



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ENFERMEDAD DE CROHN,
PERSPECTIVA GLOBAL DE LA PATOLOGÍA**

Autor: M^a Elena Verdugo Fraile

Tutor: M^a Paz Recio Visedo

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Introducción y antecedentes	3
3. Objetivos	4
4. Material y métodos	4
5. Resultados y discusión	4
5.1. Etiología y patogenia	4
5.2. Sintomatología y manifestaciones extraintestinales	6
5.3. Diagnóstico y anatomía patológica	8
5.4. Patrones clínicos y complicaciones. Screening cáncer colon	10
5.5. Tratamiento y modo de actuación	11
6. Conclusiones	17
7. Referencias bibliográficas	18

1. Resumen

La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación focal del tubo digestivo, sin causa clara establecida, que evoluciona de forma crónica más o menos rápida hacia fibrosis estenosante, abscesos y fístulas. Puede afectar a cualquier punto del tubo digestivo, pero se localiza principalmente a nivel del colon, la parte final del intestino delgado y la región perianal, existiendo periodos de exacerbación de los síntomas y periodos de remisión de los mismos. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, desnutrición y una serie de manifestaciones extraintestinales. Además, se relaciona con un incremento del riesgo de cáncer colorrectal. El diagnóstico se realiza mediante colonoscopia, con toma de biopsias necesarias para el estudio histopatológico. El tratamiento se establece de forma individual para cada paciente, teniendo en cuenta la diversidad de situaciones posibles.

2. Introducción y antecedentes.

La Enfermedad de Crohn (EC) se incluye dentro del término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) junto con la colitis ulcerosa (CU). Ambos son trastornos de etiología desconocida, que cursan de forma crónica alternando periodos de brotes inflamatorios y remisión de los síntomas, sin embargo, existen diferencias muy significativas entre ellas, como la zona del tracto digestivo afectada, sintomatología, diagnóstico y tratamiento. En la EC, la lesión puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, y es el resultado de una respuesta anormal del sistema inmune frente a la flora bacteriana intestinal, existiendo un marcado componente genético y una serie de factores ambientales que favorecen el desarrollo de la enfermedad¹.

Cuando surgió la definición de la EC en 1932², se consideraba una enfermedad poco común, sin embargo, la incidencia y consecuentemente la prevalencia, se han incrementado en los últimos años, siendo más frecuente en países desarrollados donde se dispone de mejor material de diagnóstico y sufren con mayor intensidad los factores de riesgo.

El estudio SPIRIT³ realizado en España, muestra el significativo aumento del número de casos en pacientes jóvenes desde 1996, triplicándose la incidencia de EC y CU en la actualidad. Los mismos autores realizaron otro estudio⁴ teniendo en cuenta estos datos, evaluando esta vez la incidencia desde 1985. Los resultados en conjunto muestran, en un periodo de 25 años, como se ha incrementado el número de individuos con estas patologías.

La edad más frecuente para el comienzo de la EC está situada entre los 15 y 30 años, existiendo un segundo pico de aparición alrededor de los 60 años. No obstante, la enfermedad puede debutar a cualquier edad, no existiendo diferencias significativas en cuanto al sexo.

Se trata de una enfermedad crónica para la que no existe tratamiento curativo, sin embargo, el avance de los conocimientos en la patogenia y el descubrimiento de nuevos fármacos supone una ayuda a la hora de entender y tratar la enfermedad. El objetivo de la farmacoterapia es estudiar las características de cada individuo para proponer el tratamiento más adecuado, que se centra en inducir la remisión de los síntomas, el posterior mantenimiento de esa remisión y, además, evitar la aparición progresiva de lesiones irreversibles

3. Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los aspectos más importantes de la EC, conocer la situación actual, y la importancia de un buen diagnóstico para diferenciarla de la CU, así como el estudio de los recursos terapéuticos disponibles y los nuevos avances en el tratamiento.

4. Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva buscando artículos científicos en bases de datos como PubMed o la biblioteca electrónica Scielo, tanto en español como en inglés.

También se utilizaron libros especializados, citados en la bibliografía y consulta de la página web AEMPS para revisar las fichas técnicas de los medicamentos.

5. Resultados y discusión

5.1. Etiología y patogenia

La etiología de la EII es desconocida, pero se ha avanzado en el conocimiento de su patogenia¹. La teoría que define el mecanismo de la inflamación se basa en la presencia de una alteración del sistema inmune, que es responsable de la aparición de una reacción inflamatoria y anómala de los linfocitos T hacia la flora bacteriana del tracto gastrointestinal, principalmente del íleon y del colon de aquellas personas que sean genéticamente susceptibles. Además, existen factores ambientales y agentes infecciosos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad⁵.

- *Antecedentes familiares o factores genéticos*

La base genética predispone al organismo a desencadenar la respuesta inflamatoria. El gen que codifica a la proteína NOD2, el gen CARD15, es el primer gen implicado en la susceptibilidad a la EC, y éste se encuentra en el cromosoma 16 (designado como locus IBD1). La proteína NOD2 juega un papel importante en la producción de la respuesta innata. Esta proteína se expresa en las células epiteliales del intestino y en las células Paneth; contiene regiones ricas en leucina, y al igual que los receptores *toll-like* (TLR), reconoce fragmentos bacterianos; como consecuencia se produce la activación del factor NF- κ B, factor de transcripción nuclear que induce la liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α).

