado con el contraste ecográfico, y los diferentes grados endoscópicos de gravedad. El valor absoluto del realce y el porcentaje de realce mostraron una correlación moderada con los diferentes grados de Rutgeerts ($r=0,481$ para el realce absoluto y $r=0,455$ para el realce porcentual). El valor que obtuvo los mejores resultados para diferenciar recurrencia grave de leve fue el de 50 ua para el realce absoluto y del 70% para el realce porcentual. No obstante los resultados obtenidos de forma aislada con cada uno de estos parámetros fueron inferiores a los del grosor.

La utilización del contraste en otras técnicas seccionales como la enteroRM (128,130,131) ha demostrado que el realce de la pared del íleon neoterminal junto con otros parámetros, está correlacionado con los grados endoscópicos de Rutgeerts, con unas buenas concordancias ($k=0,84-0,87$). No obstante en estos trabajos no se especifica el grado de realce o la forma de captación con que se asocia la gravedad. En el trabajo con TC

DISCUSION

publicado por el grupo de Minordi et al. (133), el signo de la diana representando realce de la pared intestinal tuvo una correlación significativa ($p < 0,001$) con la gravedad de la recurrencia. Se encontró correlación positiva entre alto grado de gravedad endoscópica y engrosamiento de pared asociado a realce.

Para comparar globalmente la exactitud diagnóstica de los diferentes parámetros en la detección de las formas graves, analizamos las curvas ROC de las tres variables con datos continuos (grosor parietal, realce absoluto y realce porcentual). El grosor fue el que obtuvo la mejor área bajo la curva (ABC) (figuras 33 y 34) (ABC grosor=0,87, ABC realce absoluto=0,75, ABC realce porcentual=0,73) sin diferencias significativas entre estas variables.

Por otra parte, en nuestra serie de pacientes la presencia de complicaciones se correlacionó con la gravedad endoscópica, pues todos los casos excepto uno (93%) mostraron grados i3 o i4 en la endoscopia. Este caso era una estenosis con escaso realce lo que podría estar en relación con una estenosis no inflamatoria.

Se han propuesto varios índices con TC o RM utilizando hallazgos murales y extramurales del íleon neoterminal equiparándolos a la escala endoscópica de gravedad de Rutgeerts (12). Sailer et al, (130) en 2008 mediante entero-RM, clasificaron los casos en cuatro grupos que iban de MR0 a MR3. El índice de actividad diseñado tuvo una concordancia buena ($k = 0,63$) con el índice endoscópico. Cuando separaron

DISCUSION

los casos de bajo grado de gravedad ($\leq i2$) y los de alto grado ($i3-i4$) la concordancia conseguida entre ambas pruebas fue muy alta de 95,1% ($k=0,84$) pero no se aportaron datos de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica. Este mismo grupo, dos años después, realizó seguimiento de estos pacientes concluyendo que la colonoscopia y la enteroRM tienen un valor similar para predecir riesgo de recurrencia clínica (10% $i0-i2$, y 52,6% con $i3-i4$, frente a 12,5% con MR0/1 y 50% con MR2/3) (131). La sensibilidad y especificidad de la enteroRM para detectar recurrencia moderada o grave fue de 100% y 89% respectivamente. Con la misma idea, Minordi et al (133) con TC-enteroclis y entero-TC y posteriormente Mao et al con entero-TC (135) propusieron una clasificación de cuatro grados de gravedad para correlacionarla con la escala endoscópica obteniendo en este último trabajo una sensibilidad 79,1% y especificidad de 100% para el diagnóstico de gravedad. En el año 2011, Gallego et al (128) basándose en una modificación de un índice publicado por Girometti et al (180) elaboraron una escala con diferentes puntuaciones dando unos valores específicos a cada signo radiológico en RM, con objeto de compararla con el grado de recurrencia endoscópica. La concordancia fue moderada ($k=0,41$) al comparar los diferentes grados; sin embargo, tras agruparlos en dos grupos (bajo o alto grado) pasó a ser excelente ($k=0,87$), con una sensibilidad del 85% y especificidad del 100%.

Siguiendo las escalas diseñadas con TC o RM, construimos una escala ecográfica en la que se incluyó el grosor parietal, el

DISCUSION

grado Doppler color, el realce porcentual y las complicaciones, basándonos en los valores de corte obtenidos en cada uno de estos parámetros para el diagnóstico de recurrencia y de gravedad (tabla 42). La concordancia entre la escala ecográfica y los grados endoscópicos fue buena ($k=0,635$). La dicotomización en dos categorías, un grupo con puntuación menor de 4 y otro grupo con puntuación igual o mayor de 4, obtuvo una sensibilidad, especificidad y exactitud del 90,3%, 73,9% y 83,3%, respectivamente y un valor predictivo negativo del 85% para el diagnóstico de gravedad endoscópica con una concordancia buena ($k=0,635$). Estos resultados son ligeramente inferiores a los publicados con las escalas de RM o TC (128,130,133).

En la práctica diaria, con el fin de simplificar la valoración de la gravedad de la recurrencia, en nuestro centro utilizamos combinaciones de parámetros ecográficos (grosor de la pared, complicaciones extraintestinales, grado Doppler color, realce parietal) para su estimación. En el estudio publicado en 2013, analizamos la utilidad de la ecografía con contraste en la detección de recurrencia en 60 pacientes, y a la vez evaluamos diferentes combinaciones de parámetros ecográficos para hallar cuál nos aportaba mejores resultados para la detección de recurrencia grave (183). La combinación que mejores resultados obtuvo fue la de un grosor de pared mayor de 5 mm, o realce parietal porcentual mayor de 70% o la presencia de complicaciones transmurales, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 73%, con área bajo la curva ROC de 0,836 y buen acuerdo con la endoscopia ($k=0,688$).

