**¿Ha disminuido la colectomía por crisis de colitis ulcerosa?**

**Autores**

Erika Chacón ¹, Nicolás Besser 1, Felipe Bellolio ¹, Manuel Alvarez-Lobos ², Carolina Pavez2, Constanza Villalón3, Gonzalo Urrejola ¹, Alvaro Zúñiga ¹, María Elena Molina ¹, Rodrigo Miguieles ¹

¹ Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

3 Clínica Alemana de Santiago - Facultad Clínica Alemana-UDD – Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile

Autor corresponsal

Felipe Bellolio Roth

fbelloli@med.puc.cl

+56 9 99052922

Apoyo financiero: Ninguno

Sin conflictos de interés.

Número de tablas y figuras adjuntas: 4 tablas y 3 figuras

Recuento de palabras: 1604

Artículo de Investigación

1. **Resúmenes en Español y en Inglés**

**Resumen: ¿Ha disminuido la colectomía por crisis de colitis ulcerosa?**

**Introducción** El tratamiento para las crisis de colitis ulcerosa (CU) incluye corticoides, terapia biológica y colectomía total. El objetivo de este estudio es caracterizar los pacientes con crisis de CU moderadas y graves, evolución intrahospitalaria y necesidad de colectomía.

**Material y Método** Cohorte no concurrente de todos los pacientes hospitalizados en nuestra institución con diagnóstico de crisis de CU moderada o grave entre enero 2008 y mayo 2019. Se utilizaron los criterios de Truelove Witts (TW) para categorizar la severidad y se confeccionó una curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de colectomía a 12 meses.

**Resultados** 120 pacientes presentaron 160 hospitalizaciones por crisis de CU moderada o grave. Presentaron una mediana de 1 hospitalización por paciente (1-3), edad mediana de 35 años (16-89) y estadía hospitalaria de 6 días (1-49). 17,5% de las crisis presentaron citomegalovirus y 14,2% Clostridium difficile. Se utilizó corticoides en todas las crisis y terapia biológica en 6,9%. Se realizó colectomía de urgencia en 18,3% de los pacientes y cirugía electiva en 6,7%. La necesidad de colectomía total de urgencia disminuyó de 24,6% a 7,8% (RR 3,16, p=0,003)) entre la primera y segunda mitad del período analizado. La curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de colectomía entre ambos períodos confirma esta disminución (p=0,006).

**Discusión** El tratamiento médico para crisis de CU moderadas y graves tuvo un 86,3% de éxito y un pequeño porcentaje requirió colectomía total de urgencia. La necesidad de colectomía de urgencia ha disminuido en la última década.

**Palabras clave***:* colitis ulcerosa, colectomía, enfermedad inflamatoria intestinal, estudio retrospectivo

**Abstract: ¿Has colectomy for ulcerative colitis crisis decreased?**

**Purpose/Background** Treatment for ulcerative colitis (UC) crises includes steroids biologic therapy and total colectomy. The aim of this study is to describe patients with moderate to severe crisis of UC, in-hospital evolution and need for colectomy.

**Methods/Interventions** Non-concurrent cohort study of all patients admitted to our institution with diagnosis of moderate or severe crisis of UC between January 2008 and May 2019. Truelove Witts (TW) criteria were used to categorize disease severity. 12-month colectomy-free survival was estimated with Kaplan-Meier curves.

**Results/ Outcomes** 120 patients had 160 admissions for acute UC moderate to severe. Median admission per patient was 1 (1-3), median age was 35 years (16-89) and median hospital stay was 6 days (1-49). Cytomegalovirus was found in 17,5% of crises and *Clostridium difficile* in 14,2%. Corticosteroids were used in all crises and biologic therapy in 6,9%. Emergency colectomy was performed in 18,3% of patients and elective surgery in 6,7. The need for emergency total colectomy decreased from 24,6% to 7,8% (RR 3,16, p=0,003) between de first and second half of the period studied. Kaplan-Meier curve for long term colectomy-free survival between both periods confirmed this decrease (p=0,006).