El déficit de gen NOD2/CARD15 altera el receptor del NOD2/CARD15 lo que induce una modificación en el funcionamiento de las placas de Peyer. Estas placas son cúmulos de tejido linfático que recubre el interior de la mucosa del intestino delgado. Debido a esta alteración, se produce una respuesta exagerada del sistema inmune frente a los antígenos bacterianos y un incremento de la permeabilidad intestinal, lo que contribuirá a la inflamación crónica del intestino⁶.

Diferentes mutaciones en el gen NOD2/CARD15 confiere un aumento en la susceptibilidad para la EC y no para la CU.

Cuando un padre sufre EC el riesgo relativo de padecer la enfermedad es del 9,2 %. Si ambos padres presentan EII el riesgo aumenta hasta el 30%⁷.

- **Factores infecciosos**

En el lumen intestinal habitan bacterias comensales, gramnegativas principalmente, que forman la flora del intestino, se sabe que frente a ellas se genera una respuesta anormal que conduce a la inflamación, pero hasta ahora no se ha identificado ningún agente etiológico concreto.

Esta respuesta se produce como consecuencia del reconocimiento de patrones bacterianos (PRRs) por parte de los TLR. En individuos sanos, esta identificación forma parte del mecanismo de defensa del hospedador para proteger la barrera intestinal, manteniendo su integridad, sin embargo, en los individuos susceptibles, la respuesta es anómala y genera una disfunción en la homeostasis entre la bacteria comensal y la mucosa que causa la inflamación de ésta⁸.

- **Factores inmunitarios**

La presencia de alteraciones inmunológicas en la EII supone cambios en la inmunidad humoral, que se manifiesta mediante la presencia de dos tipos de anticuerpos en suero. Estos marcadores serológicos son: pANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos), grupo heterogéneo de anticuerpos de clase IgG, detectados con más frecuencia en los casos de CU, y ASCA (anticuerpos anti *Sacharomyces cerevisiae*) de tipo IgG o IgA, que se encuentran principalmente en pacientes con EC⁷.

Aunque no es la prueba de elección para diferenciar EC y CU, la determinación simultánea de estos dos anticuerpos, pANCA y ASCA, tiene cierta utilidad para distinguir ambas enfermedades, siempre que el resultado de esta combinación incluya la positividad

de un anticuerpo, a la vez que la negatividad del otro⁹. Hay que tener en cuenta que no se relaciona con la actividad ni con el pronóstico de la enfermedad y el coste de su realización es elevado.

Por el contrario, no es de utilidad en pacientes con sospecha de EII en los que se quiera confirmar el diagnóstico, debido a que la sensibilidad (probabilidad de que la prueba diagnóstica sea positiva entre aquellos pacientes que sufren la enfermedad) es muy baja. Por ello, la identificación de estos marcadores no se realiza en pruebas de cribado o screening^{9,10}.

- **Factores ambientales**

Como se dijo anteriormente, la prevalencia de la EC y en general, de la EII, es mayor en zonas urbanas y desarrolladas, donde existen factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Dentro de los factores de riesgo modificables, el tabaco ocupa el primer lugar, ya que numerosos estudios corroboran que los pacientes fumadores o ex fumadores tienen mayor riesgo para desarrollar la EC^{5,11,12}. Además, el tabaco se asocia con la aparición de mayor número de brotes y mayor gravedad. En cambio, ocurre lo contrario en la CU, donde el tabaco se considera un factor protector frente a la enfermedad, pero no se conocen los mecanismos de este efecto^{5,12}.

Otros factores ambientales con menor evidencia, pero también relacionados con las EII son⁵: dieta, estrés, varias especies de microorganismos o la realización de apendicectomía.

5.2. Sintomatología^{1,13,14}.

La EC puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo frecuente una distribución parcheada, por tanto, la sintomatología estará marcada por la localización. La zona más afectada es el íleon terminal (en el 60% de los casos) y el inicio del colon, mientras que la afectación del tracto gastrointestinal alto solo se presenta en un 5% de los casos.

La función principal del colon es absorber agua y electrolitos, el hecho de que se encuentre alterado va a producir una disminución de la absorción, desencadenando episodios recurrentes de diarrea acuosa. Normalmente va acompañada de dolor tipo cólico en la zona inferior derecha del abdomen, que puede empeorar con las comidas y mejorar con la deposición. Es frecuente la malabsorción de nutrientes, vitaminas, calcio

y otros minerales; esto lleva a los pacientes a estados de desnutrición^{15,16}, siendo de particular importancia en los niños, en los cuales se produce un retraso en el crecimiento, y en los adolescentes, donde hay un retraso en la aparición de los signos de la pubertad.

La afectación en la CU se limita al colon, con una distribución continua, por ello la sintomatología en la EC y CU es distinta, siendo característico de esta última una diarrea sanguinolenta y escasa, espantos rectales (sangre y moco), se producen retortijones y síntomas como tenesmo, urgencia o incontinencia fecal. Los pacientes con CU presentan un mejor estado general, mientras que en la EC es común la delgadez, febrícula o manifestaciones extraintestinales.