DISCUSION

En el presente trabajo actual, con mayor número de pacientes que en el estudio de 2013, hemos evaluado diferentes combinaciones de parámetros ecográficos para detectar los casos considerados como graves endoscópicamente (i3 o i4). De entre las combinaciones que hemos analizado, que incluían fundamentalmente el grosor parietal asociado o no al realce mural con contraste y la presencia de complicaciones, la que mejores resultados nos proporcionó fue la presencia de cualquiera de los siguientes signos: grosor igual o mayor de 6 mm, o grosor entre 5 y 6 mm asociado a realce parietal con el contraste, ya fuese realce absoluto $\geq 50\text{ua}$ o realce porcentual $\geq 70\%$, o la presencia de complicaciones (fistulas, abscesos o estenosis). Con esta combinación obtuvimos una sensibilidad del 90,3% y una especificidad del 87% para la detección de recurrencia grave, con una exactitud del 88,9%, y un valor predictivo negativo del 87%, con solo 6 falsos negativos y 6 casos falsos positivos. Se aumentó en 12 el número de verdaderos positivos y negativos respecto a la valoración del grosor aisladamente ($\geq 5\text{mm}$). Estos resultados muestran mayor especificidad respecto a nuestros resultados de 2013, aunque a costa de una leve disminución de la sensibilidad (sensibilidad y especificidad previas de 94% y 73% respectivamente, frente a sensibilidad y especificidad actuales de 90,3% y 87%, respectivamente). Hemos considerado que es preferible ser más específicos a la hora de diagnosticar los casos graves manteniendo un valor predictivo negativo elevado (87%), por lo que con esta combinación si el resultado sale negativo (sin criterios ecográficos de gravedad) la probabilidad de que no

DISCUSION

tenga recurrencia grave sería del 87%. Con esta combinación de parámetros la Odds ratio, que se considera la mejor medida de los indicadores dicotómicos, fue de 62,2, y el área bajo la curva ROC de 0,886, que son los mejores resultados alcanzados en la serie. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes combinaciones de parámetros ecográficos.

Al margen de la clasificación de gravedad propuesta (no graves frente graves), nos planteamos analizar los resultados de forma separada de los casos con recurrencia de grado intermedio (i2), grado leve (i1) y ausencia de recurrencia (i0), en base a la diferente tasa de recurrencia clínica que asocian cada uno estos grupos (59,69,86). Con la combinación de criterios ecográficos de predicción de gravedad con el que obtuvimos los mejores resultados, no hubo ningún caso sin recurrencia endoscópica que fuese clasificado como grave, y la mayoría de falsos positivos fueron grado i2 (figura 40). En el grupo grado i2 el 67% no mostraron criterios ecográficos de gravedad y el 33% si que los cumplieron. Estos hallazgos nos indican que si aplicamos estos criterios seremos capaces de reconocer la mayoría de los casos graves y clasificarlos correctamente, y distinguiremos la mayoría de los casos leves (i0 e i1). Esto es especialmente importante porque serviría para poder tomar decisiones en cuanto al manejo, tipo de tratamiento y frecuencia de seguimiento.

3.4.-Análisis del papel de la ecografía en las estenosis endoscópicas

Uno de los principales problemas al realizar las ileocolonoscopias de pacientes con EC y cirugía previa es la presencia de estenosis en la anastomosis. Estas estenosis en muchas ocasiones impiden la valoración de la mucosa ileal e incluso de la misma anastomosis. En el trabajo de Pallotta et al (124) hallaron 18 estenosis en 23 pacientes con grado i4, que impidieron valorar la mucosa ileal preanastomótica (78%). Biancone et al (91) realizaron seguimiento de 22 pacientes a los 3, 6 y 12 meses postcirugía con ecografía con contraste oral, cápsula endoscópica y a los 12 meses también con endoscopia. En solo uno de ellos no se pudo completar la endoscopia por estenosis, pero en 5 pacientes no pudo realizarse el estudio mediante cápsula endoscópica. En nuestro conocimiento no existen otros trabajos en los que se hayan analizado con técnicas de imagen específicamente las estenosis en la anastomosis.

En nuestra serie hubo una proporción elevada de estenosis endoscópicas (37%), la mayoría de ellas infranqueables (30/40). No obstante en 24 de ellas se pudieron visualizar úlceras, por lo que se consideró que tenían recurrencia. En dos de los casos, la estenosis impidió la valoración de la anastomosis y del íleon neoterminal. En los dos pacientes se vieron signos de recurrencia grave en la ecografía (grosor de 6 mm y realce porcentual de más de 70%) y en uno de ellos se

DISCUSION

apreció una fístula, lo que permitió clasificar a la recurrencia como grave.

Cuatro de las estenosis infranqueables no mostraban úlceras en la endoscopia, pero se clasificaron como graves en base a los resultados de las biopsias (en un paciente) o de la actividad biológica o clínica que asociaban. La ecografía mostró signos combinados de gravedad en tres de las 4 estenosis infranqueables sin úlceras. Evidentemente, no podemos afirmar que estemos acertando con esta clasificación y sería precisa su confirmación con nueva endoscopia o cirugía.

La combinación que mejores resultados obtuvo para definir la gravedad de las recurrencias con estenosis fue la escala de puntuación de gravedad ecográfica que pudo detectar como graves el 95% de las estenosis con criterios de gravedad endoscópicos.

Esta nueva perspectiva de la valoración de las estenosis es importante pues se puede afirmar que la ecografía con contraste es capaz de detectar y valorar los pacientes en los que la estenosis en la anastomosis o en el íleon neoterminal impide el estudio correcto con ileocolonoscopia y por lo tanto su clasificación.

4.-Utilidad práctica de la ecografía con contraste en la valoración de la recurrencia postquirúrgica de la EC y la gravedad de la misma.

