



FEAD
FUNDACIÓN ESPAÑOLA
DEL APARATO DIGESTIVO



ENFERMEDAD DE CROHN

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

¿Qué tratamientos existen para la Enfermedad de Crohn?

Actualmente no existe un tratamiento que cure de forma definitiva esta enfermedad, aunque sí disponemos de medicamento que la controlan. El arsenal de medicamentos y procedimientos, que podemos usar ha ido aumentando con los años.

Dentro de los tratamientos que podemos usar para controlar la inflamación encontramos:

- Salicilatos.
- Antibióticos.
- Corticoides.
- Inmunomoduladores o inmunosupresores.
- Terapias biológicas.
- Granulocitoaféresis
- Tratamiento quirúrgico

¿Qué son los salicilatos?

También se llaman aminosalicilatos. Dentro de estos encontramos la mesalacina (5-ASA) y la sulfasalacina. Son medicamentos que reducen la inflamación intestinal a nivel del colon. Su papel en la Enfermedad de Crohn a diferencia de la Colitis Ulcerosa no está tan bien establecido. Se pueden emplear en aquellos casos con afectación de colon, no siendo válidos en aquellas situaciones en las que exclusivamente se afecte el intestino delgado.

Estos medicamentos se pueden usar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas o granulados o por vía rectal (a través del ano) en forma de supositorios, espumas y enemas. Las formulaciones rectales se suelen aplicar en aquellos casos donde la enfermedad esta limitada al colon izquierdo (colon descendente, sigmoide y recto). En algunas ocasiones puede ser necesario usar las dos vía de administración, precisando la vía oral y rectal.

¿Se pueden usar los antibióticos en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn?

El uso de los antibióticos en la Enfermedad de Crohn se suelen emplear en distintas situaciones:

- **La enfermedad perianal.** En casos leves o iniciales de la aparición de fístulas a nivel perianal, se emplean antibióticos solos o en combinación con un tratamiento quirúrgico. Se suelen utilizar el metronidazol y el ciprofloxacino de forma individual o combinando ambos.
- **Presencia de abscesos intraabdominales o colecciones.** Se suelen usar inicialmente por vía parenteral en pacientes que se encuentran en las salas de hospitalización, junto con otras medicaciones y medidas terapéuticas.

¿Qué papel tienen los corticoides?

Los corticoide o glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios muy eficaces en el control de los periodos de actividad o brotes de la enfermedad. Se pueden usar por vía oral, intravenosa y rectal durante algunas semanas, intentando la reducción progresiva de la dosis empleada hasta intentar suspenderlos.

Los glucocorticoides usados con más frecuencia son la prednisona y la prednisolona.

Estos medicamentos gozan de mala fama, debido a sus efectos adversos entre los que se encuentran, efectos cosméticos como son aparición de acné, aumento del vello corporal, estrías, entre otras. Otros efectos secundarios son el nerviosismo, el insomnio, diabetes, cataratas e incluso osteoporosis. La

mayoría de los efectos secundarios desaparecen al suspender el tratamiento. Respecto a la osteoporosis, para evitarla, cuando se inicia tratamiento con estos medicamentos se suele administrar suplementos de calcio y vitamina D.

Cuando usamos los corticoides, según si existe respuesta a los mismos o no y si se pueden dejar de usar se pueden definir unas situaciones:

- **Corticoresistencia:** es aquella situación, en la que pese a la administración de los medicamentos no existe respuesta.
- **Corticodependencia:** es aquella situación, en la que existe respuesta de la enfermedad inicialmente, pero reaparecen los síntomas inflamatorios al intentar suspender los corticoides o al poco tiempo de haberlos usado.

Ante estas situaciones, se planteará el uso de otros tratamientos, que se describen más adelante.

¿Es cierto que existen corticoides que se toman por vía oral con efecto tópico?