- ***Manifestaciones extraintestinales***^{13,14}

Algunas manifestaciones son independientes del curso intestinal, y no se curan con el tratamiento instaurado para la enfermedad, estas son: pioderma gangrenoso, colangitis esclerosante primaria (CEP), uveítis, sacroileitis/espondilitis anquilosante o enfermedad perianal.

La afectación perianal es común en EC, pero rara en CU, y hay presencia de fístulas, fisuras o abscesos. La enfermedad perianal es indicativa de un mal pronóstico y es independiente de la evolución de la enfermedad colónica. Se ha visto que el uso de antibióticos como metronidazol y ciprofloxacino son eficaces cuando existe esta afectación¹⁷.

Hay otras manifestaciones que son dependientes y cursan de forma paralela a la enfermedad. La aparición más frecuente es el dolor articular, incluida la osteoporosis producida por los corticoides. Es típico que aparezcan síntomas cutáneos como el eritema nodoso. También aparecen aftas bucales, anemia multifactorial, nefrolitiasis.

Todas son manifestaciones generales de la EII pero hay destacar que la mayoría de ellas son más frecuentes en EC, excepto pioderma gangrenoso, CEP y colangiocarcinoma que son más habituales en la CU¹³.

5.3. Diagnóstico y anatomía patológica.

La revisión de la historia clínica del paciente es necesaria en los casos que presenten un cuadro clínico sugerente. Para el diagnóstico se realizan técnicas endoscópicas, histológicas, radiológicas y serológicas, con el objetivo de encontrar posibles alteraciones; se deben tener en cuenta también los antecedentes familiares pues el riesgo de padecer la enfermedad es mayor en estos casos. Es muy importante realizar un diagnóstico diferencial entre EC y CU debido a que los estudios demuestran que el curso clínico, pronóstico, la respuesta al tratamiento médico, la necesidad de tratamiento quirúrgico y la tasa de recurrencia postquirúrgica son distintos en cada patología¹⁶. En un 10-15% de los casos no es posible establecer un diagnóstico definitivo de EC o CU debido a la similitud de las manifestaciones clínicas, endoscópicas o radiológicas, entonces se clasifica como colitis indeterminada¹³.

La prueba esencial del diagnóstico es la colonoscopia, que permite la observación directa de la mucosa intestinal para valorar la intensidad y extensión de la afectación; además se pueden hacer las biopsias necesarias para el estudio histopatológico. Como la localización más habitual es el íleon y el colon se realiza una ileocolonoscopia, estando contraindicada en los brotes de la enfermedad por riesgo de perforación; en estos casos se realiza una sigmoidoscopia.

Diferencias anatomopatológicas.

La **colonoscopia** en la EC muestra un patrón característico en empedrado; la afectación es segmentaria, es decir, hay zonas inflamadas que limitan con tejido sano. Las primeras lesiones que aparecen son úlceras serpinginosas y aftas. Durante la enfermedad activa se pueden producir fístulas que se resuelven con fibrosis de la pared intestinal por ello también se visualiza estenosis. Se diferencia de la CU porque en ésta la extensión de la lesión se produce en continuidad, con pérdida del patrón submucoso, de forma que se aprecia una superficie granular fina. También hay presencia de exudado y moco. La identificación de pseudopólipos es característica de la colitis y se producen como consecuencia de la regeneración del epitelio¹³.

La **biopsia** pone de manifiesto diferencias entre ambas enfermedades: en la EC la afectación es transmural, están comprometidas todas las capas de la pared intestinal y hay presencia de granulomas no caseificantes (alta especificidad, porque constituyen una

manifestación patognomónica de la EC, pero rara vez son identificados, por tanto, presentan baja sensibilidad¹³).

Granulomas no caseificantes

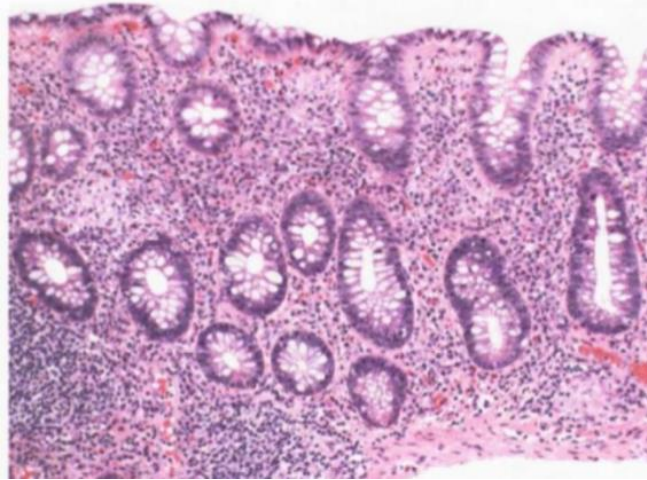


Imagen tomada de Friedman S., Blumberg, RS. Enteropatías inflamatorias. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. (eds). Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.1886-1899.

Por el contrario, en la CU el proceso se ve limitado a la capa mucosa y/o submucosa, permaneciendo intactas las capas más profundas, excepto en la colitis fulminante. Los signos más evidentes son: abscesos crípticos, depleción de células calciformes y metaplasia de células Paneth¹³.