La evidencia indica que la ecografía es una técnica adecuada para la detección de recurrencia en el segmento anastomótico y para la estimación de la gravedad. Sin embargo, salvo en nuestro estudio preliminar, el uso de contraste ecográfico no ha sido valorado para el estudio exclusivo de esta patología. Hemos visto como tanto el grosor parietal como el realce porcentual son las dos variables que se muestran como predictores independientes de recurrencia. Con el grosor parietal ≥ 3 mm somos capaces de discriminar con alta exactitud la presencia de recurrencia endoscópica y es el parámetro aislado con el conseguimos los mejores resultados (ABC= 0,83 y Odds ratio=44,20). La combinación del grosor parietal ≥ 3 mm con el realce porcentual $\geq 46\%$ puede mejorar los resultados (ABC= 0,90 y Odds ratio=82) y permitiría con un examen rápido y en la misma exploración precisar con más objetividad la presencia o ausencia de signos de recurrencia.

Por otra parte pocos trabajos han profundizado en la aportación de los métodos de imagen en la clasificación de gravedad de la recurrencia comparándola con la endoscopia (índice de Rutgeerts). Esta estimación puede ser de gran ayuda para el clínico en la toma de decisiones y específicamente en la elección del tratamiento. De nuevo hemos podido comprobar la utilidad de la técnica ecográfica en la estimación de la gravedad endoscópica. También en esta valoración el grosor parietal es uno de los parámetros aislados que mejor puede

DISCUSION

predecir la gravedad, aunque la combinación del grosor parietal con los otros parámetros ecográficos, incluyendo los valores del contraste y la presencia de complicaciones mejora la capacidad de la ecografía para la discriminación de los casos graves. Creemos que en este contexto, la precisión en la clasificación de este tipo de pacientes es beneficiosa para el manejo y en ocasiones puede ser decisiva, sobre todo en los casos en los que no sea posible la realización de colonoscopia o ésta sea incompleta.

5.-Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es el tiempo transcurrido entre la ecografía y la colonoscopia en algunos pacientes. La imposibilidad de que ambas pruebas de imagen se realizaran en el mismo día ha dado lugar a un distanciamiento entre exploraciones que ha podido influir en cierto modo en los parámetros de validez diagnóstica de la ecografía. El intervalo de tiempo medio entre ambas pruebas ha sido de 1 mes y 28 días, con casi la mitad de estudios realizados con menos de un mes de diferencia (48%). El hecho de que se haya tratado de un estudio clínico ha condicionado que no se haya visto exento de la problemática organizativa entre servicios y especialidades, existiendo otras dificultades causadas por diferentes motivos que afectan tanto al paciente como a la gestión de agendas de los departamentos de Radiodiagnóstico y de Digestivo. Esto puede haber contribuido a un sesgo en los resultados, aunque todos los casos habían mantenido el mismo

DISCUSION

tratamiento y no modificaron las pautas durante el periodo de tiempo transcurrido entre ambas pruebas. En este sentido se ha incluido únicamente a los pacientes que permanecían estables clínicamente. No obstante puede existir algún caso en el que el tratamiento hubiera sido efectivo o por el contrario hubiese empeorado, en el trascurso del tiempo entre ambas técnicas, y pudiese haber influido en los resultados falsos positivos o negativos ecográficos.

Otra limitación es que no sabemos si el segmento que hemos evaluado con ecografía corresponde a la verdadera anastomosis, al íleon neoterminal o a otro segmento diferente, más proximal no valorado con la endoscopia. Por lo general reconocemos fácilmente el colon, por su mayor calibre y su pared con muscular hipoecoica así como la transición a asa de intestino delgado, pero en ocasiones sobre todo en las anastomosis laterolaterales es más difícil reconocerlo. Dos de nuestros casos con grosor aumentado y con realce con contraste sin signos endoscópicos de recurrencia podrían corresponder a la valoración de diferentes segmentos intestinales por cada una de las técnicas, pero esto debería confirmarse con otra prueba de imagen o en el seguimiento.

Dado que la ecografía es una técnica operador dependiente, este estudio puede tener variabilidad inter o intraobservador, hecho que no ha sido valorado. La variabilidad interobservador es difícil de solucionar. El grosor parietal quizás sea de todas las medidas tomadas con ecografía la que puede conllevar más variabilidad. No obstante, ha sido uno de los parámetros que ha obtenido mejores resultados para el diagnóstico de

DISCUSION

recurrencia. De hecho, en el único trabajo que ha evaluado la variabilidad entre observadores en la lectura de los signos ecográficos, el grosor de la pared fue una de las variables ecográficas que mostró mejor acuerdo interobservador ($k=0,72-1$) (213). Para la estimación del flujo Doppler color se ha utilizado una medición semicuantitativa mediante una escala simplificada, por lo que se pudo clasificar de forma más uniforme los diferentes grados. Asimismo el análisis del realce mediante las curvas de tiempo-intensidad permite la obtención de estos dos parámetros que aportan una medición más exacta del incremento de realce. El factor que puede condicionar más variación es la localización del ROI en la pared, pero se intentó poner siempre en la zona de la pared con mayor realce.

Entre las desventajas del contraste ecográfico están el aumento del coste económico y un mayor tiempo de exploración. El tiempo de exploración se incrementó en unos 10 minutos por paciente (canulación de la vía, preparación del contraste y espera hasta la señal del contraste, obtención del video de 40 segundos y posterior análisis de la curva). El coste económico puede considerarse un inconveniente, pues aumenta 50 euros por paciente (cada vial de contraste con precio de 100 euros puede emplearse en 2 pacientes). Estas desventajas del contraste ecográfico son poco considerables a nuestro entender, si se compara con el coste más elevado del resto de técnicas, y si además evita la realización de un procedimiento invasivo como es la endoscopia, la TC que conlleva radiación o una técnica incómoda, cara y de mayor duración (RM). Para concluir en este trabajo queremos

DISCUSION

destacar que la ecografía es una técnica muy bien aceptada por los pacientes, es más barata y está más disponible que otras técnicas de imagen y puede detectar tanto signos de recurrencia como de gravedad. La técnica del contraste no está ampliamente difundida en los Servicios de Radiodiagnóstico, quizás porque la ecografía en modo B es más rápida de practicar y el uso de contraste puede alargar el estudio, siendo necesaria la disponibilidad del personal de enfermería, que no está normalmente presente en las salas de ecografía. Su uso más frecuente es en la valoración de lesiones hepáticas o renales, pero no es una práctica habitual en el manejo de la EII y a pesar de los resultados obtenidos, hasta el momento no se han publicado otros trabajos que utilicen el contraste ecográfico para la detección de recurrencia. La obtención de curvas tiempo-intensidad requiere un análisis posterior que aunque no es costoso, precisa la actualización del software, que no todos los equipos disponen. Por otra parte los valores obtenidos de la curvas son diferentes en cada equipo, por lo que se deben calcular los puntos de corte propios en cada equipo ecográfico. Esto queda reflejado en una carta al director realizada en 2013 por Magalhães et al (214) en el que se anima a realizar este tipo de mediciones y estandarizar los resultados, pues su obtención haría posible que esta herramienta permitiese realizar comparaciones más objetivas entre diferentes equipos.

