TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

CURSO 2022-2023

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

UPDATE ON THE MANAGEMENT OF CROHN´S DISEASE

Autora: Marina Monzú Cobo

Tutora: María José Noriega Borge

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.
Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.
Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.
Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS ***1***

RESUMEN ***2***

ABSTRACT ***2***

INTRODUCCIÓN ***3***

- JUSTIFICACIÓN 3
- OBJETIVOS DEL TRABAJO 4
- METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA 4
- DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS 4

CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE CROHN ***5***

CAPÍTULO 2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ***7***

2.1 FACTORES GENÉTICOS 7

2.2 DEFECTOS INMUNES 8

2.3 OTROS FACTORES PATOGÉNICOS 10

CAPÍTULO 3. ABORDAJE FARMACOLÓGICO ***12***

3.1 GLUCOCORTICOIDES 12

3.2 INMUNOMODULADORES 13

3.3 FÁRMACOS BIOLÓGICOS 13

3.4 ANTIBIÓTICOS 16

3.5 AMINOSALICILATOS 16

CAPÍTULO 4. ABORDAJE QUIRÚRGICO ***17***

4.1 ENFERMEDAD DE CROHN EN EL TRACTO DIGESTIVO ALTO 18

4.2 ENFERMEDAD DE CROHN DE AFECTACIÓN ILEAL E ILEOCOLÓNICA 18

4.3 ENFERMEDAD DE CROHN DE AFECTACIÓN COLÓNICA 19

4.4 ENFERMEDAD DE CROHN CON AFECTACIÓN PERIANAL 20

CAPÍTULO 5. ABORDAJE NUTRICIONAL ***21***

5.1 DIETA 21

5.2 SUPLEMENTOS NUTRICIONALES 22

CONCLUSIONES ***24***

BIBLIOGRAFÍA ***25***

ANEXOS ***30***

- ANEXO 1.Criterios diagnósticos de Leonnard-Jones (12) 30
- ANEXO 2. Índice de Harvey-Bradshaw (1) 31
- ANEXO 3. Crohn´s disease activity index (CDAI) (1) 32

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Anti-TNFα: Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa

ATG16L1: Autofagy 16-like 1

CCR9: Receptor de quimiocinas C-C tipo 9

CCL25: Ligando 25 de quimiocina

CU: Colitis Ulcerosa

DBR: Dieta baja en residuos

DEEC: Dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn

DSV: Dieta semi-vegetariana

EC: Enfermedad de Crohn

EII-NC: Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ESPEN: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

EV: Endovenoso

FODMAP: Oligo-Di y Monosacáridos Fermentables y Polioles

GWAS: Genoma-wide association studies o estudios genéticos de asociación

IM: Intramuscular

IRGM: Trifosfatasa guanosina relacionada con la inmunidad

JAK: Janus Kinasas

LRRK2: Kinasa rica en leucina

MLCK: Myosin light chain kinase o quinasa de la cadena ligera de miosina

NEE: Nutrición enteral exclusiva

NK: Natural Killer

NOD2: Dominio de oligomeración de nucleótidos 2

RIA: Respuesta inmune adaptativa

RII: Respuesta inmune innata

RM: Resonancia magnética

SC: Subcutáneo

SIA: Sistema inmune adaptativo

TAC: Tomografía axial computarizada

TGF-β1: Transforming growth factor β1 o Factor de crecimiento transformante beta 1

Th17: linfocitos T helper del subtipo 17

VO: Vía oral

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una patología crónica de etiología multifactorial, perteneciente al grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales, que afecta a todo el tracto digestivo. Cursa con periodos de actividad y remisión y sus síntomas más comunes son el dolor abdominal y la diarrea.

A pesar de no ser la enfermedad inflamatoria intestinal más prevalente, es la que más necesidades farmacológicas y mayor número de complicaciones e intervenciones quirúrgicas presenta, en comparación con el resto de enfermedades inflamatorias intestinales. Esto implica un elevado coste a nivel sanitario y un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

No existe un tratamiento curativo para la enfermedad, por lo que los tratamientos van dirigidos a controlar la inflamación crónica y a paliar las complicaciones derivadas de la enfermedad. Debido al aumento de su incidencia es de suma importancia estar actualizados y conocer el abordaje farmacológico, quirúrgico y nutricional recomendado para el manejo de estos pacientes.

Palabras clave Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico y tratamiento nutricional

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic multifactorial pathology belonging to the group of inflammatory bowel diseases, that affects the entire digestive tract. It presents with periods of activity and remission, and its most common symptoms are abdominal pain and diarrhea.

Although it is not the most prevalent inflammatory bowel disease, it requires the most pharmacological needs and presents the highest number of complications and surgical interventions compared to other inflammatory bowel diseases. This implies a high cost at the healthcare level and a great impact on the quality of life of patients.

There is no curative treatment for the disease, so treatments are aimed at controlling chronic inflammation and relieving complications arising from the disease. Due to the increasing incidence, it is of paramount importance to stay updated and to know the recommended pharmacological, surgical, and nutritional approach for the management of these patients.

Keywords Inflammatory bowel disease, Crohn´s disease, pharmacologic therapy, surgical therapy and nutritional therapy

INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología digestiva, existe un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan principalmente al intestino, llamadas enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que están presentes en una gran parte de la población. Este grupo de enfermedades está compuesto fundamentalmente por la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) y ambas cursan con periodos de actividad y remisión; la EC puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal produciendo una inflamación transmural y discontinua del mismo y puede manifestarse con múltiples fenotipos (inflamatorio, estenosante o fistulizante) (1,2); a diferencia de la CU, cuya inflamación afecta a la mucosa del colon.

El proceso de inflamación tanto de la EC como de la CU no solo afecta a nivel del tubo digestivo, sino que también tienen afectaciones extraintestinales, siendo las más comunes las observadas en la piel, ojos, hígado, ductos biliares o articulaciones, por lo que se las considera enfermedades sistémicas (1,3,4).

Los cambios del estilo de vida de la población en los países desarrollados y en vías de desarrollo han supuesto un aumento a nivel global de la prevalencia de las EII (5).

La incidencia de la EC está creciendo globalmente, pero con una mayor rapidez en aquellos países con un aumento de su industria, la contaminación del aire y que están adoptando una dieta más occidental. Ejemplos de ello son Brasil, que ha sufrido un aumento de su incidencia anual de un 11,1% desde 1998 a 2012, y Taiwan, cuya incidencia anual aumento un 4% de 1998 a 2008 (6).

En países como Canadá, Estados Unidos, Nueva Zelanda, Dinamarca, Alemania y Reino Unido, la prevalencia de las EII ya supera el 0,3% (4) y, como reveló un estudio predictivo publicado en el 2019 en Canadá, se prevé que la incidencia para el 2025 supere el 0,5% (7).

En España, hasta hace poco no existían estudios que determinasen la incidencia real de las EII en todo el país. La publicación en el 2021 del artículo "*Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological"* supuso un importante avance (4) . En este estudio participaron diversos hospitales de toda España y consistió en un seguimiento, durante un año, de los adultos (mayores de 18 años) diagnosticados en 2017 en España con una EII, ya sea EC, CU o Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada (EII-NC), para ver como evolucionaban. Durante este periodo se diagnosticaron 3611 nuevos casos, lo que supuso una incidencia de 16 casos por cada 100.000 habitantes-año. De estos 16 casos, 7,5 correspondían a EC, 8 correspondían a CU y el 0,5 a EII-NC. Se determinó también que el 53% de los nuevos casos eran hombres y que la media de edad era de 43 años. Durante los 12 meses de seguimiento que se llevó a cabo a estos 3611 casos, el 34% fue tratado con esteroides sistémicos, el 25% con inmunomoduladores, el 15% con tratamiento biológico y el 5,6% se sometió a un proceso quirúrgico relacionado con su EII. Este estudio determinó que el uso de dichos tratamientos fue significativamente mayor en los pacientes diagnosticados con EC que en los diagnosticados con CU y EII-NC. En cuanto a las hospitalizaciones, el 28% de los pacientes requirieron de ingreso hospitalario, siendo de igual manera el número de ingresos en los pacientes con EC mayor comparado con la CU y la EII-NC.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de las EII está aumentando cada vez más, y a pesar de que la EC no es la más prevalente de las EII, es la que más necesidades de tratamiento y más ingresos hospitalarios presenta respecto al resto de EII en España (4). La actualización y el conocimiento del abordaje tanto farmacológico como quirúrgico y nutricional, podría ayudar a reducir el número de ingresos hospitalarios y por consiguiente reducir el coste sanitario directo y mejorar la salud de estos enfermos (8).

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Objetivo general

- Realizar una revisión de la literatura disponible sobre la fisiopatología de la enfermedad de Crohn y su tratamiento.

Objetivos específicos

- Analizar la fisiopatología implicada en la inflamación crónica de la enfermedad de Crohn.
- Describir los tratamientos farmacológicos disponibles y en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.
- Detallar las diferentes variables quirúrgicas para el tratamiento de las diferentes afectaciones y complicaciones de la enfermedad de Crohn.
- Evaluar el papel de la nutrición en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la realización de este trabajo, se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED, GOOGLE ACADÉMICO, SCIELO, DIALNET y COHRANE LIBRARY. La búsqueda se ha realizado en español y en inglés, teniendo principalmente en cuenta las publicaciones de los últimos 10 años, aunque también se han utilizado publicaciones anteriores.