Se han desarrollado varias moléculas de la familia de los corticoides, que se toman por vía oral con escaso paso a la sangre, por lo que ejercen su efecto al liberarse en el intestino de una forma tópica como un “enema” y presentan escasos efectos secundarios propios de los glucocorticoides. En este grupo encontramos la budesonida y el dipropionato de beclometasona

¿Qué son los inmunosupresores?

Los inmunosupresores o inmunomoduladores, son medicamentos que intentan regular nuestro sistema inmune para controlar de una forma duradera la actividad de la Enfermedad de Crohn. Se suelen usar en la evolución de la enfermedad según distintas situaciones:

- Como un segundo escalón de tratamiento, cuando no existe respuesta a los corticoides (corticoresistencia) o cuando no podemos dejar de usarlos (corticorretractariedad).

- De manera temprana, cuando el debut de la enfermedad o el brote de la enfermedad tenga factores que nos indiquen una mayor agresividad o factores de mal pronóstico; como aparición en edad temprana, afectación extensa, etc.

Los inmunosupresores que usamos son:

- **La azatioprina y la mercaptopurina.** Son fármacos seguros, pero cuando se comienzan a usar se planifican visitas más frecuentes con estudios analíticos para prevenir la aparición de efectos no deseados como la anemia, la leucopenia (disminución del número de células defensivas en la sangre) o las alteraciones en el hígado (hepatitis). Otras aunque raras, no se pueden prevenir como son las pancreatitis aguda (inflamaciones del páncreas). Uno de sus desventajas es que su efecto no es tan rápido como los corticoides, siendo necesario esperar unas 12 semanas para apreciar efectos óptimos.
- **El metotrexato.** Es un fármaco muy útil en la enfermedad de Crohn, sobre todo donde existe afectación inflamatoria articular asociada, aunque está menos difundido que la azatioprina. Este punto se puede debe a que, a diferencia de los anteriores, tiene un potencial teratogénico, es decir debe suspenderse antes de un embarazo (a diferencia de la mercaptopurina y la azatioprina), tanto en el caso de la mujer como del hombre por el riesgo de malformaciones en el feto. Dado que un alto porcentaje de pacientes son jóvenes y aún no han cumplido sus deseos de descendencia se suele reservar para un siguiente escalón de tratamiento.
- A diferencia de la colitis ulcerosa **la ciclosporina** no se usa en la Enfermedad de Crohn
- **Otros inmunomoduladores** como el tacrólimus y el micofenolato mofetil, no tienen un papel definido en la colitis ulcerosa.

¿Qué son las terapias biológicas?

Desde la introducción de los fármacos biológicos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) ha cambiado el manejo de la misma. Se trata de una serie de nuevos medicamentos diseñados por ingeniería genética, a partir de cultivos celulares. Su peculiaridad radica en que actúan a nivel de algunos de los pasos concretos que intervienen en la inflamación de los tejidos del cuerpo, bloqueando la acción de moléculas claves de la inflamación. De una forma teórica, su acción es más fisiológica dentro del organismo con una diana concreta contra la que actúan. Con ellos no se consigue curar la enfermedad, pero se puede llegar a conseguir la desaparición o la reducción de la sintomatología y la desaparición de las lesiones mucosas.

No solo se usan en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, sino que se usan en otras enfermedades con mecanismos inflamatorios como es el caso de la Artritis Reumatoide y la Psoriasis.

¿De qué fármacos biológicos disponemos?

Actualmente disponemos de las siguientes familias de **fármacos aprobados**, según su mecanismo de acción para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn:

- **Anti-TNF:**
 - Infliximab.
 - Adalimumab.
- **Anti Integrinas:**
 - Vedolizumab.