Nosotros queremos resaltar la utilidad del contraste ecográfico, que nos aporta información sobre el grado de vascularización de los segmentos intestinales en relación con la anastomosis, de forma muy específica, contribuyendo a mejorar la exactitud

DISCUSION

diagnóstica de la ecografía y precisar la gravedad y como consecuencia el pronóstico. Por otra parte, en estos pacientes operados, que constituyen un grupo de pacientes con EII en los que las valoraciones periódicas son frecuentes, la sustitución de técnicas invasivas por otras más cómodas conllevaría un aumento de la aceptabilidad de los controles y poder hacer un seguimiento más cercano.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La ecografía es una técnica útil para la detección de recurrencia endoscópica en pacientes intervenidos por enfermedad de Crohn, ya que muestra buena correlación con la ileocolonoscopia, que es la prueba de referencia.
2. Según nuestros resultados, de todos los parámetros ecográficos evaluados, el grosor de la pared de la anastomosis y/o íleon neoterminal y el realce porcentual de la pared, son medidas más precisas que el grado de Doppler color y que el realce absoluto para el diagnóstico de recurrencia endoscópica.
3. El grosor parietal igual o superior a 3 mm ofrece una elevada exactitud para el diagnóstico de recurrencia cuya presencia es segura, evitando en esta situación la necesidad de recurrir a la endoscopia, cuando es superior a 5 mm.
4. La exactitud de la ecografía para el diagnóstico de recurrencia aumenta cuando el grosor de la pared igual o superior a 3 mm se combina con un realce porcentual tras la administración de contraste ecográfico igual o mayor de 46%.
5. La ecografía, tanto en modo B como tras la administración de contraste intravenoso, es útil para la valoración de la gravedad de la recurrencia endoscópica.

CONCLUSIONES

6. El mayor grosor parietal asocia una mayor probabilidad de recurrencia grave y su combinación con un realce elevado (absoluto o porcentual) tras la administración intravenosa de contraste ecográfico o la presencia de complicaciones posibilita efectuar con elevada seguridad el diagnóstico de recurrencia endoscópica grave.

7. El valor de la ecografía para el diagnóstico de recurrencia endoscópica y de su gravedad, es inestimable en aquellas situaciones en las que la colonoscopia es incompleta por presencia de estenosis colónica al permitir una valoración de la anastomosis y del íleon neoterminal.

8. Los parámetros clínicos y analíticos (Crohn's Disease Activity Index y proteína C reactiva) tienen un valor limitado ya que aunque muestran buena especificidad tienen escasa sensibilidad para el diagnóstico de recurrencia endoscópica.

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-9.
2. Mendoza JL, Lana R, Díaz-Rubio M. Definiciones y manifestaciones clínicas generales. En: Gasull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal. III.* Madrid: Aran Ediciones; 2007. p. 22-9.
3. Faubion WA, Loftus E V, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121:255-60.
4. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-22.
5. Nos P, Garrigues V, Bastida G, Maroto N, Ponce M, Ponce J. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1771-6.
6. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145:996-1006.
7. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:948-54.
8. Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E, van der Steege G, te Meerman GJ, van Dullemen HM, et al. CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease

BIBLIOGRAFIA

- phenotypes: An association study and pooled analysis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:834-45.
9. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:246-52.
 10. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:371-3.
 11. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2000;231:38-45.
 12. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956-63.
 13. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut.* 1992;33:331-5.
 14. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, DeBruyn J, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1739-48.
 15. Thompson JS, Iyer KR, DiBaise JK, Young RL, Brown CR, Langnas AN. Short bowel syndrome and crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:1069-72.

BIBLIOGRAFIA

16. De Cruz P, Kamm M a, Prideaux L, Allen PB, Desmond P V. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:758-77.
17. Yamamoto T. Diagnosis and monitoring of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;9:55-66.
18. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn ' s disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:29-32.
19. Nos P, Domènech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5540-8.
20. Vuitton L, Koch S, Peyrin-Biroulet L. Preventing postoperative recurrence in Crohn's disease: What does the future hold? *Drugs*. 2013;73:1749-59.
21. Van Assche G, Rutgeerts P. Medical management of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:347-6.
22. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, Beltrán B, Argüello L, Aguas M, et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy?. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:533-40.
23. Bourreille a, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut*. 2006;55:978-83.
24. Benitez J-M, Meuwis M-A, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional

BIBLIOGRAFIA

- imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;62:1806-16.
25. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;132:2297-303.
 26. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
 27. Connelly TM. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocectomy: A review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14393-406.
 28. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:625-33.
 29. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:118-26.
 30. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, Tremaine W, McKenzie M, Wolff BG, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1547-56.
 31. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3971-9.

BIBLIOGRAFIA

32. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25:665-72.
33. Vaughn BP, Moss AC. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1147-54.
34. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262-7.
35. D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:295-303.
36. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991;338:771-4.
37. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108:1617-21.
38. Carbo AI, Reddy T, Gates T, Vesa T, Thomas J, Gonzalez E. The most characteristic lesions and radiologic signs of Crohn disease of the small bowel: Air enteroclysis, MDCT, endoscopy, and pathology. *Abdom Imaging*. 2014;39:215-34.
39. Maglinte DDT, Gourtsoyiannis N, Rex D, Howard TJ, Kelvin FM. Classification of small bowel Crohn's subtypes based on multimodality imaging. *Radiol Clin North Am*. 2003;41:285-303.