Se utilizaron los operadores booleanos "AND" y "OR" junto a los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings):

- Enfermedad de Crohn / Crohn´s disease
- Enfermedad inflamatoria intestinal / Inflamatory bowel disease
- Fisiopatología / physiopathology
- Terapia / therapy

DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS

Capítulo 1 En este capítulo se aborda la etiología, la clínica, el diagnóstico y la clasificación de los pacientes con enfermedad de Crohn.

Capítulo 2 Este capítulo trata acerca de la relación entre los diversos factores genéticos e inmunes y la influencia de la microbiota, la dieta y el tabaco en el desarrollo de la enfermedad de Crohn.

Capítulo 3 En este apartado se describen las diferentes terapias farmacológicas que se utilizan en el paciente con enfermedad de Crohn.

Capítulo 4 En este capítulo se recogen los diferentes abordajes quirúrgicos que se realizan en el paciente con enfermedad de Crohn.

Capítulo 5 En este último apartado se habla sobre el uso de dietas y suplementos nutricionales en los pacientes con enfermedad de Crohn.

CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn es de etiología multifactorial y compleja. Anteriormente se consideraba de causa idiopática (3), pero tras diversos estudios, se ha descubierto que está relacionada con una alteración en la homeostasis del sistema inmune de la mucosa intestinal en individuos con cierta predisposición genética, que, unida a factores ambientales, la microbiota y una desregularización del sistema inmune hacen que acabe desarrollándose (1,9).

La EC, como se ha mencionado antes, puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, aunque la afectación ileal es la más frecuente (2), por lo que las manifestaciones clínicas de la misma vendrán condicionadas por la localización y también por la extensión, el grado de actividad y el patrón de enfermedad (1). En cuanto a la sintomatología de la EC es de lo más heterogénea, aunque los dos síntomas más comúnmente manifestados son el dolor abdominal y la diarrea crónica, normalmente asociados a una pérdida de peso (2,10). El dolor abdominal suele presentarse como un dolor intermitente o constante en la fosa ilíaca derecha; la diarrea, presenta estrecha relación con la parte del tracto digestivo a la que afecte así, la afectación ileal está relacionada con diarreas abundantes y sin productos patológicos, en cambio, la afectación colónica, suele estar relacionada con diarreas menos abundantes y con restos de sangre y/o mucosidades, y, en algunos casos, con síntomas rectales de proctitis (1,2). Hasta en un tercio de los pacientes se presenta afectación perianal que se manifiesta clínicamente con dolor, descarga perianal y formación de abscesos, provocando en algunos casos incontinencia fecal (2,10).

Los síntomas de afectación sistémica también son frecuentes, sobre todo en el momento del diagnóstico. Estos serían el malestar general, la fiebre, la astenia o la anorexia y la pérdida de peso (1).

Para el diagnóstico de la EC es necesario combinar una serie de criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos, bioquímicos y anatomopatológicos.

En cuanto a los criterios clínicos, se debe constatar la manifestación de los síntomas mencionados en el anterior apartado. Además, se debe indagar acerca de factores de riesgo que tenga la persona para que desarrolle EC, como puede ser el consumo de alcohol o tabaco, antecedentes familiares de EC, toma habitual de fármacos, viajes a zonas endémicas de parásitos o la ingesta de productos en mal estado (7). De igual manera, se debe de tener en cuenta la presencia, con anterioridad, de enfermedades extraintestinales para poder orientar el diagnóstico, prestando especial importancia a aquellas que tengan manifestaciones articulares o lesiones perianales, del mismo modo que debemos tener en cuenta la presencia de enfermedades intestinales que cursen con diarrea (celiaquía, intolerancias alimentarias, hipertiroidismo, etc) (1).

La principal prueba para diagnosticar, medir la gravedad y evolución de la EC es la endoscopia (2), ahora bien, además se cuenta con diversas pruebas radiológicas complementarias a esta que ayudan a su diagnóstico, como la resonancia magnética (RM), la ecografía y la tomografía axial computarizada (TAC) (10).

En la EC, debido a la afectación que produce en el tracto intestinal, es importante evaluar parámetros nutricionales, ya que es frecuente encontrar hipoalbuminemia, déficits vitamínicos (sobre todo de B12), anemia y ferropenia (1,11). Debe realizarse una bioquímica hepática y prestar atención a la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular o la trombocitosis ya que suelen verse elevados. A pesar de ello, dichos parámetros no se correlacionan adecuadamente con el grado de actividad inflamatoria y hasta un tercio de los pacientes pueden presentar cifras normales de los mismos a pesar de padecer la enfermedad. Es por ello, que, en la práctica clínica, cada vez se utilizan más otros marcadores, como la lactoferrina y la calprotectina fecal, métodos muy utilizados en Atención Primaria, que sirven

tanto para realizar un cribado de la EC como para monitorizar la actividad y respuesta al tratamiento; sin embargo, se ha de señalar que no es lo suficientemente específica (1).

Por último, se encuentran los criterios anatomopatológicos, que siguiendo los criterios diagnósticos de Leonnard – Jones (Anexo 1), se dividen en mayores y menores. Los mayores serían la inflamación transmural, los granulomas no caseificantes y los agregados linfoides sin centro germinal; y los menores, la inflamación de carácter discontinuo, la inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, la retención de moco con inflamación mínima y las fisuras (12).

La clasificación de la EC ayuda a agrupar a los pacientes que tienen patrones de comportamiento similares, lo que permite desarrollar un plan de tratamiento específico para cada grupo. Esta clasificación puede basarse en diferentes criterios, la actividad de la enfermedad, la respuesta del paciente al tratamiento o el fenotipo de la enfermedad. Los índices de actividad clínica más utilizados son el Índice de Harvey-Bradshaw (Anexo 2) y el Crohn´s disease activity index (CDAI) (Anexo 3). También se encuentra la clasificación de Montreal (Tabla 2), que se establece según la edad del diagnóstico, la localización y el comportamiento de la EC y que se correlaciona más específicamente con el tipo de abordaje quirúrgico, como se verá más adelante en el capítulo 4 (1).

CAPÍTULO 2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La fisiopatología de la EC no está completamente descrita debido a que es una materia compleja de estudio, ya que influyen e interaccionan entre sí múltiples factores que determinan su causa y patogenia (3,13). Alguna de las causas mejor analizadas son las siguientes:

2.1 FACTORES GENÉTICOS

Uno de los factores que se ha demostrado de gran influencia para el desarrollo de la EC, tras numerosos estudios poblacionales, es el genético. En dichos estudios se observó una alta agregación familiar y una importante concordancia entre gemelos, mayor de un 30,3% en gemelos monocigóticos y de entre un 3,6-7% para gemelos dicigóticos (14,15).

En el año 1996 se publicó el primer estudio en el que se descubrió un locus de susceptibilidad en el cromosoma 16 para la EC denominado IBD1. En el 2001 describieron en esta región diferentes variantes del genoma que aumentaban la susceptibilidad de padecer EC, entre las que destacó el gen llamado NOD2 (dominio de oligomeración de nucleótidos 2), localizado en el brazo largo del cromosoma 16. La NOD2 es una proteína intracelular que se expresa sobre todo en células del sistema inmune innato y que sirve para que estas detecten productos bacterianos, actuando como bactericida ya que funciona como reguladora del factor nuclear kappa B y las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, que conduce a la producción de citoquinas (Factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina-1 β) y péptidos antimicrobianos (16). Las diferentes mutaciones de este gen hacen deficiente la detección de los productos bacterianos y se han asociado al diagnóstico en edad temprana, a la localización ileocecal y al desarrollo de estenosis en la EC (14,15,17).

En el año 2003 se terminó el Proyecto Genoma Humano, con el cuál se logró descodificar las bases de los 23 pares de cromosomas, haciendo posible la identificación de factores genéticos y polimorfismos de nucleótido únicos en grandes poblaciones. A partir de dicho descubrimiento, se comenzaron a realizar estudios genéticos muy completos denominados GWAS (genoma-wide association studies o estudios genéticos de asociación), que permitieron conocer la existencia de un gran número de genes asociados a la EII y poder conocer mejor la naturaleza poligénica y la patogenia de la misma (15). Un metaanálisis publicado en 2010 basado en 6 GWAS que abarcaban más de 6000 casos y más de 15000 controles, logró identificar 30 nuevos locis de susceptibilidad para la EC, de los que destacan los genes SMAD3, ERAP2, IL10, IL2RA, TYK2, FUT2, DNMT3a, DENND1B, BACH2 y TAGAP, estos nuevos locis junto con los descubiertos anteriormente hacían un total de 71 locis distintos con evidencia significativa de que existe una relación con la EC (18).

La autofagia es un proceso fundamental que permite a las células eliminar ciertas proteínas y orgánulos. Se le asocia a la proliferación y diferenciación celular, a la respuesta inmune frente a patógenos y a la producción de energía para la supervivencia celular en condiciones adversas (deprivación de nutrientes o de factores de crecimiento y estrés citoplasmático). La autofagia es importante para mantener la homeostasis de las células T y establecer la tolerancia de la barrera de la mucosa intestinal. Respecto a los genes que regulan la autofagia en los pacientes con EC, encontramos el gen que codifica para la proteína ATG16L1 (Autofagy 16-like 1), sintetizada en las células de Paneth del intestino delgado, encargadas de liberar péptidos antimicrobianos (15,19). La sobreexpresión de este gen, altera la respuesta de estas células frente a patógenos, produce una respuesta exagerada frente agresiones y un aumento de la susceptibilidad hacia las lesiones en el íleon (20). Debido a este motivo, se asocia un vínculo funcional entre NOD2 y ATG161L, ambas proteínas implicadas en la autofagia y codificadas por genes que multiplican el riesgo de padecer EC.