Existen **otros fármacos que no están aprobados formalmente** para la Enfermedad de Crohn en España, pero que están concluyendo los estudios en pacientes o están aprobados en otros países y están en periodo de aprobación en nuestro país. Estos fármacos se pueden solicitar en algunas situaciones especiales tras la aprobación por los distintos organismos reguladores. Dentro de ellos tenemos:

- **Certolizumab pegol.** Es de la familia de los anti-TNF. Su uso es subcutáneo, se desarrolló previamente a otros fármacos como los antiintegrinas, por lo que se usó de rescate, cuando fallaban Infiximab y Adalimumab. Hoy en día la tendencia es que cuando estos fallan se cambie a otro fármaco con otro mecanismo de acción.
- **Ustekinumab.** Es una antiinterleukina (Il-12). Los estudios que existen actualmente dan datos que apoyan su uso. Aún no está aprobado en España.
- Existen **otras muchas moléculas** que están en evaluación, lo que abre un escenario esperanzador.

Fármacos biológicos de la familia anti-TNF:

- **El Infiximab,** actúa contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Su administración se realiza por vía intravenosa en un centro hospitalario, habitualmente en las Unidades de Hospital de Día, donde se acude de forma ambulatoria, se aplica la dosis y se marcha a casa tras la misma. Se suele usar en un periodo inicial llamado de inducción donde se administra con esquema 0-2 y 6 semanas y posteriormente se administra cada 8 semanas. Según la evolución de la enfermedad puede ser oportuno aumentar dosis o reducir el periodo de administración del medicamento, usando cada menos semanas.
- **El Adalimumab (Humira®).** Su mecanismo de acción es igual que el del Infiximab. Su administración se realiza con jeringas precargadas con la dosis oportuna de forma subcutánea. No es necesario su aplicación en un centro hospitalario, se puede realizar en casa. Se administra una dosis inicial de 160mg, con administración a las dos semanas de 80mg. Posteriormente el mantenimiento se suele hacer con una administración de 40mg cada 2 semanas. Si se considera oportuno se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo entre las dosis.

Fármacos biológicos de la familia de las antiintegrinas:

- **Vedolizumab (Entyvio®).** Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la Integrina $\alpha 4\beta 7$ que se expresa en algunas poblaciones de linfocitos T. Se administra de forma intravenosa en las Unidades de Día de los Hospitales a dosis de inducción de 300mg en las semanas 0,2,6 y posteriormente un mantenimiento con 300mg cada 8 semanas. Dado su mecanismo de acción puede ser un poco más lento que los antiTNF en conseguir los resultados clínicos. Tiene un excelente perfil de seguridad con mínimo riesgo de infecciones oportunistas, pero tiene el inconveniente de que es muy poco eficaz para controlar las manifestaciones extraintestinales de la colitis ulcerosa. Actualmente se utiliza en pacientes en los que se ha perdido eficacia a los antiTNF o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

¿Dónde se usan los biológicos?

Estos medicamentos se suelen usar por médicos expertos, en situaciones en los que la enfermedad no se controla con otro tipo de medicación como los inmunosupresores o estamos ante una situación de gravedad/agresividad que precisa una intervención más enérgica.

¿Son seguros los fármacos biológicos?

Con la universalización de estos tratamientos, en las situaciones en las que están indicados, nos encontramos ante situaciones que no se nos presentaban hasta ahora, como es el riesgo de desarrollo y manejo de las infecciones, como es el caso de la tuberculosis. Por este motivo, previamente al inicio de la administración de estos medicamentos su médico realizará una radiografía de tórax y una prueba del Mantoux o tuberculina para valorar si padece una tuberculosis, debiendo tratarla; si ha tenido contacto y necesita administrar una medicación profiláctica previa al uso de biológicos o si se puede administrar sin problemas este tipo de medicamentos.

En caso de que apareciera algún tipo de infección mientras el paciente recibe este tipo de tratamiento, debe contactar con su médico que le indicará la pauta de actuación a seguir.

Pero no son únicamente complicaciones infecciosas, si no que existen manifestaciones que involucran a otros órganos y sistemas; siendo las manifestaciones cutáneas las más frecuentes. Suelen presentarse como erupciones, alopecia, eritema multiforme y psoriasis. No suele ser necesario suspender la medicación y suelen responder a tratamientos prescritos, por lo que se considera fundamental el seguimiento multidisciplinar de los pacientes.