**Conclusions/Discussion** Medical treatment for moderate to severe UC crises had 86,3% success and a small percentage required emergency total colectomy. Emergency surgery decreased in the last decade.

**Key words:** ulcerative colitis, colectomy, inflammatory bowel disease, retrospective studies

Español 238 palabras (Max 250 palabras)

Inglés 215 palabras

1. **Introducción**

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que cursa con crisis y periodos de remisión. Las crisis se manifiestan como el aumento de la frecuencia de deposiciones y/o rectorragia pudiendo ser el debut de la enfermedad o exacerbación de ésta. Se desconoce qué puede gatillar una activación de la enfermedad pero entre los factores asociados están la suspensión del tratamiento, medicación insuficiente o infecciones concomitantes, dentro de las cuales destacan la sobreinfección por *Clostridium difficile* y por Citomegalovirus.(1)

En nuestro país y en el mundo, el diagnóstico de EII ha aumentado en los últimos años.(2-4) Un 20-30% de los pacientes con crisis grave no responde a tratamiento con corticoides, a los cuales, previo a la aparición de la terapia biológica, se les ofrecía el uso de inmunomoduladores como ciclosporina o la alternativa quirúrgica en hasta 80% de los casos.(5,6) Esta última consiste en colectomía total con preservación de recto e ileostomía terminal, y en una segunda etapa la proctectomía con o sin reservorio ileal. Los avances en cuanto al manejo de la enfermedad sumado a la introducción de la terapia biológica como alternativa en estos pacientes, podrían ser la causa de la disminución de la necesidad de procedimientos quirúrgicos de urgencia en este grupo de pacientes.(2) En Chile no existen publicaciones recientes que describan el curso intrahospitalario de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes que cursan con crisis moderadas y graves de CU, su evolución clínica y la necesidad de colectomía total de urgencia. Como objetivo secundario se plantea la comparación entre el grupo que respondió a tratamiento médico y aquel que requirió colectomía de urgencia.

1. **Material y Método**

Se realizó un estudio de cohorte no concurrente, mediante la revisión del registro clínico electrónico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados entre enero 2008 y mayo 2019, con diagnóstico de crisis moderada o grave de CU según criterios Truelove-Witts (T-W)(6) modificado (Tabla 1) que incluye puntaje entre 9 y 27 puntos, considerando una crisis moderada entre 16 y 21 puntos, y crisis grave si era mayor a 21 puntos.

El diagnóstico se realizó en base a la combinación de cuadro clínico, hallazgos imaginológicos, colonoscopía y biopsias endoscópicas y estudio histopatológico de la pieza operatoria. El manejo de estos pacientes fue realizado por un equipo multidisciplinario en base al algoritmo de manejo descrito en publicaciones previas de nuestro equipo (Figura 2).(1) El tratamiento de primera línea correspondió al uso de corticoides y como segunda línea terapia biológica con infliximab (Remicade® y Remsima®). Se consideró el manejo quirúrgico cuando no hubo respuesta satisfactoria al tratamiento médico, realizándose por laparotomía o laparoscopía según la preferencia del cirujano y el estado del paciente. En todos los casos se realizó colectomía total con preservación de recto e ileostomía terminal en fosa iliaca derecha, previamente marcada por enfermera estomaterapeuta.

Para el análisis se incluyeron variables demográficas, tiempo de evolución de CU así como el tratamiento previo recibido, gatillantes y gravedad de la crisis al ingreso, curso intrahospitalario, necesidad de colectomía y evolución hasta un año del egreso.

Se realizó análisis mediante cálculo de chi2, test exacto de Fischer y prueba de Mann-Whitney. Se confeccionaron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y cálculo de Log-rank. La significancia estadística se estableció para un valor-p menor a 0,05.

El protocolo de estudio tuvo la aprobación del comité de ética científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

1. **Resultados**

En el período entre enero 2008 y mayo 2019, 120 pacientes requirieron 160 hospitalizaciones por crisis de colitis ulcerosa moderada o grave. En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes; 55 de sexo masculino (45,8%), la mediana de edad fue de 35 años (16 a 89) y mediana de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico de 2 años (0 a 31). Un 70% (n=48) de los pacientes recibía tratamiento médico al momento de la crisis, con uso de 5-ASA, corticoides (n=57), azatioprina (n=29) e infliximab (n=7). Se buscó enteropatógenos gatillantes de la crisis en 24,4% de los pacientes (n=39), encontrando citomegalovirus en 21 de ellos (53,8%), *Clostridium difficile* en 17 (43,6%) y otros enteropatógenos en 11 (28,2%). 44 crisis se consideraron graves según el score de T-W (27,5%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos.

La evolución hospitalaria de los pacientes con crisis moderadas y graves de CU se presenta en la Tabla 3 y Figura 1. La estadía hospitalaria tuvo una mediana de 6 días (1 a 49). La totalidad de las 160 crisis fue manejada con corticoides, con una respuesta favorable en 129 de ellas (80,6% de los casos). De los 31 casos con fracaso en el manejo inicial, 11 recibieron Infliximab, con una respuesta favorable en 9 de estos pacientes. Los restantes 22 pacientes requirieron colectomía de urgencia; correspondientes a 13.8% de las crisis y 18.3% de los pacientes. De estas 22 colectomías totales de urgencia, 17 (77,3%) se realizaron durante la primera crisis. Adicionales a los 22 casos mencionados, de aquellos pacientes que respondieron a tratamiento médico durante la crisis, 8 (6.7%) requirieron colectomía total electiva a 1 año de seguimiento.

No se observó diferencias significativas entre el grupo que respondió a tratamiento médico y aquél que requirió colectomía de urgencia en cuanto a edad, duración de la enfermedad, puntaje de T-W o tratamiento médico previo.

Se realizó una comparación entre 2 periodos, 2008-2013 y 2014-2019 (Tabla 4). En el primer periodo se realizaron 14 colectomías de urgencia de 57 crisis (24,6%) y en 8 de 102 crisis en el segundo periodo (7,8%) (p =0,007). Se realizó una curva de Kaplan Meier para sobrevida libre de colectomía comparando los 2 periodos (Figura 3) con diferencias significativas entre ambos periodos (Log rank= 0,006).

1. **Discusión**

Este estudio describe las características de los pacientes hospitalizados por crisis moderadas y graves de CU en nuestro centro entre los años 2008 y 2019, su evolución clínica y las diferencias que han surgido en cuanto a la necesidad de colectomías de urgencia.

En esta serie, el tratamiento médico de la crisis moderada y grave de CU tiene una tasa de éxito de 86,3%. Solamente 22 casos (18,3% de los pacientes o 13,8% de las crisis) requirieron colectomía total de urgencia y otros 8 (6,7% de los pacientes) de forma electiva en el seguimiento a 1 año.

Históricamente se ha planteado que la tasa de colectomía en los pacientes con CU puede alcanzar hasta un 30%, sin embargo, los avances en el tratamiento y la incorporación de uso de terapia biológica, han mejorado considerablemente la respuesta de los pacientes en las crisis de CU, disminuyendo la necesidad de colectomía de urgencia. (8) En un inicio se estimó que a largo plazo la tasa de colectomía se mantendría, cambiando la colectomía total de urgencia por un procedimiento electivo, con todos los beneficios asociados a realizar la cirugía en las condiciones óptimas del paciente para reducir tanto la morbilidad como mortalidad.(9)

En la práctica se ha visto que la evolución en el manejo médico de la CU se ha en una disminución global de procedimientos quirúrgicos, tanto de urgencia como electivos.(9-11)

En nuestro país, otra publicación de nuestro grupo muestra que a pesar de existir una tendencia nacional al alza de hospitalizaciones por CU, la necesidad de procedimientos quirúrgicos en estos pacientes también ha disminuido significativamente. (2) Si bien en el trabajo mencionado no se logró acceder al detalle del tipo de procedimiento realizado, es probable que refleje lo mismo que el presente artículo: la mejora en el tratamiento de la colitis puede disminuir la necesidad de cirugía.

Si bien el infliximab se encuentra aprobado para el tratamiento de la CU desde el 2005, en Chile, el uso de biológicos en las crisis de CU se incluyó en una ley protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo en Julio de 2019.(12) Previo a esto su uso dependía de la posibilidad individual de cada paciente de costear su tratamiento, por lo que es difícil atribuir la disminución en la tasa de colectomías únicamente a este factor. Probablemente una mayor conciencia de la enfermedad sumado a una consulta más precoz, el diseño y estandarización de algoritmos de manejo(1), el apoyo nutricional precoz y el trabajo en grupos multidisciplinarios, entre otros factores, podrían explicar de forma más integral los cambios presentados en este grupo de pacientes.

Como se comentó anteriormente, existen estudios de otros grupos con resultados similares que muestran una tendencia temporal de disminución de las cirugías electivas y de urgencia por CU, sin embargo este resultado es controversial en la literatura, existiendo países como Gran Bretaña que han visto una disminución del número de colectomía total electiva por colitis ulcerosa pero no así en el contexto de urgencia.(13,14)

Independiente de lo anterior, creemos que existen pocas dudas en la actualidad de que la aparición de los fármacos biológicos ha mejorado el arsenal terapéutico disponible para el manejo de la CU.

Como fortaleza de nuestro análisis se encuentra el hecho de recolectar datos de un único centro, por lo que las conductas reflejan el crecimiento de un grupo de trabajo. Dentro de las limitaciones se encuentra la pérdida de seguimiento de los pacientes y la naturaleza retrospectiva de la recolección de parte de los datos.

En conclusión, diversos factores asociados al tratamiento médico han resultado en una disminución de la tasa de colectomías por crisis moderadas y graves de CU. Esperamos que a futuro tanto la cantidad de colectomías totales de urgencia como los procedimientos quirúrgicos electivos relacionados a la CU sigan disminuyendo en la medida que se asegure el acceso a medicamentos biológicos.

1. **Agradecimientos**

Dr. Jaime Cerda

1. **Referencias**

1. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave: Una mirada actualizada. Revista médica de Chile. 2017;145(1):75-84.

2. Bellolio Roth F, Gómez J, Cerda J. Increase in Hospital Discharges for Inflammatory Bowel Diseases in Chile Between 2001 and 2012. Dig Dis Sci. 2017;62(9):2311-7.

3. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C, Zaltman C, Pinheiro M, Salese L, Ponce de Leon D. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. Therap Adv Gastroenterol. 2020;9:13.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1785-94.

5. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. Dig Liver Dis. 2008;40(10):821-6.

6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.

7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. Br Med J. 1955;2(4947):1041-8.

8. Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh P, et al. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020

9. Roberts S E, Williams J G, Yeates D, Goldacre M J. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies BMJ 2007; 335 :1033

10. Barnes EL, Jiang Y, Kappelman MD, Long MD, Sandler RS, Kinlaw AC, et al. Decreasing Colectomy Rate for Ulcerative Colitis in the United States Between 2007 and 2016: A Time Trend Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(8):1225-31.

11. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining Rates of Surgery for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologic Therapy. J Gastrointest Surg. 2021 Jan;25(1):211-219.

12. Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria. Protocolo de tratamiento con Golimumab o Adalimumab para personas con Colitis Ulcerosa moderada e Infliximab en personas con Colitis Ulcerosa grave, refractaria al tratamiento de primera línea. Ley 20.850. Ministerio de Salud. 2019;29.

13. Worley G, Almoudaris A, Bassett P, Segal J, Akbar A, Ghosh S, et al. Colectomy rates for ulcerative colitis in England 2003-2016. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:484–98.

14. Ahmad A, Laverty A, Alexakis C, Cowling T, Saxena S, Majeed A, Pollok K. Changing nationwide trends in endoscopic, medical and surgical admissions for inflammatory bowel disease: 2003–2013. BMJ Open Gastroenterol. 2018;5:1-9.