Gracias a los GWAS, se han identificado también otros genes que codifican para proteínas relacionadas con la autofagia y que están relacionados con la EC, como son la IRGM (trifosfatasa guanosina relacionada con la inmunidad) y la LRRK2 (kinasa rica en leucina)(15). Se ha demostrado que la autofagia alterada afecta la respuesta frente a patógenos externos como la *Salmonella tiphimurium* (3).

En alguno de los estudios GWAS se ha observado una vinculación fuerte entre los genes implicados en la vía de la IL23, relacionada con los Th17 (linfocitos T helper del subtipo 17) y la aparición de la EC. Entre estos, se encuentra el receptor de IL23, IL12B, JAK2, Tyk2 y STAT31. La mutación más relacionada con la EC después de la NOD fue la que codifica el cambio de Arg381Gln en el gen IL23 (interleucina 23), ubicado en el cromosoma 1p31, también relacionada con la psoriasis y la espondilitis anquilosante (15).

Todas estas variables genéticas relacionadas con la EC ponen en evidencia la complejidad y heterogeneidad de esta. La EC es una enfermedad poligénica en la que intervienen factores epigenéticos, que a la vez regulan los genes (15). A pesar de toda la información de la que se dispone actualmente, existen aún múltiples factores genéticos relacionados con la EC que se desconocen. Asimismo, se debe considerar que el factor genético explica menos del 30% de la susceptibilidad, por lo que se deben tener en cuenta otros factores (14).

2.2 DEFECTOS INMUNES

Uno de los principales elementos relacionados con la aparición de la EC es una función alterada del sistema inmune de la mucosa intestinal. Se han logrado identificar defectos tanto en la respuesta inmune innata (RII) como en la respuesta inmune adaptativa (RIA) (3).

2.2.1 Sistema inmune innato

El sistema inmune innato (SII) es nuestra primera línea de defensa frente a microorganismos y actúa de manera rápida e innespecífica. Está compuesto por células epiteliales que forman las barreras epiteliales, células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células Natural Killer (NK), sistema del Complemento, citoquinas y receptores tipo Toll que responden de forma conjunta frente a antígenos tóxicos y/o patológicos (3,21)

Los pacientes con EII tienen una permeabilidad intestinal mayor que los individuos sanos, esto se ha relacionado con la existencia de alteraciones estructurales en las proteínas de las uniones estrechas de las células epiteliales de la barrera intestinal, en sobremanera debido a la reducción en la expresión de claudina y ocludina, y debido a la reducción de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (myosin light chain kinase, MLCK), que regulan los cambios rápidos en la permeabilidad a través del citoesqueleto. Debido a la disminución o, incluso, ausencia de estas proteínas, se produce un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias, incluidas la IL-1β (interleucina 1-beta), TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa) e IFN-γ (interferón gamma) secretadas por las células inmunes, que tiene como consecuencia un aumento de la gravedad de la enfermedad (22).

2.2.2 Sistema inmune adaptativo

La inmunidad celular es la mediada por los linfocitos T. Existen dos tipos de linfocitos T, los linfocitos T CD8+ que se encargan de eliminar células infectadas y células tumorales y los linfocitos T CD4+ o T helper que se encargan de sintetizar y secretar citoquinas. Estas ayudan a los macrófagos a eliminar los microorganismos y estimulan al linfocito B a producir anticuerpos y a diferenciarse (21). Los linfocitos T CD4+ se distribuyen en la lámina propia y los folículos linfoides del intestino delgado y grueso y se subdividen en células T efectoras (Th1, Th2, Th17, Th25) y células T reguladoras (16,22). Para mantener la homeostasis inmune

intestinal deben ajustarse y regularse continuamente las células T efectoras, ya que una expansión y aumento de la actividad de estas frente a las células T reguladoras pueden desembocar en inflamación. (16)

En el ambiente intestinal de los pacientes con EII se encuentran unos niveles altos de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-23…), que, junto a las células presentadoras de antígenos. producen una expansión de las células Th17. Las células Th17 secretan IL17, la cual tiene efectos proinflamatorios tisulares induciendo a las células epiteliales y a las células del estroma a producir un mayor número de citoquinas proinflamatorias, promueve el reclutamiento de los neutrófilos y acelera la inflamación local (16,21,23)

2.2.3 Migración leucocitaria

Los linfocitos T son una parte crucial en el sistema inmune intestinal y su número está controlado mediante un balance entre la proliferación y la apoptosis; así como por el reclutamiento de linfocitos T del torrente sanguíneo (13). El proceso de migración leucocitaria, o homing leucocitario, es un proceso complejo y crucial de la respuesta inflamatoria por el cual los leucocitos se ven atraídos y migran desde el endotelio vascular hasta los tejidos inflamados, en las EII existe una alteración de dicho proceso (3,23).

El primer paso de la migración leucocitaria es el contacto (tethering) con el endotelio vascular. El siguiente paso es el rodamiento (rolling) leucocitario sobre el endotelio activado, donde se hacen más lentos gracias al contacto con las moléculas de adhesión y sus ligandos. Tras el rodamiento, los leucocitos se detienen y se adhieren fuertemente al endotelio hasta que finalmente migran al tejido afectado en presencia de un estímulo quimiotáctico adecuado (3,23,24).

Las selectinas son glucoproteínas transmembranas de tipo I que median en el rodamiento leucocitario. La selectina L es la que expresan los leucocitos, mientras que las selectinas P y E se expresan en las células endoteliales, durante el proceso de inflamación estas se encuentran sobre-expresadas (3,23,24).

Las integrinas son proteínas heterodiméricas expresadas en la superficie leucocitaria, que controlan las interacciones intercelulares y célula-matriz extracelular durante la recirculación e inflamación, y se unen a su ligando en la superficie del endotelio estimulados por el TNF-α y la IL-1. Constituyen una familia de 24 receptores heterodiméricos compuestos cada uno por una subunidad α y otra β. Su especificidad dependerá de estas subunidades. Las subunidades β1, β2 y β7 se asocian a adhesión leucocitaria (3,13,16,23). En el intestino el heterodímero que actúa en el proceso de migración leucocitaria es el α4-β7.

Los linfocitos T ruedan por la superficie de las vénulas del endotelio alto intestinal mediante la interacción de baja afinidad de la integrina α4-β7 con la molécula de adhesión celular mucosa vascular-1 (MadCAM-1). La activación de CCR9 (receptor de quimiocinas C-C tipo 9) por su ligando, el CCL25 (ligando 25 de quimiocina) también es necesaria. Estos procesos dan lugar a una firme adhesión de la célula a la pared endotelial y a una migración de las células hacia la lámina propia, que puede ser transcelular o paracelular. (3,13,23)

2.3 OTROS FACTORES PATOGÉNICOS

Además de las influencias genéticas e inmunitarias, ha quedado últimamente en evidencia la importancia del medio ambiente en el desarrollo de las EII (25).

En los países en vías de desarrollo, anteriormente la incidencia de las EII era baja, pero a medida que estos se industrializaban, la incidencia aumentaba, por lo que es deducible que los factores ambientales juegan un papel importante (25).

2.3.1 La microbiota

Los GWAS que se han hecho a lo largo de los años sugieren que la composición y función de la microbiota intestinal es un factor importante en la patogenia de la EII. El mantenimiento de la homeostasis y la pérdida de tolerancia a la microbiota comensal juegan un rol importante en la patogenia de la enfermedad (3).

La microbiota intestinal se adquiere al nacer, pero esta cambia durante el primer año de vida. En los adultos, esta puede permanecer estable a lo largo del tiempo o sufrir fluctuaciones como respuesta a estímulos ambientales y a enfermedad. La relación de la microbiota con su huésped puede ser mutuamente beneficiosa, participando en el sistema inmune de la mucosa intestinal ofreciendo resistencia a la colonización (por ejemplo del *Clostridium difficile*), o perjudicial, produciendo inflamación intestinal (3,16).

La mayor densidad de bacterias se encuentra en el colon, que es en torno a 1012 células/gramo de contenido luminal. Las 4 principales familias de bacterias que componen esta microbiota son Bacteroidetes, Firmicutes, y en menor medida, Proteobacteria y Actinobacteria (3).

En la microbiota gastrointestinal de pacientes con EII se encontró un menor número de bacterias de las familias Bacteroidetes y Firmicutes y un aumento de la Gammaproteobacteria. También se descubrió que el número total de especies está disminuido en la EII activa (3,26).

2.3.2 La dieta

La dieta tiene un rol muy importante a la hora de preservar la homeostasis de la microbiota intestinal, pudiendo afectar a su composición y función, a la barrera intestinal y a la propia inmunidad del huésped (Tabla 1). Gracias a la mejora del conocimiento acerca de la microbiota y la relación que existe con la EII ha revelado el impacto de la dieta en la composición y funcionalidad de la misma. (27)

El aumento de las especies bacterianas invasivas en el intestino (*Escherichia coli, Ruminococcus gnavas, Ruminococcus torques,* etc) unido a una disminución de las bacterias protectoras (*Clostridium cluster IV, XIVa, XVII,Faecalibacterium prausnitzii*) provocaría una respuesta inmune celular inadecuada, aumentando la permeabilidad de la mucosa intestinal y disminuyendo la tolerancia inmunológica, desencadenando así la disbiosis y contribuyendo al desarrollo de EII (28,29).