Con los datos actuales, podemos afirmar que son tratamientos seguros.

¿Qué es la granulocitoaféresis? ¿tiene papel en la Enfermedad de Crohn?

La granulocitoaféresis consiste en realizar un filtrado de la sangre, como una “diálisis” donde se eliminan células (granulocitos y monocitos) que componen el sistema inmune al pasar por un filtro de Diacetato de Celulosa (ADACOLUMN®)

La granulocitoaféresis se ha aplicado en diversas enfermedades. Inicialmente se desarrolló para el tratamiento de pacientes con cáncer. En el momento actual, además de la EII, la enfermedad con que se tiene mayor experiencia en la aparición de la granulocitoaféresis, es la Artritis Reumatoide.

A diferencia de la colitis ulcerosa, no se ha demostrado tan buenos resultados y no está tan difundida.

Las situaciones en las que se puede emplear en la Enfermedad de Crohn son:

- Pacientes en los que estén contraindicados los corticoides o los inmunosupresores o los fármacos biológicos (por ejemplo en los pacientes con leucemia linfática crónica). Esta suele ser la indicación más usada.
- Casos de pacientes corticodependientes (aquellos que no pueden suspender el tratamiento con corticoides) en los que se inicia tratamiento con azatioprina, mientras esta hace efecto, se realiza este tratamiento como puente.
- En pacientes en edad pediátrica.

¿Qué papel tiene el tratamiento quirúrgico en la Enfermedad de Crohn?

La cirugía tiene un papel, muy importante y destacado en esta patología. Ante todo debemos hacer la aclaración que la cirugía en la Enfermedad de Crohn NO cura la enfermedad y lo que hace es resolver complicaciones, facilitando la recuperación del paciente y mejorando la respuesta a tratamientos posteriores.

Los escenarios donde se suele indicar son:

- **Enfermedad perianal.** Es cuando existe una afectación por fístulas y/o abscesos a nivel de la zona alrededor del ano se suele usar la cirugía. Podemos encontrar distintas situaciones:
 - **Absceso perianal sintomático**, es decir con dolor, tumefacción y puede que fiebre, se suele realizar un tratamiento urgente para evacuar la pus.
 - **Fistulas perianales con colecciones o abscesos perianales paucisintomaticos** (pocos síntomas) para drenar las colecciones y eliminar la fístula (fistulectomía) o colocación de un sedal o “hilito” que se deja durante un periodo de tiempo para evitar la nueva aparición de abscesos y facilitar el uso de medicación.
 - **Fistulas perianales que no responden al tratamiento médico.** Se suele realizar la colocación de sedales. En casos muy graves en los que han fallado medidas anteriores, se puede llegar a recurrir a la realización de una ileostomía de descarga temporal o permanente para controlar una sepsis perianal. Esto consiste en avocar el ileon terminal (intestino delgado) a la piel para que las heces salgan por ahí evitando el paso por el recto y así facilitar la recuperación de la inflamación.
- **Cuadros obstructivos.** Es cuando existe una zona estrecha en el intestino delgado o en el grueso, que disminuye la luz y el contenido intestinal no puede pasar.
 - En presentaciones agudas o súbitas, se suele intentar un tratamiento médico con reposo dietético, fluidoterapia, soporte

nutricional y corticoides intravenosos junto con otros tipos de fármacos como pueden ser los biológicos. Si esto no resuelve el problema se recurre a la cirugía que elimina la zona estrecha.

- Situaciones crónicas donde periódicamente el paciente sufre este problema y han fallado los tratamientos médicos.
- **Cuando existe una perforación de un segmento de intestino.** Precisa tratamiento quirúrgico urgente para eliminar el segmento dañado.
- **Fístulas entero cutáneas o colocutáneas.** Es cuando aparece una fistula a piel desde el intestino delgado o el colon. Se suele intentar tratamiento médico pero cuando este falla se recurre a la cirugía.

Dr. Antonio M. Moreno García

Especialista de la Fundación Española de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.