Inflamación difusa con atrofia de criptas

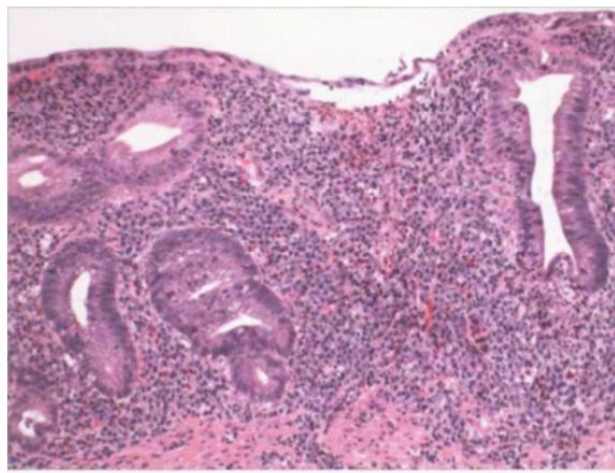


Imagen tomada de Friedman S., Blumberg, RS. Enteropatías inflamatorias. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. (eds). Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.1886-1899.

5.4. Patrones clínicos y complicaciones.

En la EC hay 3 formas de presentación típicas^{7,13}:

- A. Inflamatoria. Se producen los síntomas típicos de la enfermedad, diarrea y dolor abdominal. El tratamiento es médico.
- B. Estenosante. Como consecuencia de la inflamación se produce estenosis intestinal, que cursa con cuadros obstructivos. En este caso el tratamiento debe ser quirúrgico.
- C. Fistulizante. También llamada penetrante, se van a formar fístulas y abscesos en el tubo digestivo y pueden afectar a órganos vecinos. El tratamiento de estas fístulas es con anti-TNF o quirúrgico. Algunas de las fístulas son:
 - Entero-entéricas: las más frecuentes.
 - Entero-vesicales: la segunda más frecuente. Se produce fecaluria, neumaturia e infecciones del tracto urinario (ITUs).
 - Entero-vaginales.
 - Entero-cutáneas.

Una de las complicaciones de la EII es el megacolon tóxico, típico de la CU y raro en pacientes con EC de localización no colónica, donde se produce una dilatación aguda no obstructiva del colon, acompañada de signos de toxicidad sistémica. El tratamiento del megacolon es inicialmente médico y si no hay mejoría en 24 horas se realiza colectomía total con ileostomía terminal.

Las EII se relacionan con un riesgo aumentado de cáncer colorrectal^{18,19,20} (CCR); la cuantificación de este riesgo es mayor en CU ya que principalmente afecta a dicha localización. En la actualidad se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de CCR la gravedad y extensión de la inflamación, presencia de pseudopólipos inflamatorios, CEP, edad joven en el momento del diagnóstico y antecedentes familiares de CCR esporádico^{18,21}.

Este riesgo incrementado para la EII hace necesario un screening de cáncer de colon. Para el cribado inicial, se realiza una colonoscopia a los 8-10 años del inicio de los síntomas de la enfermedad, para reevaluar la máxima extensión microscópica y otros factores de riesgo. Siempre en los periodos de remisión de los síntomas, evitando así la perforación del colon. Cuando existe CEP el cribado debe iniciarse en el momento del diagnóstico de la enfermedad¹⁸.

La técnica habitualmente utilizada en el cribado es la colonoscopia, pero en la actualidad, se están desarrollando nuevas pruebas que mejoren la capacidad de detección de las displasias. Estas lesiones a menudo no pueden ser identificadas, por ello como técnica novedosa ha surgido la cromoendoscopia, cuyo fundamento se basa en la aplicación de colorantes específicos sobre la mucosa intestinal, que favorecen la visualización de dichas lesiones. Estos colorantes son azul de metileno e índigo carmín, que resaltan zonas de la mucosa alteradas²².

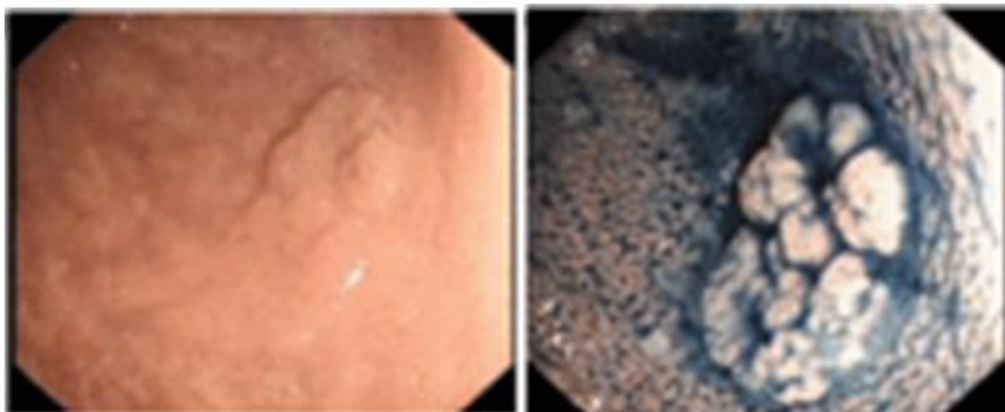


Imagen tomada de: [Trivedi PJ, Braden B](#). Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. QJM. [Internet] 2013 [citado 14 marzo 2016]; 106(2): 117-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097386>

Un reciente metaanálisis²³ establece que puede incrementar la detección de la displasia en 3-5 veces. Al igual que para el diagnóstico, es importante tomar muestras de todas las lesiones visualizadas en la mucosa. Por todo esto, se considera la prueba de elección para el cribado, aunque hoy en día, la cromoedoscopia no está disponible en todos los centros.