Múltiples estudios han encontrado posibles patrones alimentarios que aumentan el riesgo de padecer alguna EII. Las personas con mayor riesgo serían aquellas que ingieren grandes cantidades de carnes rojas y grasas (ácidos grasos poliinsaturados omega 6), como pueden ser aquellos que siguen una dieta occidental, y las de menor riesgo aquellas que consumen gran cantidad de fibra, frutas y vegetales (27).

Tabla 1. Posible rol de los componentes dietarios en la incidencia de la EC (29).	
COMPONENTE DE LA DIETA	POSIBLE EFECTO EN LA INCIDENCIA DE LA EC
FIBRA	Efecto *protector*, sobre todo la fibra soluble, sobre el desarrollo de EC.
PROTEÍNAS	El consumo elevado, sobre todo proteína de origen animal (carne y pescado), supone un *factor de riesgo*. El consumo de huevos y lácteos no asoció a un mayor riesgo.
ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS	Omega-6 : *aumenta el riesgo* de desarrollar EC Omega-3 : *disminuye el riesgo* de desarrollar EC.

2.3.3 El tabaco

El tabaquismo es considerado uno de los factores con más importancia en el curso de la EII. Se ha encontrado evidencia acerca de la asociación entre fumar y padecer EC (30).

El tabaco altera la composición de la microbiota intestinal (31), asociado al mismo se ha identificado un aumento de los *Phyllum Proteobacteria*, los *Bacteroidetes*, así como del *Clostridium* y la *Prevotella*. Por otra parte, los *Phyllum Actinobacteria*, los *Firmicutes*, las *Bifidobacterias* y los *Lactococcos* disminuyeron (3).

Asimismo el tabaco afecta también al SII, como reveló un estudio, este aumentaba la autofagia de los enterocitos como respuesta al daño oxidativo relacionado con el tabaco (3).

CAPÍTULO 3. ABORDAJE FARMACOLÓGICO

La EC cursa con periodos de actividad y de remisión, el abordaje terapéutico clásico de la EC consistía en el tratamiento de estos brotes con altas dosis de glucocorticoides, hasta finalmente lograr controlar los síntomas y producir una remisión clínica. A medida que se iban produciendo los brotes iban apareciendo las complicaciones, que en muchas ocasiones precisaban de tratamiento quirúrgico. Por tanto, se trataban los síntomas y las complicaciones a posteriori, cuando ya habían aparecido. Más adelante, se trató de prevenir la aparición de los síntomas y las complicaciones, reduciendo así las dosis y el uso de los glucocorticoides (32).

El objetivo terapéutico actual consiste en alcanzar una remisión clínica (ausencia de síntomas) y una remisión biológica, reflejada en la normalización de los resultados analíticos, una imagen endoscópica que muestre regeneración de la mucosa, mejora en la calidad de vida del paciente y reducción de las necesidades de tratamiento hospitalario e incapacidad laboral (32,33).

El tratamiento se realiza en dos fases, una primera fase de inducción en la que el objetivo es disminuir rápidamente la inflamación y producir una remisión clínica, y, una segunda fase de mantenimiento, en la que el objetivo es lograr prevenir los brotes de la enfermedad y que se produzca remisión de la misma (6). En cuanto a los fármacos utilizados para alcanzar dicho propósito, encontramos cinco grupos principales: glucocorticoides, inmunomoduladores, aminosalicilatos, anticuerpos monoclonales y antibióticos (1). A continuación se describen sus principales características:

3.1 GLUCOCORTICOIDES

Son los fármacos de elección en la fase de inducción. Se emplean durante las primeras semanas o meses, a altas dosis, para controlar los síntomas y lograr la remisión clínica (6).

El tipo de glucocorticoides que se utilice irá en función de la gravedad, localización del brote y de la eficacia que tenga para reducir la inflamación en el individuo.

3.1.1 Budesonida

Es el fármaco de elección para el tratamiento de un brote leve-moderado en la localización ileocecal de la EC; sin embargo, no se ha visto un beneficio significativo en la afectación colónica.

Se administra por vía oral (VO) a una dosis de 9mg/día durante unas 8 semanas, ya que a esta dosis demostró una eficacia similar al tratamiento con corticoides sistémicos (34) .

Su principal acción antiinflamatoria la desarrolla a nivel local, esto es debido al importante primer paso hepático que sufre, que reduce su absorción a nivel sistémico (1,6). Debido a esto, la budesonida tiene menos efectos secundarios que otros glucocorticoides que actúan a nivel sistémico (34).

3.1.2 Glucocorticoides sistémicos

Son los fármacos utilizados para los brotes leves-moderados de afectación ileocecal en los que la budesonida no es eficaz, o brotes graves que afecten a cualquier parte del tracto digestivo (1).

Dentro de los glucocorticoides sistémicos el más utilizado es la prednisona, que suele administrarse en dosis de 1mg/Kg/día. Entre la 8ª y la 12ª semana de tratamiento, debe producirse una reducción de la dosis de forma gradual, ya que una disminución rápida se asocia a un aumento de la probabilidad de recidiva. Debe tenerse también presente en esta reducción, la gravedad y respuesta al tratamiento (9).

Para aquellos casos más graves, o en los que los corticoides por VO no producen la respuesta esperada, se indicaría la administración de dichos corticoides por vía endovenosa (EV), por lo que sería necesario el ingreso hospitalario para su administración (1).

Aunque los glucocorticoides sean de gran ayuda para la inducción, no son eficaces para la remisión. Además, presentan numerosos efectos secundarios de gran importancia, por lo que no se recomienda tomar por largos periodos de tiempo. Algunos efectos adversos causados por los glucocorticoides son la aparición de acné, síndrome metabólico, alteraciones del estado de ánimo y del sueño, dispepsia e intolerancia a la glucosa (1).

3.2 INMUNOMODULADORES

Los inmunomoduladores, como el metotrexato o las tiopurinas, debido a su lento efecto de acción, se utilizan, principalmente, como tratamiento adyuvante de los glucocorticoides y de los fármacos biológicos para la terapia de mantenimiento, aunque igualmente pueden utilizarse como único tratamiento. También están indicados en los casos en los que el paciente presente corticodependencia, ya que permiten retirar los glucocorticoides y mantener la remisión en el 50% de los casos (34).

3.2.1 Metotrexato

El metotrexato se ha demostrado eficaz para el mantenimiento de la remisión, a dosis de 15mg/semana, administrado de forma intramuscular (IM), en aquellos pacientes refractarios a las tiopurinas, o en los que se consiguió la remisión con este mismo fármaco (1). Los efectos adversos que suelen aparecer más comúnmente son las náuseas y vómitos, síntomas de resfriado, dolor abdominal, cefalea, dolor articular o artralgia y fatiga (35).

3.2.2 Tiopurinas

Las tiopurinas han demostrado en diferentes estudios su efectividad a la hora de mantener la remisión en la EC (36). Dentro de las tiopurinas, se encontra la azatioprina, que a dosis de 2-2,5mg/Kg/día VO, es el fármaco de elección una vez alcanzada la remisión en un primer brote con corticoides sistémicos. En los casos en los que el paciente sea intolerante a la azatioprina, se suele utilizar la mercaptopurina a dosis de 1-1,5 mg/kg/día (1). A pesar de sus beneficios, el uso de tiopurinas debe realizarse con prudencia, ya que en menores de 35 años o pacientes de edad avanzada se ha observado un aumento del riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma y displasia cervical (37).

3.3 FÁRMACOS BIOLÓGICOS

La terapia biológica está principalmente indicada para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes refractarios al tratamiento convencional con glucocorticoides y/o inmunomoduladores (38).

El primer fármaco biológico que se comercializó y utilizó para el tratamiento de la EC fue el Infliximab, un inhibidor del TNFα. A partir de ahí, fueron desarrollándose e implantándose nuevos fármacos anti-TNFα, fármacos inhibidores de la IL12/23 e inhibidores de la integrina α4-β7 (39).

La elección de la terapia biológica irá en función de la localización y gravedad de la enfermedad, preferencias del paciente, disponibilidad del fármaco, accesibilidad y coste, siendo éste último uno de los inconvenientes de este tratamiento, ya que actualmente es muy elevado (6,38).

3.3.1 Inhibidor factor de necrosis tumoral alfa

Los fármacos anti-TNFα están indicados para las fases de inducción y mantenimiento, así como para el tratamiento de la enfermedad perianal (1).

Estos fármacos tienen una potente y rápida acción antiinflamatoria; es por ello que, actualmente, se consideran como primera línea de tratamiento biológico (38).

Pueden administrarse como monoterapia o en combinación con otros fármacos. Una de las combinaciones posibles es con corticoides sistémicos EV, para el tratamiento del brote grave de EC de afectación colónica (1); o junto a las tiopurinas, para el tratamiento del brote moderado-grave, ya que unidas a estas, ha demostrado una mayor eficacia que por separado y una reducción de la inmunogenicidad de la terapia biológica (6).

Los principales fármacos anti-TNFα son el Infliximab, Adalimumab y el Certolizumab pegol (38).

- El ***Infliximab*** es un anticuerpo monoclonal quimérico que se administra de forma EV por profesionales sanitarios y es el más utilizado. En la fase de inducción se administra una dosis de 5mg/Kg a las 0, 2 y 6 semanas y a continuación, durante la fase de mantenimiento, su administración se espacia cada 8 semanas (38). Puede presentar efectos adversos graves como reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada, riesgo aumentado de linfomas, reactivación de tuberculosis latente, o insuficiencia cardíaca (40).
- El ***Adalimumab*** es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de tipo IgG1 que se administra de forma subcutánea (SC). La primera dosis de inducción será de 160mg, a las 2 semanas se administrará una dosis de 80mg y luego pasará a administrarse 40mg cada dos semanas. Está normalmente indicado cuando el infliximab no ha sido efectivo. Las reacciones adversas más frecuentes suelen ser de carácter leve, infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior y reacción del punto de inyección (38,40)
- El ***Certolizumab pegol*** es un fragmento de unión a antígeno (Fab´) (conjugado con polietilenglicol) de un anticuerpo frente al TNFα que se administra de forma SC por el propio paciente (41). La primera dosis de 400mg se administrará en la semana 0,2 y 4 y luego pasará a administrarse la misma dosis cada 4 semanas. Es el tratamiento menos utilizado de los tres (38).