BIBLIOGRAFIA

40. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123-9.
41. Orlando A, Mocciaro F, Renna S, Scimeca D, Rispo A, Lia Scribano M, et al. Early post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients: Data from an Italian Group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) study on a large prospective multicenter cohort. *J Crohn's Colitis. European Crohn's and Colitis Organisation*; 2014;8:1217-21.
42. Domènech E, Mañosa M, Lobatón T, Cabré E. Optimizing post-operative Crohn ' s disease treatment. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:313-9.
43. Kane S V, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:32-5.
44. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1213-21.
45. Greenstein A, Lachman P, Sachar D, Sprinhorn J, Heimann T, Janowitz H, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn ' s disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988;29:588-92.
46. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, Edden Y, Ullman T, Ciardulo J, et al. Recurrence patterns after first resection

BIBLIOGRAFIA

- for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1071-5.
47. Poggioli G, Laureti S, Selleri S, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, et al. Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis.* 1996;11:294-8.
 48. Seoane M, Pérez J, Berdeal M, Carral M, Bouzón A, Gómez A, et al. Factors affecting the postoperative recurrence of Crohn's disease. New controversies with one centre's experience. *Cirugía española.* 2011;89:290-9.
 49. Eser a., Papay P, Primas C, Pernicka E, Harrer M, Dejaco C, et al. The impact of intestinal resection on serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:292-9.
 50. Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff L a., Targownik LE, Walker JR, et al. Predicting complicated Crohn's disease and surgery: Phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:274-83.
 51. Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E, Polese L, Filosa T, Prando D, et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1061-9.
 52. Fazio VW, Marchetti F, Church JM, Goldblum JR, Lavery IC, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. *Ann Surg.* 1996;224:563-73.
 53. Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, et al. Plexitis as a predictive factor of early

BIBLIOGRAFIA

- postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1218-25.
54. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology*. 2006;130:1595-06.
 55. Misteli H, Koh CE, Wang LM, Mortensen NJ, George B, Guy R. Myenteric plexitis at the proximal resection margin is a predictive marker for surgical recurrence of ileocaecal Crohn's disease. *Color Dis*. 2015;17:304-10.
 56. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4:63-101.
 57. Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30:219-25.
 58. Breslin NP, Sutherland LR. The case against routine post-operative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30:226-30.
 59. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1583-90.
 60. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236:95-101.

BIBLIOGRAFIA

61. Sorrentino D. State-of-the-art medical prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:413-22.
62. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: Results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:508-13.
63. Kotze PG, Spinelli A, da Silva RN, de Barcelos IF, Teixeira FV, Saad-Hossne R, et al. Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study. *Intest Res.* 2015;13:259-65.
64. Doherty GA, Miksad RA, Chefietz AS MA. Comparative Cost-effectiveness of strategies to prevent postoperative clinical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1608-16.
65. Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1494-502.
66. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltrán B, Iborra M, Sánchez-Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4391-8.
67. Cho SM, Cho SW, Regueiro M. Postoperative management of Crohn disease. *Med Clin North Am.* 2010;94:179-88.
68. Moss AC. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:856-9.

BIBLIOGRAFIA

69. Baudry C, Pariente B, Lourenço N, Simon M, Chirica M, Cattan P, et al. Tailored treatment according to early post-surgery colonoscopy reduces clinical recurrence in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2014;46:887-92.
70. Burke JP, Doherty G a., O'Connell PR. A survey of current practices used to maintain surgically induced remission following intestinal resection for Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:1073-9.
71. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-44.
72. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut.* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
73. Viscido A, Corrao G, Taddei G, Caprilli R. «Crohn's disease activity index» is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:274-81.
74. Lewis J. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1817-26.
75. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426-31.
76. Boirivant M, Pallone F, Ciaco A, Leoni M, Fais S, Torsoli A. Usefulness of fecal α 1-antitrypsin clearance and fecal concentration as early indicator of postoperative

BIBLIOGRAFIA

- asymptomatic recurrence in crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1991;36:347-52.
77. Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, Bertin E, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:861-9.
 78. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1221-9.
 79. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, Scala L, Scimeca D, Rispo A, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: A comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17-22.
 80. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:865-72.
 81. Lamb C a., Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg.* 2009;96:663-74.
 82. Lason A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydström B, et al. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease-A comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis.* 2014;8:789-95.

BIBLIOGRAFIA

83. Allez M, Lémann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2626-32.
84. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut.* 1992;33:331-5.
85. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:20-5.
86. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Beltrami CA, Bresadola V, Toso F. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:457-9.
87. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122:512-30.
88. Marteau P, Laharie D, Colombel J-F, Martin L, Coevoet H, Allez M, et al. Inter-observer variation study of the Rutgeerts score to assess endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1001-5.
89. Sorrentino D, Avellini C, Occhipinti P, Terrosu G, Zoli G, Croatto T, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: Partial benefit by infliximab - A pilot study. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1341-8.

BIBLIOGRAFIA

90. Bourreille a, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus E V, Eliakim R, Pennazio M, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*. 2009;41:618-37.
91. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1256-65.
92. Kono T, Hida N, Nogami K, Iimuro M, Ohda Y, Yokoyama Y, et al. Prospective postsurgical capsule endoscopy in patients with Crohn ' s disease. *World J Gastroenterol Endosc*. 2014;6:88-98.
93. Kopylov U, Seidman EG. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:129-37.
94. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor S a, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-85.
95. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Reyes MD, López A, Martínez MJ, et al. Non-invasive diagnosis and grading of postsurgical endoscopic recurrence in Crohn's disease: usefulness of abdominal ultrasonography and (99m)Tc-hexamethylpropylene amineoxime-labelled leucocyte scintigraphy. *J Crohns Colitis*. 2010;4:537-45.
96. Stathaki MI, Koukouraki SI, Karkavitsas NS, Koutroubakis IE. Role of scintigraphy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2693-700.