5.5. Tratamiento.

Actualmente no se dispone de tratamiento curativo para la EC, todas las opciones constituyen una terapia paliativa. Además, no existe un procedimiento generalizado para todos los pacientes, sino que, atendiendo a los síntomas, gravedad, localización y susceptibilidad del paciente, se administraran una serie de fármacos de forma individualizada. Es muy importante diferenciar el tratamiento de los brotes, cuyo objetivo es disminuir los síntomas para conseguir la remisión y el tratamiento de mantenimiento, que intenta mantener la remisión evitando nuevos brotes. A continuación, se describen los medicamentos utilizados para esta patología^{1,24,25}.

- **Aminosalicilatos.**

Grupo de fármacos antiinflamatorios indicados para el tratamiento del brote leve y para el mantenimiento. El uso de estos fármacos ha sido y es un importante tratamiento para la EC, sin embargo, hasta un 45% de los pacientes sufren numerosos efectos secundarios, como son: náuseas, vómitos, síntomas dispépticos, anorexia y cefalea. Son medicamentos que incluyen en su estructura la molécula del ácido-5-aminosalicílico (5-ASA). El mecanismo de acción se basa en una inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima que favorece la producción de prostaglandinas responsables de la inflamación. El 5-ASA se utiliza asociado a otras moléculas mediante un enlace azo. Dicho enlace es escindido debido a la acción enzimática azo-reductasa de la flora bacteriana del colon. Se utilizan Mesalazina²⁶ (5-ASA) y los profármacos Sulfasalazina²⁷, Olsalazina y Balsalazina, los 2 últimos no están comercializados en España. Se presentan en comprimidos para vía oral o en forma de supositorios, enemas o espumas para vía rectal, eligiendo cada uno de ellos en función de la zona afectada.

- **Corticosteroides.**

Los corticoides son el tratamiento de primera elección para inducir la remisión en pacientes con brote de moderado a grave. Se utilizan por su potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. No se usan como terapia de mantenimiento debido a que el uso prolongado produce graves efectos adversos como osteoporosis, cambios en la pigmentación de la piel, retención de líquidos, alteración del crecimiento, miopatías... Se recomienda la prevención de la osteoporosis administrando calcio y vitamina D a los pacientes tratados con corticoides. La retirada de estos fármacos debe ser lenta, disminuyendo la dosis progresivamente cada semana.

Corticoides de acción local. La budesonida tiene baja biodisponibilidad sistémica, por ello tiene menos efectos secundarios y como consecuencia menor potencia. Se utiliza en cápsulas de liberación a nivel del íleon o vía rectal. Con este efecto también se usa la beclometasona.

Los corticoides sistémicos son la prednisona (1mg/kg/día) y metilprednisolona (0,75mg/kg/día), vía oral o intravenosa. Dosis superiores no han demostrado mayor efecto y sin embargo sí producen elevada toxicidad. Se mantienen estas dosis hasta conseguir remisión clínica y posteriormente se reducen 10 mg a la semana. Destacar que hasta un

35% de los enfermos pueden llegar a ser refractarios y un 20% corticodependientes, en estos casos se debe modificar el tratamiento.

- **Inmunosupresores.**

Los fármacos tiopurínicos, azatioprina (AZA) y su metabolito, 6-mercaptopurina (6-MP), son los más empleados de este grupo. Su mecanismo de acción se basa en actuar como falso sustrato en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo o incluso la detención del proceso de síntesis de los ácidos nucleicos²⁸. Las indicaciones aceptadas para su uso son: EC fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII.

Un factor importante a tener en cuenta es que tienen un prolongado periodo de latencia, puede tardar hasta 3-6 meses en aparecer el efecto terapéutico deseado, por lo que no deben utilizarse en monoterapia en situaciones de brote, sino junto con otros fármacos que tengan un efecto más rápido.

Antes de iniciar el tratamiento es aconsejable determinar la actividad de la tiopurina metil transferasa (TPMT) enzima que metaboliza 6-MP. En los pacientes que presenten deficiencia de la enzima está contraindicado el uso de estos inmunosupresores. La dosis recomendada de azatioprina es de 2,5-3 mg/kg al día y de mercaptopurina 1-1,5 mg/kg al día²⁵. En todos los casos hay que hacer un seguimiento analítico.

Uno de los principales factores que limita la administración de los fármacos tiopurínicos son los efectos adversos, que aparecen en aproximadamente un 25% de los pacientes. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra la intolerancia digestiva, la hepatotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad. La mielotoxicidad es el efecto adverso potencialmente más grave, descrito en aproximadamente el 4% de los pacientes.