Uno de los principales problemas de estos fármacos es el aumento de las infecciones oportunistas así como el aumento del riesgo de melanoma y linfoma (cuando se administra junto a las tiopurinas) (1).

Por último, otro de los problemas que presentan es que aproximadamente un tercio de los pacientes que comienzan con el tratamiento no responden al mismo, y otra parte importante sufre una pérdida de eficacia o intolerancia a los mismos (42).

3.3.2 Inhibidor IL12/IL23

Los principales fármacos anti-IL12/23 son el ustekinumab y el briakinumab. Ambos anticuerpos monoclonales están dirigidos a la subunidad p40 estándar de las citoquinas interleucina-12 e interleucina-23, implicadas como ya se mencionó antes, en la patogenia de la enfermedad (43).

Están indicados en caso de fracaso del tratamiento convencional o anti-TNFα y/o aparición de efectos adversos para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la EC (39,43).

El más utilizado es el ustekinumab, que en la fase de inducción se administran aproximadamente unos 6mg/kg por vía EV y más adelante, para el mantenimiento, se administra 90mg por vía SC cada 8-12 semanas (44). No posee grandes efectos secundarios (39).

3.3.3 Inhibidor integrina α4-β7

El principal fármaco inhibidor de la integrina α4-β7 es el vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a esta integrina e inhibe así la unión a la MAdCAM-1 (42).

Este fármaco está indicado para el tratamiento de la EC moderada-grave en los casos en los que haya habido una respuesta inadecuada, pérdida de esta o intolerancia al tratamiento convencional o al anti-TNFα (42).

La dosis de inducción recomendada es de 300mg EV, en las semanas 0, 2 y 6, y a continuación como mantenimiento cada 8 semanas a misma dosis. Si en la semana 14 no se han evidenciado sus beneficios no se recomendaría continuar con esta terapia (42).

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encontraría la nasofaringitis, cefalea o artralgia (42).

3.3.4 Nuevas terapias biológicas

Existe un porcentaje de pacientes con EC, en los que, con las terapias actuales, no responden adecuadamente o pierden respuesta al tratamiento, o bien aparecen efectos secundarios que hacen necesario cambiar de fármaco; es por ello por lo que se sigue investigando nuevos fármacos dirigidos a las diversas vías inflamatorias y nuevas combinaciones de fármacos (45,46).

Se ha comenzado a implementar una terapia biológica dual, en la cual, se administraría dos anticuerpos dirigidos a vías inflamatorias distintas. En los estudios se obtuvieron buenos resultados por lo que podría ser una buena alternativa a utilizar (45).

Existen múltiples fármacos en investigación para tratar las EII, los más relevantes para la EC son: (46)

- ***Inibidores de la Janus Kinasa (JAK):*** las Janus Kinasas están implicadas en la transducción de la señal para la activación de la transcripción y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL -9, IL-12, IL-23…). Los fármacos en fase de estudio que inhiben la JAK son Fagotinib, Upadacitinib, TD-1473 y el Inhibidor TYK2
- ***Inhibidores de IL23:*** se cree que el inhibir selectivamente la IL-23, en vez de ambas IL-12 e IL-23 como hace el Ustekinumab, reduce el riesgo de malignidad y disminuye la severidad de la infección. Los inhibidores de la IL23 en fase de estudio para el tratamiento de la EC son Risanzukimab, Brazikumab y Mirikizumab.
- ***Inhibidor de IL-6:*** La IL-6 tiene múltiples efectos proinflamatorios, por eso se está estudiando el efecto del PF-04236921, anticuerpo monoclonal contra esa IL-6, en la EC.
- ***Inhibidores de la adhesión leucocitaria***: Existen múltiples fármacos, que tienen como diana, moléculas que intervienen en la adhesión leucocitaria. El Etrolizumab, que inhibe la integrina α4-β7 y αEβ7, el Abrilumab, que inhibe la integrina α4-β7 y previene su interacción con MAdCAM-1 y PF-00547659 que inhibe MAdCAM-1.
- ***Moduladores de los receptores de fosfatos y esfingosina 1:*** La esfingosina-1-fosfato es un esfingolípido relacionado con el control de la salida de los linfocitos de los órganos linfoides. Para dicha función se encuentra el Ozanimod, Etrasimod, Amiselimod.

3.4 ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos, como la ciprofloxacina, el metronidazol, la claritromicina, la rifaximina y el cotrimoxazol, han sido utilizados comúnmente para el tratamiento de la EC, ya que se creía que el proceso inflamatorio era desencadenado por un sobrecrecimiento bacteriano. En la práctica actual no se recomienda el uso de los mismos para la inducción o mantenimiento de la remisión clínica ya que no existe una evidencia clara que demuestre su beneficio (47).

A pesar de eso, sigue indicado su uso para el tratamiento de complicaciones, ya sea sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad perianal o complicaciones sépticas (1).

3.5 AMINOSALICILATOS

Los aminosalicilatos son una familia de fármacos que tienen en común el principio activo del ácido 5-aminosalicilico. Pese a ser de gran utilidad para el tratamiento de la CU, su uso para la EC activa no se recomienda de forma general. En diversos estudios en los que comparaban el uso de aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina…) frente a placebos y glucocorticoides, se demostró que estos no son eficaces para la inducción de la remisión en comparación a los glucocorticoides. El único fármaco de esta familia que demostró un ligero beneficio para el tratamiento de la EC activa leve-moderada frente al uso de placebo fue la sulfasalazina (48).

CAPÍTULO 4. ABORDAJE QUIRÚRGICO

La terapia farmacológica, normalmente, es el tratamiento de primera línea para la EC. El tratamiento quirúrgico, por el contrario, se consideraba como última opción, cuando el resto de tratamientos habían fracasado, o para tratar las complicaciones que iban surgiendo. En las últimas décadas esto ha ido cambiando, ya que se ha visto que un abordaje quirúrgico temprano, en algunas variantes de la EC, podría ser beneficioso, sobre todo ahora que las técnicas quirúrgicas son mínimamente invasivas (49).

En la actualidad, tres de cada cuatro pacientes con EC se someterán, al menos una vez en la vida, a una operación quirúrgica. Presentan un mayor riesgo de intervención, aquellos en los que encuentre afectado el intestino delgado, presenten fístulas perianales o hayan sido diagnosticados entre los 45 y los 59 años (50).

Antes de realizar una intervención quirúrgica, se recomienda hacer una evaluación nutricional para poder alcanzar una optimización nutricional, ya sea con nutrición enteral o parenteral, y así lograr reducir las complicaciones en el postoperatorio (51). En cuanto al tratamiento farmacológico antes de la operación, se ha visto que al disminuir la dosis de los corticoesteroides, se reduce el riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Respecto al tratamiento con fármacos biológicos, la evidencia sugiere que el mantenimiento del tratamiento en el periodo prequirúrgico no incrementa el riesgo de complicaciones postquirúrgicas (49).

A la hora de elegir el tratamiento quirúrgico adecuado, se ha de tener en cuenta algunos factores, como los que se recogen en la clasificación de Montreal (Tabla 2) (50).

Tabla 2. Clasificación de Montreal (1)

A. EDAD AL DIAGNÓSTICO (*Age*)	A1 : <16 años A2 : 17-40 años A3 : >40 años
B. LOCALIZACIÓN (*Location*)	L1 : Íleon L2 : Colon L3 : Ileocolónica L4 : Tubo digestivo alto
C. COMPORTAMIENTO (*Behaviour*)	B1 : No estenosante ni fistulizante B2 : Estenosante B3 : Fistulizante P : Se añade si hay enfermedad perianal

Siguiendo los criterios de localización y comportamiento, se pueden discutir los siguientes tipos de tratamiento:

4.1 ENFERMEDAD DE CROHN EN EL TRACTO DIGESTIVO ALTO

La EC en el tracto digestivo alto puede afectar al esófago, estómago, duodeno y yeyuno. Puede manifestarse en forma de estenosis, erosiones, ulceraciones y fístulas. La aparición de EC en la zona digestiva alta es indicativa de futuras complicaciones y recurrencia (52) .

La afectación del esófago tiene una incidencia del 6,5% en pacientes pediátricos y de entre un 0,3-1,8% en adultos, aun así, se cree que está infradiagnosticado, debido al infrecuente uso de la endoscopia del aparato digestivo alto en pacientes asintomáticos. Asociada a esta presentación de la EC, pueden presentarse manifestaciones extraintestinales como el pioderma gangrenoso, la espondiloartropatía y la uveítis (50).

Las zonas del esófago más comúnmente afectadas son la zona medial y distal, en forma de erosiones, ulceraciones o estenosis. El tratamiento quirúrgico está rara vez indicado. Normalmente la dilatación endoscópica de la estenosis es suficiente, aun así, en alguna ocasión se lleva a cabo una resección segmentaria del esófago (52).

