



**FEAD**  
FUNDACIÓN ESPAÑOLA  
DEL APARATO DIGESTIVO



## 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 si 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: sulfasalazina, mesalazina.
- Antibióticos.
- Corticoides:
  - +Acción sistémica: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort y dexametasona.
  - +Acción tópica: beclometasona dipropionato, budesonida.
- Inmunomoduladores o inmunosupresores:
  - +Tiopurínicos: azatioprina y mercaptopurina.
  - +Metotrexato.
  - +Calcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus.
- Pequeñas moléculas:
  - +Inhibidores de la Jak-quinasa: tofacitinib
- Terapias biológicas:
  - +Anti-TNF: infliximab, adalimumab y golimumab.
  - +Anti-Integrinas: Vedolizumab.
  - +Anti-Interleukinas 12 y 23: Ustekinumab.
- Granulocitoaféresis
- Tratamiento quirúrgico
- Terapia celular.

### ¿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 es tan eficaz.

Los datos demuestran que en la inducción de la remisión, pueden tener un papel limitado en los casos de afectación colónica o ilocolónica, no teniendo

utilidad en los casos de afectación ileal o extensa. En cuanto al mantenimiento de la remisión no son eficaces. Una circunstancia concreta donde son útiles es la profilaxis de la recurrencia tras una resección quirúrgica.

## **¿SE PUEDEN USAR LOS ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN?**

El uso de los antibióticos se suele realizar 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.

Dentro de este grupo de fármacos tenemos:

+Corticoides con acción sistémica: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort y dexametasona.

+Corticoides con acción tópica: beclometasona dipropionato, budesonida.

Los de acción sistémica presentan 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. Los efectos secundarios en los de acción tópica son mínimos, dado su escaso efecto sistémico.

Cuando usamos los corticoides, según si existe respuesta a los mismo 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.

## ¿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 (corticorresistencia) o cuando no podemos dejar de usarlos (corticorrefractoriedad).
- 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:
  - Inmunomoduladores tiopurínicos: azatioprina y 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 o las alteraciones en el hígado como hepatitis medicamentosa. Otros, aunque raros, no se pueden prevenir como son la pancreatitis aguda. 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.
  - Metotrexato. Es un fármaco útil en la enfermedad de Crohn, sobre todo cuando existe afectación inflamatoria articular asociada. Su uso está menos difundido que la azatioprina. Este punto se puede deber, 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 tacrolimus y el micofenolato mofetil, no tienen un papel definido en el Crohn.

## ¿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.

## ¿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.
- Anti-Interleukina:
  - +Ustekinumab.

## FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA ANTI-TNF

-Infliximab. Actúa contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). 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, usándolo cada menos semanas.

-Adalimumab. Su mecanismo de acción es igual que el del Infliximab. 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.

Actualmente se pueden utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

### **FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA DE LAS ANTIINTEGRINAS.**

-Vedolizumab. 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 0,2,6,10 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. Actualmente se puede utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

### **FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA DE LAS ANTI-INTERLEUKINAS.**

-Ustekinumab. Es un anticuerpo monoclonal anti interleucina (IL)-12/23 que actúa bloqueando los receptores de estas interleucinas, que se expresan en las células del sistema inmune. La dosis inicial se administra de forma intravenosa con dosis ajustada a peso (6mg/kg) y posteriormente se realiza un mantenimiento con 90mg por vía subcutánea cada 8 semanas. Presenta un excelente perfil de seguridad y eficacia. Actualmente se puede utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

### **¿DÓNDE SE USAN LOS BIOLÓGICOS? ¿CUÁL SERÍA EL ORDEN DE USO?**

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 que precisa una intervención más enérgica.

Actualmente, los más empleados son los de la familia de los Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), debido a la mayor experiencia de uso y su buen perfil de seguridad. La posición de las moléculas de nueva aparición

en los algoritmos de tratamiento se está definiendo. Una circunstancia que ha mejorado en la atención a las personas que padecen esta enfermedad, es el crecimiento del número de las Unidades Monográficas de EII. Así, la persona enferma, se valora por profesionales especializados, de una forma global y se individualizan los tratamientos existentes a sus necesidades.