La ciclosporina también es un fármaco inmunosupresor, potente y de acción rápida. Su mecanismo en el tratamiento de la enfermedad se basa en la inhibición de citoquinas que participan en la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T. Está indicada en los brotes graves cuando los corticoides no han sido efectivos, y en el mantenimiento. Se utilizan dosis de 4 mg/kg/día por vía intravenosa. Como efectos adversos asociados a la ciclosporina destacan: insuficiencia renal, hipertensión arterial y temblor.

El metotrexato (MTX) es un inmunosupresor eficaz en el mantenimiento de la remisión y se usa en caso de refractariedad a las tiopurinas o cuando los efectos secundarios de éstas han obligado a suspender su tratamiento²⁵.

El MTX impide la acción de la dihidrofolato reductasa (DHFR), que es transformar el ácido dihidrofólico (DHF) en ácido tetrahidrofólico (THF), precursor para la síntesis de purinas. El metotrexato puede realizar este mecanismo porque es análogo al DHF comportándose como antimetabolito.

Es frecuente la aparición de complicaciones a largo plazo como la fibrosis hepática y neumonitis, por ello hasta en un 20% de los pacientes se debe suspender el tratamiento.

A diferencia de las tiopurinas, el MTX es teratógeno, por ello no se debe administrar en pacientes que deseen procrear. Hay que realizar monitorización a los pacientes, análisis periódicos de hematología y medición de la concentración de enzimas hepáticas.

- **Terapia biológica.**

Infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®) son anticuerpos monoclonales IgG1 utilizados para el tratamiento de la EC, como último recurso antes de iniciar la cirugía. La aparición de estos fármacos biológicos a finales de los años 90 supuso un gran avance en el tratamiento de la EC, donde hasta entonces, las únicas opciones de tratamiento eran las ya vistas, aminosalicilatos, corticoides y posteriormente, inmunosupresores.

Su acción está dirigida directamente contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mediador esencial de la inflamación y de la respuesta inmune celular. Los anti-TNF han demostrado eficacia²⁹, y por ello están indicados en la inducción y el mantenimiento en los pacientes con EC activa moderada-grave o con patrón fistulizante, que no responden al tratamiento con corticoides o fármacos inmunosupresores.

Infliximab se administra mediante perfusión intravenosa. Para el tratamiento de la enfermedad activa se utilizan 3 dosis de 5 mg/kg; la primera en la semana 0 (inicio) y se repite la dosis en las semanas 2 y 6. Una vez conseguida la remisión de los síntomas, se administra infliximab cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento³⁰. Si en la segunda dosis no ha habido respuesta no se deben administrar dosis posteriores. Se han observado reacciones adversas tales como cefaleas, náuseas o reacciones alérgicas.

Adalimumab se administra por vía subcutánea en dosis de 40 mg, como inducción en las semanas 0, 2 y 4 (dosis dobles) y como mantenimiento dosis única de 40 mg cada 2 semanas³¹.

Antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF se debe tener en cuenta el riesgo-beneficio de este tratamiento, evaluando de forma estricta la indicación. Es importante descartar la presencia de enfermedades latentes, pues se han descrito reactivaciones principalmente de tuberculosis y hepatitis B. Las situaciones en las que los anti-TNF están contraindicados son: procesos infecciosos activos (incluidos abscesos abdominales o perianales no drenados), insuficiencia cardíaca grave, presencia de tuberculosis activa o latente, antecedentes de enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, linfoma o neoplasia no hematológica (se debe considerar su situación oncológica).

Actualmente se están estudiando otra serie de anticuerpos monoclonales dirigidos a otras dianas implicadas en el mecanismo de la inflamación, que han resultado ser efectivos cuando no ha habido respuesta con la anterior terapia biológica. Se trata de Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la integrina $\alpha_4\beta_7$, impidiendo la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión (MAdCAM-1) localizadas principalmente en intestino delgado y colon, por ello se considera un inmunosupresor específico de estas zonas³².

El objetivo es bloquear la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales, y de esta forma interrumpir el tráfico de linfocitos T en el intestino inflamado.

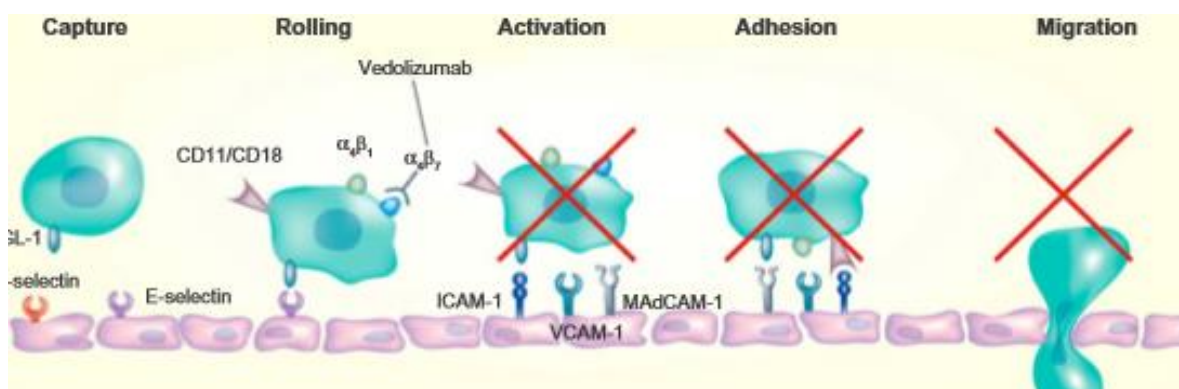


Imagen tomada de: Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? Clinical and Experimental Gastroenterology. [Internet] 2014 [citado 23 abril 2016]; 7:163-172. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038524/>

- **Tratamiento quirúrgico.**

La cirugía supone la última opción de tratamiento, solamente cuando la farmacoterapia ha fracasado o cuando se presenten complicaciones que necesiten intervención, como fístulas, abscesos, obstrucción o perforación.