La afectación gastroduodenal es también bastante infrecuente, con una incidencia de entre el 0,5-4% en los pacientes con EC. Todavía no existe un consenso a la hora de tratar la EC en esta localización. La cirugía debe considerarse en aquellos pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o con complicaciones y está indicada en aquellos pacientes que presenten hemorragia masiva o persistente y obstrucción de la salida gástrica o del duodeno (53).

La estricturoplastia es la intervención más usada para las estenosis de menos de 10 cm y consiste en una plastia de aumento a nivel de la estenosis y cuya principal ventaja es la preservación del intestino. La estricturoplastia más frecuente es la de tipo Heineke-Mikulicz (54).

Las estenosis del antro y píloro del estómago o del duodeno suelen resolverse con un bypass gástrico en Y de Roux y la formación de una gastroyeyunostomía (50).

4.2 ENFERMEDAD DE CROHN DE AFECTACIÓN ILEAL E ILEOCOLÓNICA

Las guías de práctica clínica coinciden en la importancia de la cirugía en la enfermedad ileocolónica compleja, ya que esta suele cursar con abscesos, obstrucción o incluso sepsis (53).

El tratamiento de la EC de afectación ileal o ileocolónica vendrá determinado por cómo se manifiesten las complicaciones:

4.2.1 Estenosis ileal predominantemente inflamatoria

Las estenosis inflamatorias pueden ser tratadas farmacológicamente o con cirugía. Normalmente se comenzaban a tratar con medicamentos y se dejaba la cirugía como última opción. Este enfoque ha cambiado debido a los resultados del estudio LIR!C, donde a pacientes con ileitis terminal, causada por EC, sin complicaciones que no respondían al tratamiento convencional con corticoides, se sometieron a tratamiento con anti-TNF o a una resección ileocolónica laparoscópica (55).

Al año de la intervención, la calidad de los pacientes operados fue igual de buena que los tratados con la terapia biológica y los costes fueron significativamente menores con la cirugía (56).

A los cinco años, ninguno de los pacientes sometidos a cirugía se volvió a someter a una resección y solo un cuarto precisó de tratamiento biológico (56).

4.2.2 Estenosis ileal predominantemente fibrótica

Si la estenosis es predominantemente fibrótica, el tratamiento farmacológico es poco probable que beneficie al paciente. En estos casos, la cirugía se indicaría si existe una dilatación pre-estenótica o síntomas de obstrucción intestinal. También estaría indicada cuando la dilatación endoscópica con balón o el tratamiento médico ha fracasado, o no se ha obtenido los resultados esperados (50).

En estos casos, el procedimiento más utilizado es la estricturoplastia. El tipo se intervención vendrá determinado por la longitud de la estenosis y si fuera necesario, podría combinarse con la resección segmental. En aquellos casos en los que no sea factible la estricturoplastia o esté contraindicada (sangrado activo, enfermedad fistulizante, carcinoma o flemón en la pared intestinal), se realizará una resección de la zona afectada, intentando preservar siempre la mayor longitud de intestino (50,54).

4.2.3 Ileítis terminal con fistulización

Las fístulas entero-entéricas, entero-cutáneas, entero-sigmoideas, entero-colónicas o entero-vesicales se manifiestan en el 30% de los pacientes. La intervención quirúrgica, en estos casos, estaría indicada cuando el paciente presenta síntomas de esta (infecciones del tracto urinario de repetición, secreción vaginal, síntomas de obstrucción…), mientras se mantengan asintomáticos no se procederá a intervenir.

Normalmente las fístulas entero-entéricas son asintomáticas y solo son tratadas cuando coexiste con una estenosis sintomática (57).

La cirugía de resección debe centrarse en el órgano afectado, preservándolo y cerrando su abertura y extirpando solo la parte del intestino fistulizado (50).

Las principales complicaciones derivadas de la resección segmentaria incluye el riesgo de sepsis o la fístula anastomótica (54).

4.2.4 Ileítis perforante con un absceso o colección intraabdominal

La perforación en el intestino en pacientes con EC puede manifestarse a través de abscesos intra-abdominales. En función del tamaño del absceso, podrá ser tratados con antibióticos o necesitará un drenaje percutáneo combinado con tratamiento farmacológico y, cuando se precise, se realizará una resección diferida en vez de instantánea, ya que se asocia con mejores resultados postoperatorios (50).

4.3 ENFERMEDAD DE CROHN DE AFECTACIÓN COLÓNICA

La EC de afectación colónica presenta diferentes abordajes quirúrgicos que dependerán de la localización de la enfermedad, severidad y urgencia.

4.3.1 Colectomía subtotal o total de emergencia

La colitis aguda refractaria y la inminente, o presente, perforación son razones por las que se realiza la colectomía de emergencia. En casos graves o fulminantes de enfermedad de Crohn (megacolon tóxico, perforación o hemorragia severa), la cirugía de emergencia consiste principalmente en una colectomía, subtotal o total, con construcción de una ileostomía terminal y cierre de Hartmann del recto intraperitonealmente (57).

El momento de realización de la cirugía debe evaluarse cuidadosamente, ya que el tratamiento conservador y farmacológico puede salvar parte del colon, pero también puede retrasar la cirugía, aumentando el riesgo de complicaciones (57).

La cirugía de emergencia está asociada con una morbimortalidad alta, incluyendo infección o dehiscencia de la herida, abscesos intraabdominales, obstrucción intestinal, complicaciones relacionadas con la ileostomía y hemorragia (57).

4.3.2 Colectomía subtotal o total o resección segmental de elección

La principal indicación para la colectomía electiva es la EC de afectación colónica refractaria al tratamiento farmacológico. Los pacientes que presentan una afectación macroscópica multisegmentaria, pueden someterse indistintamente a una resección segmentaria o a una colectomía subtotal, ya que son igualmente efectivas en términos de recurrencia, complicaciones postoperatorias y tasas de estomas permanentes. Aun así, la resección segmentaria es superior a la colectomía subtotal en cuanto términos funcionales, ya que dan lugar a heces menos blandas y mejor función anorectal (58).
Cuando todo el colon está afectado, una proctocolectomía seguida de una anastomosis íleo-anal es una posibilidad en los casos en los que no haya enfermedad perianal o síndrome del intestino corto. Por desgracia, este escenario solo aparece en un grupo muy restringido de pacientes.
El resto de pacientes con afectación total del colon, suelen someterse, en su mayoría, a una colectomía subtotal o una proctocolectomía con ileostomía definitiva, aunque esta última se retrasará lo máximo posible. Antes de someterse a esa intervención, existen otras opciones como la creación de una ileostomía temporal o una resección extensa (50,54).

4.3.3 Proctocolectomía o proctectomía

El tratamiento para la proctocolitis o la proctitis normalmente requiere de una proctocolectomía o proctectomía, mediante un abordaje transanal mínimamente invasivo, laparoscópico o mediante una laparotomía (50).

4.4 ENFERMEDAD DE CROHN CON AFECTACIÓN PERIANAL

La afectación perianal está presente en, aproximadamente, un tercio de los pacientes con EC al momento del diagnóstico. La probabilidad de sufrir enfermedad perianal sube hasta un 42% a los 20 años del diagnóstico (59).

Su aparición se relaciona con un aumento de la morbilidad y una disminución de la calidad de vida del paciente. Las fístulas perianales son las más comunes, pero también pueden aparecer úlceras, estenosis, hemorroides, acrocordones y fisuras (50)

El tratamiento dependerá del impacto que tengan las complicaciones y del tipo de complicación. Las hemorroides, acrocordones y fisuras normalmente tienen un tratamiento conservador, en cambio las fístulas anales requieren un tratamiento médico y/o quirúrgico (50).

En caso de proctitis, el tratamiento será el drenaje de la colección con la implantación de un setón. En ausencia de proctitis, el tratamiento de la fístula dependerá de su localización y su extensión. Las fístulas perianales que se encuentran en el tercio exterior del esfínter anal podrán someterse a una fistulomía, mientras que aquellas que sobrepasen este límite necesitarán un tratamiento más complejo (38,50).

Aquellos pacientes con una afectación perianal extensa, con múltiples fístulas y proctitis, es muy probable que acaben sometiéndose a una proctectomía o acaben teniendo una colostomía temporal (60).

CAPÍTULO 5. ABORDAJE NUTRICIONAL

La desnutrición es una de las principales consecuencias de la EC; además, posee un gran impacto negativo en la evolución del paciente, de ahí, la importancia de prevenirla y tratarla (61).

La primera intervención nutricional, implementada y clínicamente validada, para tratar la EC activa fue la nutrición enteral exclusiva (NEE). Pese a que las tasas de efectividad en los adultos varían considerablemente, en la población pediátrica alcanzan hasta un 90% de efectividad (27).

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) recomienda la NEE como primera línea de tratamiento para la inducción de la remisión en EC activa en niños y adolescentes. Para la población adulta, la primera opción terapéutica, para la mayoría de centros, sigue siendo el uso de corticoides o terapia biológica, sin embargo, la ESPEN sugiere la NEE ya que podría ser una opción para algunos pacientes (62).

Los mecanismos propuestos como beneficiosos de la NEE serían: su efecto antiinflamatorio, su efecto de restauración de la barrera epitelial y los cambios favorables que desencadena en la microbiota intestinal (27).

La nutrición parenteral se indicaría cuando la alimentación oral o por sonda no sea posible, ya sea por un tracto disfuncional o un intestino corto; o en presencia de obstrucción intestinal, fugas anastomóticas y/o fístula intestinal de alto flujo (27).

5.1 DIETA

Se han estudiado diferentes tipos de dieta para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con EC. Aun así, la escasa evidencia debido a la falta de calidad metodológica de los estudios hace que no se pueda recomendar ninguna de estas dietas específicas (62).