## **¿QUÉ ES LA GRANULOCITOAFERESIS O AFERESIS LEUCOCITARIA? ¿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.

A diferencia de la colitis ulcerosa, los datos en Crohn son más escasos y no se han demostrado tan buenos resultados. Su papel dentro de las terapias para esta enfermedad está por definir. Las situaciones en las que se plantea emplear en la enfermedad de Crohn son en casos con afectación colónica y:

-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 inmunosupresores, como la azatioprina o fármacos biológicos, mientras hace su efecto. Se realiza este tratamiento como puente.

## **¿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. Su papel 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. Podemos encontrar distintas situaciones:

+Absceso perianal sintomático, es decir con dolor, tumefacción y puede que fiebre, se suele realizar un tratamiento urgente para evacuar el pus.

+Fistulas perianales con colecciones o abscesos perianales paucisintomáticos (pocos síntomas) para drenar las colecciones y eliminar la fistula (fistolectomía) 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 abocar el íleon 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. Una situación que está en desarrollo, es el empleo de células madre inyectadas en el trayecto fistuloso, que veremos más adelante.

-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 estenótica.

+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.

-Fistulas 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.

## ¿QUÉ SON LAS TERAPIAS CELULARES?

Son un enfoque terapéutico basado en las propiedades biológicas que tienen las células madre para la regeneración tisular y regulación de la respuesta inmune.

Las células madre son células indiferenciadas, que a través de la replicación o división tienen la capacidad de diferenciarse en células maduras especializadas. Cuando una parte del organismo se daña, estas células son las responsables de la regeneración de los tejidos, de producir nuevas células que reparan la zona deteriorada. También son las implicadas en la renovación normal de las células que van muriendo al cumplir su ciclo vital durante la vida de la persona.

En términos generales existen dos tipos de células madre, las embrionarias y las células madre adultas, que serían las que más interés suscitan. De estas, las más estudiadas son las que se encuentran en la Médula ósea y el tejido adiposo que son las células madre hematopoyéticas (se encargan de producir

las células sanguíneas: eritrocitos, plaquetas y linfocitos) y las mesenquimales (que se encargan de diferenciarse en distintas estirpes celulares).

A grandes rasgos, el uso de esta terapia se ha empleado en dos escenarios principalmente:

-Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en casos de graves y refractarios a tratamientos convencionales de Crohn. Simplificando, el concepto es el de un “autotrasplante de médula ósea”. Se ha usado en escasas ocasiones en centros de referencia, con alto riesgo de complicaciones y mortalidad.

-Un campo prometedor, es el uso de células madre mesenquimales obtenidas de la grasa, para el tratamiento de las fístulas perianales en la enfermedad de Crohn. Consiste en que mediante un curetaje quirúrgico, se inyectan dichas células en el trayecto de la fístula. Sus resultados son buenos, con una respuesta cercana al 50%.

En este es un campo en estudio y expansión.

## BIBLIOGRAFIA

- Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, Torsten Kucharzik, Javier P Gisbert, Tim Raine, Michel Adamina, Alessandro Armuzzi, Oliver Bachmann, Palle Bager, Livia Biancone, Bernd Bokemeyer, Peter Bossuyt, Johan Burisch, Paul Collins, Alaa El-Hussuna, Pierre Ellul, Cornelia Frei-Lanter, Federica Furfaro, Christian Gingert, Paolo Gionchetti, Fernando Gomollon, Marien González-Lorenzo, Hannah Gordon, Tibor Hlavaty, Pascal Juillerat, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Eduards Krustins, Theodore Lytras, Christian Maaser, Fernando Magro, John Kenneth Marshall, Pär Myrelid, Gianluca Pellino, Isadora Rosa, Joao Sabino, Edoardo Savarino, Antonino Spinelli, Laurents Stassen, Mathieu Uzzan, Stephan Vavricka, Bram Verstockt, Janindra Warusavitarne, Oded Zmora, Gionata Fiorino, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue 1, January 2020, Pages 4–22, <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjz180>

-Gomollon F, Hinojosa J, Gassull MA.(2020). Enfermedad Inflamatoria Intestinal (4ª Edición). Editorial Ergon.

## AUTORIA

Antonio M Moreno García  
Facultativo Especialista Apto. Digestivo  
Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz.