La técnica quirúrgica se fundamenta en una resección de la parte intestinal afectada. La eliminación de estas porciones en la EC no implica curación, ya que la inflamación se presenta en distintos puntos del tracto intestinal y hay una elevada tasa de recurrencia posterior. Sin embargo, en pacientes con CU una colectomía total sería curativa debido a que la afectación está limitada al colon.

MODO DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA^{1,24,25}

1. **Tratamiento del brote.** Los brotes se clasifican en: leve, moderado y grave, usando como criterios el número de brotes por día, presencia de sangre, dolor abdominal, manifestaciones intestinales y constantes vitales. Además de esto se valora también la extensión de la inflamación.
 - Brote leve. En función de la afectación, se utiliza la mesalazina si la enfermedad afecta al colon, o budesonida si está implicado el íleon. En los casos en los que no haya respuesta se requiere la utilización de corticoides sistémicos (1mg/kg/día).
 - Brote moderado o grave. Se inicia directamente el tratamiento con corticoides sistémicos.

Tras el uso de estos corticoides, se evalúa la respuesta en los 3-7 días posteriores al tratamiento. Si se obtiene respuesta y se consigue la remisión de los síntomas, se ha de disminuir la dosis de corticoides progresivamente hasta retirarlo, posteriormente se sigue con tratamiento de mantenimiento. Cuando no se produce respuesta (corticorefractarios), se necesita introducir el tratamiento con terapia biológica, primero con Infliximab, si el paciente responde y se consigue la remisión se prosigue con el tratamiento de mantenimiento, sino se usa Adalimumab, realizando el mismo procedimiento. Si no existe respuesta a este último se usan de forma compasiva otros fármacos biológicos que están fuera de ficha técnica: Natalizumab, Certolizumab... si disminuyen los síntomas del brote se continúa con el tratamiento de mantenimiento. Vedolizumab es otro anticuerpo monoclonal con distinto mecanismo de acción que ha demostrado su eficacia en pacientes que no respondían al tratamiento anterior.

En los casos en que el tratamiento farmacológico no consigue respuesta será necesaria la cirugía, valorando el riesgo-beneficio en cada situación y debe ser lo más limitada posible. Tras la cirugía se debe administrar metronidazol durante 3 meses, para evitar posibles infecciones. Se consideran pacientes con elevado riesgo los fumadores, los que se hayan sometido a varias resecciones o los que presenten un patrón fistulizante, por ello en estos casos se utiliza además AZA como profilaxis.

2. Tratamiento de mantenimiento

Cuando se ha conseguido la remisión de los síntomas del brote, es necesario un tratamiento de mantenimiento que intente retrasar la aparición de nuevos brotes.

En los individuos que durante el brote respondieron a aminosalicilatos, budesonida o corticoides sistémicos, la terapia de mantenimiento se basa en la utilización de AZA, si no es efectiva se emplea MTX. Para los que son corticodependientes es necesario mantener la remisión con infliximab o adalimumab, según respuesta, más azatioprina.

Cuando en el brote no hubo respuesta con aminosalicilatos o corticoides (corticorefractarios) se evalúa la terapia de mantenimiento según el tratamiento que fue eficaz en el brote:

- Si el paciente respondió a infliximab/adalimumab, se mantiene con azatioprina más el anti-TNF adecuado, retirando en todo caso los corticoides.
- Si la terapia farmacológica no fue eficaz y precisó el uso de cirugía, no hay terapia de mantenimiento establecida, sino que, se utiliza AZA cuando existen factores de mal pronóstico o se excluye este tratamiento si permanecen factores de buen pronóstico.

6. Conclusiones

En la actualidad la etiología de la EC es aún desconocida. Gracias a los numerosos estudios se ha avanzado en el conocimiento de la patogenia, sabiendo que están implicados factores genéticos, por lo que la herencia juega un papel importante en la aparición de la enfermedad.

Además de las graves manifestaciones intestinales y extraintestinales que produce, es especialmente importante el riesgo que tienen los individuos de desarrollar cáncer de colon. Por ello en todos los casos, se debe realizar un screening de CCR tras 8-10 años

del diagnóstico de la enfermedad. Actualmente la cromoendoscopia se ha posicionado como técnica de elección frente a la colonoscopia.

La detección de anticuerpos (ANCA y ASCA) en suero puede suponer en un futuro un importante complemento para el diagnóstico, una vez que se consiga aumentar la sensibilidad de los test y alcanzar una relación coste/efectividad aceptable.