BIBLIOGRAFIA

97. Almer S, Granerus G, Ström M, Olaison G, Bonnet J, Lémann M, et al. Leukocyte scintigraphy compared to intraoperative small bowel enteroscopy and laparotomy findings in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:164-74.
98. Biancone L, Onali S, Calabrese E, PetruzzIELLO C, Zorzi F, Condino G, et al. Non-invasive techniques for assessing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:S265-70.
99. Zalev A, Deitel W, Kundu S, Tomlinson G. Radiologic appearance of recurrent ileal Crohn disease. *Abdom Imaging.* 2005;30:665-70.
100. Patel DR, Levine MS, Rubesin SE, Zafar H, Lev-Toaff AS. Comparison of small bowel follow through and abdominal CT for detecting recurrent Crohn's disease in neoterminal ileum. *Eur J Radiol.* 2013;82:464-71.
101. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn M a., Thisted R a., Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: A 2-year trial. *Gastroenterology.* septiembre de 2004;127:723-9.
102. Onali S, Calabrese E, PetruzzIELLO C, Zorzi F, Sica GS, Lolli E, et al. Endoscopic vs ultrasonographic findings related to Crohn's disease recurrence: a prospective longitudinal study at 3 years. *J Crohns Colitis.* 2010;4:319-28.
103. Lee SS, Kim AY, Yang S, Chung J, Kim SY, Park SH, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology.* 2009;251:751-61.

BIBLIOGRAFIA

104. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125-45.
105. Ripollés T, Martínez MJ. Técnicas seccionales de imagen en la enfermedad de Crohn: ecografía , tomografía computarizada y resonancia magnética. *Radiología.* 2007;49:97-108.
106. Rimola J, Ordás I. MR colonography in inflammatory bowel disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014;22:23-33.
107. Siddiki H a, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *Am J Roentgenol.* 2009;193:113-21.
108. Ros LH, Marcuello T, Galbe R. Contrastes enterales. En: Martí J, Pallardo Y, editores. Monografía SERAM; Medios de Contraste en Radiología. 2008.^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 91-102.
109. Masselli G, Vecchioli A, Gualdi GF. Crohn disease of the small bowel: MR enteroclysis versus conventional enteroclysis. *Abdom Imaging.* 2006;31:400-9.
110. Raptopoulos V, Schwartz RK, Mcnicholas MMJ, Pearlman J, Joffe N. Multiplanar helical CT enterography in patients with Crohn's disease. *Am J Roentgenol.* 1997;169:1545-50.

BIBLIOGRAFIA

111. Hara AK, Alam S, Heigh RI, Gurudu SR, Hentz JG, Leighton J a. Using CT enterography to monitor Crohn's disease activity: A preliminary study. *Am J Roentgenol.* 2008;190:1512-6.
112. Colombel JF, Solem C a, Sandborn WJ, Booya F, Loftus E V, Harmsen WS, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut.* 2006;55:1561-7.
113. Baker ME, Hara AK, Platt JF, Maglinte DDT, Fletcher JG. CT enterography for Crohn's disease: optimal technique and imaging issues. *Abdom Imaging.* 2015;40:938-52.
114. Ajaj W, Goyen M. MR imaging of the colon: «Technique, indications, results and limitations». *Eur J Radiol.* 2007;61:415-23.
115. Giovagnoni a., Fabbri A, Maccioni F. Oral contrast agents in MRI of the gastrointestinal tract. *Abdom Imaging.* 2002;27:367-75.
116. Grand DJ, Guglielmo FF, Al-Hawary MM. MR enterography in Crohn's disease: current consensus on optimal imaging technique and future advances from the SAR Crohn's disease-focused panel. *Abdom Imaging.* 2015;953-64.
117. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut.* 2005;54:257-63.
118. Herraiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E, Carrascoso Arranz J, Cano Alonso R, Martínez de Vega Fernández V.

BIBLIOGRAFIA

- Entero-resonancia magnética: revisión de la técnica para el estudio de la enfermedad de Crohn. *Radiologia*. 2011;53:421-33.
119. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR Enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics*. 2009;29:1827-46.
 120. Dicandio G, Mosca F, Campatelli A, Bianchini M, D'Elia F, Dellagiovanna C. Sonographic Detection of Postsurgical Recurrence of Crohn Disease. *Am J Roentgenol*. 1986;146:523-6.
 121. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: Correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1635-42.
 122. Rispo A, Bucci L, Pesce G, Sabbatini F, Palma GD De, Grassia R, et al. Bowel onography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:486-90.
 123. Castiglione F, Bucci L, Pesce G, De Palma GD, Camera L, Cipolletta F, et al. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1240-5.
 124. Pallotta N, Giovannone M, Pezzotti P, Gigliozzi A, Barberani F, Piacentino D, et al. Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:69.
 125. Parente F, Sampietro GM, Molteni M, Greco S, Anderloni A, Sposito C, et al. Behaviour of the bowel wall during

BIBLIOGRAFIA

- the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:959-68.
126. Ercole E, Rigazio C. Role of bowel ultrasound in the management of postoperative Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:457-61.
 127. Soyer P, Boudiaf M, Sirol M, Dray X, Aout M, Duchat F, et al. Suspected Anastomotic Recurrence of Crohn Disease after Ileocolic Resection: Evaluation with CT Enteroclysis. *Radiology.* 2010;254:755-64.
 128. Gallego Ojea JC, Echarri Piudo a I, Porta Vila A. Enfermedad de Crohn: utilidad de la RM-enterografía en la detección de recurrencias postquirúrgicas. *Radiologia.* 2011;53:552-9.
 129. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *Am J Roentgenol.* 2001;177:1325-32.
 130. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol.* 2008;18:2512-21.
 131. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, Ferlitsch A, Vogelsang H, Miehsler W, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: Equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:198-203.
 132. Biancone L, Fiori R, Tosti C, Marinetti A, Catarinacci M, De Nigris F, et al. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative

BIBLIOGRAFIA

- recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:343-50.
133. Minordi LM, Vecchioli A, Poloni G, Guidi L, De Vitis I, Bonomo L. Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small-bowel surgical resection for Crohn's disease: CT findings and correlation with endoscopy. *Eur Radiol.* 2009;19:2432-40.
 134. Paparo F, Revelli M, Puppo C, Bacigalupo L, Garelo I, Garlaschi A, et al. Crohn's disease recurrence in patients with ileocolic anastomosis: value of computed tomography enterography with water enema. *Eur J Radiol.* 2013;82:434-40.
 135. Mao R, Gao X, Zhu Z, Feng S, Chen B, He Y, et al. CT enterography in evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: complementary role to endoscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:977-82.
 136. 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;247:64-79.
 137. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, 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;22:1168-83.
 138. Wilson SR, Novak KL. Sonography of the Bowel. *Ultrasound Clin.* 2014;9:751-73.
 139. Sarrazin J, Wilson SR. Manifestations of Crohn disease at US. *Radiographics.* 1996;16:499-520.

BIBLIOGRAFIA

140. Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L. Ultrasonography of chronic inflammatory bowel diseases. *Eur Radiol.* 2001;11:1859-66.
141. Puylaert J. Acute Appendicitis: US Evaluation using graded compression. *Radiology.* 1986;158:355-60.
142. Kimmey MB, Wang KY, Haggitt RC, Mack LA, Silverstein FE. Diagnosis of inflammatory bowel disease with ultrasound. An in vitro study. *Invest Radiol.* 1990;25:1085-90.
143. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Sampietro GM, Danelli PG, et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut.* 2004;53:1652-7.
144. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, Calabrese E, Marcheggiano A, Caprilli R, et al. Small intestine contrast ultrasonography. An alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:146-53.
145. Pariente B, Peyrin-Biroulet L, Cohen L, Zagdanski A-M, Colombel J-F. Gastroenterology review and perspective: the role of cross-sectional imaging in evaluating bowel damage in Crohn disease. *Am J Roentgenol.* 2011;197:42-9.
146. Bru C, Sans M, Defelitto MM, Gilabert R, Fuster D, Llach J, et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *Am J Roentgenol.* 2001;177:99-105.
147. Spalinger J, Patriquin H, Miron M, Marx G, Herzog D, Dubinsky M, et al. Doppler US in patients with Crohn

BIBLIOGRAFIA

disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology*. 2000;217:787-91.

148. Ruess L, Blask a R, Bulas DI, Mohan P, Bader A, Latimer JS, et al. Inflammatory bowel disease in children and young adults: correlation of sonographic and clinical parameters during treatment. *Am J Roentgenol*. 2000;175:79-84.
149. Ripollés T, Martínez MJ, Barrachina MM. Crohn's disease and color Doppler sonography: response to treatment and its relationship with long-term prognosis. *J Clin ultrasound*. 2008;36:267-72.
150. Ripollés T, Puig J. Actualización del uso de contrastes en ecografía. Revisión de las guías clínicas de la Federación Europea de Ecografía (EFSUMB). *Radiologia*. 2009;51:362-75.
151. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Boslo M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - Update 2008. *Ultraschall der Medizin*. 2008;29:28-44.
152. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall der Medizin*. 2012;33:33-59.
153. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt SA, Rieber A, Mittrach C, Haenle MM, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol*. 2006;16:2410-7.

BIBLIOGRAFIA

154. Robotti D, Cammarota T, Deboni P, Sarno A, Astegiano M. Activity of Crohn disease: value of Color-Power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2004;29:648-52.
155. Quaia E. Contrast-enhanced ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2013;38:1005-13.
156. Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics*. 2004;24:921-35.
157. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: An overview. *Eur J Radiol*. 2006;60:324-30.
158. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, Delgado F, Vizuete J, Paredes JM, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging*. 2011;2:639-52.
159. Piscaglia F, Bolondi L, Aiani L, Luigi Angeli M, Arienti V, Barozzi L, et al. The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32:1369-75.
160. Jakobsen JÅ, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, et al. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol*. 2005;15:941-5.
161. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O. Ultrasound contrast agents: Properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol*. 2001;11:1316-28.

BIBLIOGRAFIA

162. Migaleddu V, Quaia E, Scanu D, Carla S, Bertolotto M, Campisi G, et al. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging*. 2011;36:142-8.
163. Maconi G. Crohn's disease. En: Maconi G, Bianchi Porro G, editores. *Ultrasound of the Gastrointestinal Tract*. 2^o ed. Berlin: Springer-Verlag Heidelberg; 2014. p. 99-108.
164. Di Mizio R, Maconi G, Romano S, D'Amario F, Bianchi Porro G, Grassi R. Small bowel Crohn disease: sonographic features. *Abdom Imaging*. 2004;29:23-35.
165. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1545-55.
166. Maconi G, Sampietro GM, Sartani A, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease: Surgical perspective. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:339-47.
167. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizuite 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. *Eur J Radiol*. 2013;82:525-31.
168. Migaleddu V, Quaia E, Scano D, Virgilio G. Inflammatory activity in Crohn disease: Ultrasound findings. *Abdom Imaging*. 2008;33:589-97.
169. Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;253:241-8.

BIBLIOGRAFIA

170. Braden B, Ignee A, Hocke M, Palmer RM, Dietrich C. Diagnostic value and clinical utility of contrast enhanced ultrasound in intestinal diseases. *Dig Liver Dis.* 2010;42:667-74.
171. De Franco A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, Di Veronica A, Bonomo L, et al. Ileal Crohn's disease: CEUS determination of activity. *Abdom Imaging.* 2012;37:359-68.
172. Serra C, Menozzi G, Labate AMM, Giangregorio F, Gionchetti P, Beltrami M, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. *Eur J Radiol.* 2007;62:114-21.
173. Drews BH, Barth TFE, Hänle MM, Akinli a S, Mason R a, Mucbe R, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2009;19:1379-86.
174. Kratzer W, Schmidt S a, Mittrach C, Haenle MM, Mason R a, Von Tirpitz C, et al. Contrast-enhanced wideband harmonic imaging ultrasound (SonoVue): a new technique for quantifying bowel wall vascularity in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:985-91.
175. Paredes J, Ripollés T, Cortés X, Moreno N, Martínez MJ, Bustamante M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:192-201.
176. Maconi G, Sampietro GM, Cristaldi M, Danelli PG, Russo A, Bianchi Porro G, et al. Preoperative characteristics and postoperative behavior of bowel wall on risk of

BIBLIOGRAFIA

- recurrence after conservative surgery in Crohn's disease: a prospective study. *Ann Surg.* 2001;233:345-52.
177. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantera C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1117-21.
 178. Cammarota T, Ribaldone DG, Resegotti A, Repici A, Danese S, Fiorino G, et al. Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:552-5.
 179. Ribaldone DG, Cammarota T, Resegotti A, Sarno A, Robotti D, Debari P, et al. Power Doppler sonography to predict the risk of surgical recurrence of Crohn's disease. *J Ultrasound.* 2015;18:51-5.
 180. Girometti R, Zuiani C, Toso F, Brondani G, Sorrentino D, Avellini C, et al. MRI Scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum. *Acad Radiol.* 2008;15:153-64.
 181. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Wenwe J, Wemke W, Lochs H. Evaluation of criteria for activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis.* 2004;22:67-72.
 182. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. The measurement of interrater agreement. En: Shewart WA, Samuel S W, editores. *Statistical methods for rates and proportions.* Third edit. Wiley; 2003. p. 598-626.
 183. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Moreno N, Martínez MJ, Bustamante-Balén M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of

BIBLIOGRAFIA

- postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:192-201.
184. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089-96.
 185. Sandborn WJ, Feagan BG. Mild to moderate Crohn's disease - defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:263-77.
 186. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
 187. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, Panés J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5523-7.
 188. Ripollés T, Rausell N, Paredes JM, Grau E, Martínez MJ, Vizuite J. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: A comparison with surgical histopathology analysis. *J Crohn's Colitis*. European Crohn's and Colitis Organisation; 2013;7:120-8.
 189. Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, Ortiz I, Martínez MJ, López A, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: Changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohn's Colitis*. European Crohn's and Colitis Organisation; 2014;8:1079-87.

BIBLIOGRAFIA

190. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging*. 2009;34:141-8.
191. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Martínez MJ, Barrachina M, Gómez F, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:404-10.
192. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall der Medizin*. 2004;25:249-56.
193. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall der Medizin*. 2008;29:499-505.
194. Migaletto V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. AGA Institute American Gastroenterological Association; 2009;137:43-52.
195. Yamamoto T. The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;3:5-10.
196. Florie J, Wasser MNJM, Arts-Cieslik K, Akkerman EM, Siersema PD, Stoker J. Dynamic contrast-enhanced MRI of the bowel wall for assessment of disease activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1384-92.

BIBLIOGRAFIA

197. Giusti S, Faggioni L, Neri E, Fruzzetti E, Nardini L, Marchi S, et al. Dynamic MRI of the small bowel: Usefulness of quantitative contrast-enhancement parameters and time-signal intensity curves for differentiating between active and inactive Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2010;35:646-53.
198. Taylor SA, Rodriguez-justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, Vita E De, Forbes A, et al. Mural Crohn Disease: Correlation of Dynamic Contrast-enhanced MR imaging findings with angiogenesis and inflammation at histologic examination — Pilot study. *Radiology*. 2009;251:369-79.
199. Oommen J, Oto A. Contrast-enhanced MRI of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2011;36:134-41.
200. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, Loftus E V, Faubion W a, Pardi DS, et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg*. 2010;145:42-7.
201. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1303-12.
202. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis Colon Rectum*. 1996;39:335-41.
203. Ribaldone DG, Cammarota T, Resegotti A, Astegiano M, Editor D. A preserved stratified pattern of the bowel wall 1 year after major surgery does not influence the surgical

BIBLIOGRAFIA

- recurrence of Crohn ' s disease. *Ir J Med Sci.* 2015;13:1-2.
204. Rigazio C, Ercole E, Laudi C, Daperno M, Lavagna A, Crocella L, et al. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:585-93.
205. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, Ricart E, Panés J. Imaging indexes of activity and severity for Crohn's disease: Current status and future trends. *Abdom Imaging.* 2012;37:958-66.
206. Adler J, Punglia DR, Dillman JR, Polydorides AD, Dave M, Al-Hawary MM, et al. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:849-56.
207. Chiorean M V., Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2541-50.
208. Medellin-Kowalewski A, Wilkens R, Wilson A, Ruan J, Wilson SR. Quantitative contrast-enhanced ultrasound parameters: their role in disease activity determination with sonography. *Am J Roentgenol.* 2016;206:64-73.
209. Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol.* 2001;11:1423-8.
210. Quaia E, Cabibbo B, De Paoli L, Toscano W, Poillucci G, Cova MA. The value of time-intensity curves obtained after microbubble contrast agent injection to discriminate

BIBLIOGRAFIA

- responders from non-responders to anti-inflammatory medication among patients with Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2013;23:1650-9.
211. Franco A De, Veronica A Di, Armuzzi A, Roberto I, Marzo M, De Pascalis B, et al. Ileal Crohn disease: mural microvascularity quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. *Radiology.* 2012;37:359-68.
 212. Wong DD, Forbes GM, Zelesco M, Mason R, Pawlik J, Mendelson RM. Crohn's disease activity: Quantitative contrast-enhanced ultrasound assessment. *Abdom Imaging.* 2012;37:369-76.
 213. Fraquelli M, Sarno A, Girelli C, Laudi C, Buscarini E, Villa C, et al. Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:860-6.
 214. Magalhães J, Leite S, Cotter J. Contrast-enhanced ultrasonography for assessment of activity of Crohn's disease: The future? *J Crohn's Colitis. European Crohn's and Colitis Organisation;* 2013;7:e607.