Las dietas que se han estudiado y que obtuvieron mejores resultados para el tratamiento de la EC son:

- La **dieta de exclusión de la enfermedad de Crohn (DEEC)** se basa en la exclusión de alimentos que en modelos murinos provocaron un aumento de la permeabilidad intestinal, disbiosis, afectación de la inmunidad innata o permitieron una traslocación bacteriana a través del epitelio intestinal. Excluye el consumo de gluten, lácteos, soja, grasas animales, carnes procesadas, emulsificantes, alimentos envasados, productos enlatados, café, chocolateo alcohol. Además, es una dieta rica en fibra y en fuentes naturales de almidón resistente.
  Sigall y cols. realizaron un estudio en 21 pacientes con EC, adultos y pediátricos, que no respondían a terapia biológica, tratados con nutrición enteral y DEEC, en el cual 13 de 21 pacientes (61,9%) lograron alcanzar la remisión clínica tras 6 semanas de tratamiento. Este estudio presentó limitaciones debido a no contar con un grupo control y a su naturaleza retrospectiva (27).
- La **dieta semi-vegetariana (DSV)** permite el consumo de huevos, lácteos y carne cada dos semanas, y pescado una vez por semana. Se llevó a cabo un estudio prospectivo en Japón en el que participaron 22 pacientes con EC y comparaba la DSV y la dieta omnívora para el mantenimiento de la remisión. La remisión clínica fue alcanzada por el 100% al año y por el 92% a los dos años, comparada con un 67% y un 25%, respectivamente, en el grupo control. Se requieren más estudios para validar la eficacia de dicha dieta para mantener la remisión en la EC (27).

- La **dieta baja en residuos (DBR)** es la recomendada en exacerbaciones de la EII, especialmente en presencia de estenosis intestinal. Tiene como objetivo reducir la frecuencia y el volumen de las deposiciones y así disminuir el riesgo de obstrucción intestinal. Esta dieta excluye el consumo de cereales integrales, legumbres, frutas y vegetales, lácteos y carnes fibrosas. En la actualidad no existe evidencia que respalde esta dieta (27).
- La **dieta baja en FODMAP (Oligo-Di y Monosacáridos Fermentables y Polioles)** consiste en reducir la ingesta de estas moléculas, ya que su absorción en el intestino delgado es baja y son altamente fermentables y osmóticas, aumentando la producción de gas, meteorismo y diarrea.
  Gearry y cols. evaluaron el uso de esta dieta en 52 pacientes con EC y 20 pacientes con CU que presentaban síntomas digestivos (dolor y distensión abdominal, flatulencias y diarrea). Aproximadamente el 56% de los pacientes notaron una disminución de dichos síntomas digestivos (27).

La ESPEN ha señalado que no es necesario seguir una dieta específica en función de las fases de remisión de la EII. Ahora bien, pueden existir excepciones en algunas ocasiones, en las que existan intolerancias alimentarias, como por ejemplo intolerancia a la lactosa, en las que si se justificaría la restricción de algunos alimentos, pero debe ser tratado siempre de forma individual (62).

El aporte energético en pacientes con EC es similar a la población sana, en cambio, sus requerimientos proteicos no siempre son iguales. El uso de corticoides durante la fase de inducción en pacientes con EC y la inflamación activa, aumenta la pérdida proteica, por lo que en estos casos estaría justificado el aumento de la ingesta de 1,2 hasta 1,5 g/kg de peso corporal. En pacientes en remisión, no existe evidencia que indique que las necesidades proteicas de los pacientes con EC sean distintas a las de los pacientes sanos (62).

5.2 SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

Los pacientes con EC tienen un gran riesgo nutricional, por lo que se ha de evaluar frecuentemente con herramientas de detección validadas; ya que la desnutrición aumenta las complicaciones, empeora el pronóstico, la mortalidad y disminuye la calidad de vida (62).

Los pacientes con EII, debido a las pérdidas que sufren por la diarrea y a la inadecuada ingesta alimentaria a causa de la anorexia producida por la enfermedad activa, son vulnerables a los déficits de micronutrientes. A esto se le unen también déficits producidos como consecuencia del tratamiento que toman y a la malabsorción intestinal secundaria a la inflamación de la mucosa intestinal (62). Es por ello que, en ocasiones, deben tomar suplementos nutricionales. Los principales suplementos que se utilizan para cubrir estas deficiencias de micronutrientes o para mejorar la sintomatología de la enfermedad son:

5.2.1 Hierro

La anemia es la manifestación extraintestinal más común y ha de evaluarse, a menudo, en todos los pacientes con EC. Está recomendado la suplementación con hierro, cuando aparezca anemia por déficit de hierro, en todos los pacientes con EII. El objetivo a alcanzar con esta suplementación sería normalizar las reservas de hierro y los niveles de hemoglobina (62).

Para ello, se administrará hierro VO o hierro EV. El hierro VO es de elección en pacientes con anemia leve y enfermedad clínicamente inactiva, que no han presentado previamente intolerancia al hierro VO. El hierro EV, por el contrario, es de elección en pacientes con enfermedad clínicamente activa, intolerancia previa al hierro VO, hemoglobina por debajo de 100g/L y aquellos que precisan de agentes estimulantes de la eritropoyesis (62).

5.2.2 Calcio y vitamina D

Los pacientes con EII activa o en tratamiento con corticoides tienen un alto riesgo de presentar una densidad ósea baja, es por ello, que se debe monitorizar los niveles séricos de calcio y vitamina D y, si fuera necesario, suplementar dichos nutrientes (62).

La vitamina D, aparte de su papel en la absorción intestinal del calcio y en el mantenimiento del tejido óseo, posee una importante acción inmunomoduladora, reguladora de la inflamación y mantenedora de la barrera intestinal (27).

Los niveles bajos de esta vitamina se han asociado a un mayor riesgo de padecer alguna EII. Además, en un estudio de prevalencia en el que se evaluaron los niveles de vitamina D en 91 pacientes adultos con EII, el 76% presentaba niveles bajos de vitamina D. Estos niveles fueron significativamente menores en aquellos pacientes que presentaban enfermedad moderada-severa frente a aquellos en remisión o con inflamación leve (27).

5.2.3 Vitamina B9 o ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico, en pacientes con EII, se puede deber a una ingesta escasa, una malabsorción, al efecto de la medicación, o a una combinación de varios de estos factores (62).

La causa principal de la deficiencia de dicha vitamina es el consumo de metotrexato y sulfasalazina. El metotrexato inhibe la acción de la dihidrofolato-reductasa, una enzima que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico, y la sulfasalazina induce la malabsorción del ácido fólico. Es por esto, que los pacientes tratados con estos medicamentos deben recibir un suplemento de ácido fólico (62).

5.2.4 Vitamina B12

Los pacientes con EC que se hayan sometido a una resección de más de 20cm del íleon distal, se haya resecado o no la válvula ileocecal, presenta riesgo de deficiencia de B12. Es por esto que presenten o no la deficiencia, deberán recibir inyecciones IM mensuales de vitamina B12 de forma indefinida. La vitamina B12 por VO ha demostrado eficacia, aun así por el momento, la suplementación por vía IM sigue siendo la recomendada (62).

La suplementación con ácidos grasos omega 3 ha demostrado en diversos estudios que disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias y ha demostrado efectos positivos como tratamiento complementario o en la prevención de la EC, aun así, no está recomendada para el mantenimiento de la remisión de la EII (27,62)

El uso de la glutamina, un aminoácido condicionalmente esencial, no está actualmente indicado para el tratamiento de las EII y es un tema bastante controvertido (63).

CONCLUSIONES

La enfermedad de Crohn es una enfermedad multifactorial y compleja que cada vez afecta a más personas en el mundo y que supone un gran gasto a nivel sanitario.

1. En cuanto a las causas de la enfermedad, el factor genético, a pesar de los múltiples genes encontrados, se desconocen todavía muchos factores genéticos que predisponen a padecer la enfermedad. Por otro lado, dentro de las causas, las alteraciones inmunológicas que sufren los pacientes con EC nos pueden orientar a la hora de tratar la enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos más específicos. Por último, factores como la microbiota, el tabaco o la dieta nos pueden ser de gran ayuda a la hora de tratar la EC.
2. Respecto al tratamiento farmacológico, el uso de los corticoesteroides como terapia de inducción se ha de limitar debido a sus múltiples efectos secundarios. La terapia biológica, por el contrario, se puede utilizar como terapia de inducción y de mantenimiento y sus efectos adversos son escasos. Otro punto positivo de esta terapia es que tiene un amplio potencial de desarrollo de nuevos fármacos. El problema de este tratamiento recaería en el alto coste económico que tienen actualmente.
3. La mayor parte de los pacientes que sufren EC se someterán al menos una operación a lo largo de su recorrido vital. Gracias a los avances en este ámbito, estas intervenciones son cada vez menos invasivas y presentan menores complicaciones postquirúrgicas. Las intervenciones tienen un carácter más conservativo, dejando la creación de estomas como última opción. Además se ha visto que un abordaje quirúrgico temprano puede ser beneficioso.
4. La desnutrición en la EC representa uno de los principales problemas de esta enfermedad. Estos pacientes precisan un control nutricional, con evaluaciones periódicas y la mayoría de ellos requiere la toma de algún suplemento. Pese a que en la práctica clínica se sigan recomendando dietas específicas, la evidencia actual no recomienda su uso, ya que los estudios a favor de estas dietas no tienen la suficiente calidad metodológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. Med Clin (Barc) [Internet]. 2018;151(1):26–33

2. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Clinical and endoscopic manifestations in inflammatory bowel disease. Rev Medica Clin Las Condes. 2019;30(4):273–82.

3. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Medica Clin Las Condes. 2019;30(4):262–72.

4. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares M., Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence , Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain : Large-Scale Epidemiological Study. J Clin Med. 2021;10(13):2885.

5. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Médica Clínica Las Condes. 2019;30(4):257–61.

6. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;325(1):69–80.

7. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. Gastroenterology. 2019;156(5):1345-1353.

8. Casellas F, Panés J, García-Sánchez V, Ginard D, Gomollón F, Hinojosa J, et al. Direct medical cost of Crohn's disease in Spain. Pharmacoeconomics - Spanish Res Artic. 2010;7(1):38–46.

9. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Chil. 2019;147(2):212–20.

10. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):3–25.

11. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohn's Colitis. 2015;9(3):211–22.

12. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, Collet-Fenetrier B, Peyrin-Biroulet L, Alfaro I, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(6):601–11.

13. Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B. Anti-adhesion therapies in inflammatory bowel disease-molecular and clinical aspects. Front Immunol. 2017;8(891):1–7.

14. Marín-Jiménez I, Fernando Gomollón. Año 2001: asociación entre la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y las variaciones de LRR. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(7):381–2.

15. Iborra M, Beltrán B, Nos P. Nuevos conocimientos en genética y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿alguna utilidad práctica? Gastroenterol Hepatol. 2011;34(9):591–8.

16. Abraham C, Cho JH. Enfermedad inflamatoria intestinal. N Engl J Med. 2009;361(21):2066–78.

17. Kazuo J, Furusho Y. Enfermedad inflamatoria intestinal: bases moleculares y clínicas. Rev Gastroenterol México. 2010;2(75):189–90.

18. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet. 2010;42(12):1118–25.

19. Levine B, Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2007;7(10):767–77.

20. Loscalzo DEHRCJ, Boxberger et al. 2008, Loscalzo DEHRCJ. Virus-Plus-Susceptibility Gene Interaction Determines Crohn's Disease Gene Atg16L1 Phenotypes in Intestine. Cell. 2010;141(7):1135–45.

21. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2012;23(4):446–57. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864012703358

22. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. Rev Esp Enfermedades Dig. 2015;107(11):686–96.

23. Barreiro O, Sánchez-Madrid F. Bases moleculares de las interacciones leucocito-endotelio durante la respuesta inflamatoria. Rev Española Cardiol. 2009;62(5):552–62.

24. Panés J. Moléculas de adhesión: su papel en la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 1999;22(10):514–24.

25. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46–54.

26. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(34):13780–5.

27. Escaffi MJ, Navia C, Quera R, Simian D. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal: posibles mecanismos en la incidencia y manejo. Rev Médica Clínica Las Condes. 2021;32(4):491–501.

28. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. Nutrients. 2012;4(8):1095–119.

29. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol. 2018;11(1):1–10.

30. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006 Nov 1;81(11):1462–71.

31. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. PLoS One. 2013;8(3):1–8.

32. González Lama Y, Marín-Jiménez I. Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn: posibles paralelismos con la hidradenitis supurativa. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(2):2–7.

33. Fluxa D, Abreu MT. Therapeutic targets in inflammatory bowel disease. Rev Medica Clin Las Condes. 2019;30(4):315–22.

34. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(1):1–106.

35. Patel V, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006884.

36. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 9;(10):CD000067.

37. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374(9701):1617–25.

38. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: Medical treatment. J Crohn’s Colitis. 2020;14(1):4–22.

39. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(6):411–23.

40. González L, Sánchez S. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante terapia biológica [TFG en internet].Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [consultado el 10 de abril de 2023]. Disponible en: https://eprints.ucm.es/id/eprint/56383/

41. UCB Pharma SA. Cimzia 200mg solución inyectable en pluma precargada [prospecto]. Chemin du Foriest: UCB Pharma S.A; 2020

42. Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. 2015;38(5):338–48.

43. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 11;12(12):CD012804.

44. Abarca RM. Guía de Práctica Farmacéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Soc Española Farm Hosp. 2022;1–98.

45. Del Brío Castillo R. Nuevas Terapias Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Canar pediátrica. 2022;46(2):206–12.

46. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. Front Pharmacol. 2021;12(651415):1–16.

47. Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, Khanna R. Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 25;2:CD012730.

48. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 22;7:CD008870.

49. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohn's Colitis. 2019;14(2):155–68.

50. Meima - van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. Int J Colorectal Dis. 2021;36(6):1133–45.

51. Brennan GT, Ha I, Hogan C, Nguyen E, Jamal MM, Bechtold ML, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: A meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(9):997–1002.

52. De Felice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Treatment Outcomes in the Biologic Era. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(9):2106–13.

53. Isaacs KL. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;12(3):451–62.

54. Birnbaum D-J, Bège T, Berdah S-V. Tratamiento quirúrgico de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas: enfermedad de Crohn. EMC - Técnicas Quirúrgicas - Apar Dig. 2015;31(2):1–13.

55. Flemming S, Kim M, Germer CT. Terminal ileitis in Crohn's disease—Is primary surgery the better treatment? Chirurg. 2021;92(1):16–20.

56. De groof EJ, Stevens TW, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosmans JE, Van Dongen JM, et al. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C Trial. Gut. 2019;68(10):1774–80.

57. Iesalnieks I, Kilger A, Glaß H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(12):2125–30.

58. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006;8(2):82–90.

59. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. Dis Colon Rectum. 2012;55(7):773–7.

60. Schlegel N, Kim M, Reibetanz J, Krajinovic K, Germer CT, Isbert C. Sphincter-sparing intersphincteric rectal resection as an alternative to proctectomy in long-standing fistulizing and stenotic Crohn's proctitis? Int J Colorectal Dis. 2015;30(5):655–63.

61. Bretón I, Carbonell C. Nutrición enteral en el paciente adulto con enfermedad inflamatoria intestinal. Enferm Inflamatoria Intest al Día [Internet]. 2016;15(3):104–11.

62. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Nutr Hosp. 2020;39(3):632–53.

63. Severo JS, da Silva Barros VJ, Alves da Silva AC, Luz Parente JM, Lima MM, Moreira Lima AÂ, et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. Clin Nutr ESPEN. 2021;42:53–60.

ANEXOS

ANEXO 1.Criterios diagnósticos de Leonnard-Jones (12)

CRITERIOS CLÍNICOS	○ Dolor abdominal recurrente ○ Diarrea ○ Pérdida de peso ○ Masa abdominal ○ Enfermedad perianal ○ Fístulas ○ Manifestaciones extraintestinales ○ Fiebre o febrícula
CRITERIOS RADIOLÓGICOS	***Cambios mucosos***: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes ***Cambios del calibre***: estenosis, dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones
CRITERIOS ENDOSCÓPICOS	***Afectación colónica***: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, seudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado ***Afectación ileal***: aftas, úlceras y/o estenosis
CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS	***Mayores***: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal ***Menores***: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras
ENFERMEDAD DEFINIDA: granulomas y otro criterio o ausencia de granulomas y 3 criterios. ***ENFERMEDAD PROBABLE***: ausencia de granulomas y 2 criterios.	

ANEXO 2. Índice de Harvey-Bradshaw (1)

VARIABLES	*PUNTOS*
ESTADO GENERAL	0 : *Muy bueno* 1 : *Regular* 2 : *Malo* 3 : *Muy malo* 4 : *Malísimo*
DOLOR ABDOMINAL	0 : *No* 1 : *Ligero* 2 : *Moderado* 3 . : *Intenso*
NÚMERO DE DEPOSICIONES LÍQUIDAS DIARIAS	1 punto por cada deposición líquida
MASA ABDOMINAL	0 : *No* 1 : *Dudosa* 2 : *Definida* 3 : *Definida y dolorosa*
COMPLICACIONES (1 PUNTO CADA UNA)	*Artralgias, uveítis, eritema nudoso, aftas, pioderma gangrenoso, fístula anal, otras fístulas, abscesos*
PUNTUACIÓN TOTAL	**< 6**: *LEVE* **6-12**: *MODERADA* **> 12**: *GRAVE*

ANEXO 3. Crohn´s disease activity index (CDAI) (1)

VARIABLE CLÍNICA O DE LABORATORIO	*FACTOR DE PONDERACIÓN*
Número de deposiciones líquidas o blandas cada día durante 7 días	X2
Dolor abdominal (score de severidad de 0-3) cada día durante siete días	X5
Bienestar general, evaluado subjetivamente de 0 (bueno) a 4 (pésimo) cada día durante 7 días	X7
Presencia de complicaciones. Se consigue un punto por cada grupo de complicaciones: ○ *Presencia de dolor articular (artralgia) o artritis franca, iritis o uveítis* ○ *Presencia de eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa* ○ *Fisura, fístulas o absceso anal* ○ *Otras fístulas* ○ *Fiebre durante la semana previa*	X20
Ingesta de loperamida u opiáceos por diarrea	X30
Presencia de masa abdominal (0 para ninguna, 2 para dudosa, 5 para definida)	X10
Hematocrito <47 en hombres y <42 en mujeres	X6
Porcentaje de desvío del peso estándar	X1

Enfermedad activa ≥150 puntos, actividad moderada a severa: 220 a 450, enfermedad severa >450.
Remisión < 150
Respuesta: reducción del CDAI ≥100 puntos; en algunos estudios se predeterminó considerar descenso ≥70 puntos o presentan ambos resultados.