La terapéutica utilizada en la enfermedad será paliativa y no curativa. El tratamiento intenta abordar la sintomatología característica de los brotes de la enfermedad y cuando se consigue la remisión clínica, es necesario un tratamiento de mantenimiento.

En muchas ocasiones las terapias no cumplen el efecto terapéutico deseado, bien porque no se consigue respuesta o porque la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios producidos conduce a la suspensión del tratamiento. Este hecho, junto con el evidente incremento de la incidencia en los últimos años, hace que nos encontremos ante una patología que precisa de la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

Un fármaco que en la actualidad ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que no respondieron a otras terapias biológicas es Vedolizumab, y este descubrimiento supone que en un futuro pueda tener un lugar en el tratamiento de primera línea frente a la enfermedad. En España Vedolizumab (Entyvio®) está comercializado y presenta indicaciones en su ficha técnica³³ para la EII (CU y EC).

7. Referencias bibliográficas:

1. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. Dtsch Arztebl Int. [Internet] 2016 [citado 31 marzo 2016]; 113(5): 72–82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782273/>
2. GETECCU: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa. Última actualización 01-06-2016. Disponible en: <http://geteccu.org/pacientes/antecedentes-historicos/antecedentes-historicos-enfermedad-de-chron>
3. Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. Inflamm Bowel Dis. [Internet] 2013 [citado 30 marzo 2016]; 19(1):73-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535573>
4. Martín de Carpi J, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. J Crohns Colitis. [Internet] 2014 [citado 1 abril 2016]; 8(8): 763-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462789>

5. Yulan Ye, Zhi Pang, Weichang Chen, Songwen Ju, Chunli Zhou. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. [Internet]. 2015 [citado 16 febrero 2016]; 8(12): 22529–22542. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730025/>
6. Barreiro de Acosta M. et al. NOD2/CARD15: diferencias geográficas en la población española y su aplicación clínica en la enfermedad de Crohn. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* [Internet] 2010 [citado 15 marzo 2016]; vol 102(n 5): p.321-326. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113001082010000500006&script=sci_arttext&tlng=es
7. SEGHN-P-AEP: Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>
8. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 [citado 7 abril 2016]; 16(9): 1583–1597. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958454/>
9. Vergara A T. et al. Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2006 [citado 14 marzo 2016]; 134 (8): p. 960-964. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872006000800003&lng=es&nrm=iso
10. Amosy E M'Koma. Diagnosis of inflammatory bowel disease: Potential role of molecular biometrics. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2014 [citado 25 febrero 2016]; 6(11): p.208–219. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241488/>
11. Karczewski J. et al. The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol* [Internet] 2014 [citado 20 marzo 2016]; 9(3): 153–159. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110362/>
12. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2011 [citado 20 marzo 2016]; 17(22): p.2740–2747. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122262/>
13. Friedman S., Blumberg, RS. Enteropatías inflamatorias. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. (eds). *Harrison principios de medicina interna*. Vol 1. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.1886-1899.
14. Nos Mateu P, Clofent VJ. Enfermedad de Crohn. En: Ponce J (ed). *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas* 3ª ed. Elsevier Doyma. 2011. p.261-270.
15. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 [citado 7 abril 2016]; 15(21): 2570–2578. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691486/>
16. Pérez Tarrago C, Puebla Maestu A, Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp.* [Internet]. 2008 [Citado 7 abril 2016]; 23(5):417-427. Disponible en: scielo.isciii.es/pdf/nh/v23n5/revision.pdf
17. Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin* [Internet]. 2015 [Citado 1 abril 2016]; 31(4):265-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557835>
18. Hernández Ramírez V. Relación entre el cancer colorrectal y la enfermedad inflamatoria intestinal. [citado 15 abril 2016]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4223501.pdf>
19. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. [Internet]. 2011 [Citado 15 abril 2016]; 140(6):1807-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21530747>

20. Von Roon AC , Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum [Internet]. 2007; [citado 16 abril 2016]; 50(6):839-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308939>
21. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups. Gut [Internet] 2010; [citado 1 mayo 2016]; 59(5): p.666-89. [Resumen]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427401>
22. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. QJM. [Internet] 2013 [citado 14 marzo 2016]; 106(2): 117-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097386>
23. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. [Internet]. 2011 [citado 23 abril 2016]; 33(3): 304-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032230/>
24. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Velázquez farmacología básica y clínica. 18a ed. Ed. Médica Panamericana. 2009. p. 596-601
25. Chaparro M, Gisbert JP. Tratamiento del brote de enfermedad de Crohn. Medicine. 2012;11(5):309-13.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Mesalazina. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/70144/FichaTecnica_70144.html
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Sulfasalazina. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/39681/FichaTecnica_39681.html
28. Vademecum. Mecanismo de acción tiopurinas. [Internet] [citado 5 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-mercaptopurina-l01bb02>
29. Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. World Journal of Gastrointestinal Surgery. [Internet] 2016 [citado 1 junio 2016]; 8(5):363-370. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872064/>
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica infliximab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Adalimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
32. Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? Clinical and Experimental Gastroenterology. [Internet] 2014 [citado 23 abril 2016]; 7:163-172. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038524/>
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Vedolizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf