

NUEVAS PERSPECTIVAS ACERCA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN: DE LO BÁSICO A LAS NUEVAS TERAPIAS

José Manuel González-Rayas*

Marcela Mendoza-Sigala

Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, N. L., México

*Correo-e: contact.jmgr@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una patología crónica y recidivante que afecta a una parte significativa de la población de México y el mundo. Aún cuando su etiología permanece incierta, se sabe que la inflamación juega un papel importante en su aparición y avance. El conocimiento de esta patología por médicos de primer nivel es clave ya que su incidencia se encuentra al alza. En el presente ensayo se revisarán aspectos básicos como epidemiología, etiopatogenia, cuadro clínico, tratamiento y pronóstico. Se hará énfasis en las características anatomopatológicas y en las nuevas alternativas terapéuticas que han demostrado ser modificadores de la enfermedad. Finalmente, se presentará un resumen de las nuevas perspectivas en cuanto al futuro del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Palabras clave: enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, patología, alternativas terapéuticas, anticuerpos anti-TNF

ABSTRACT

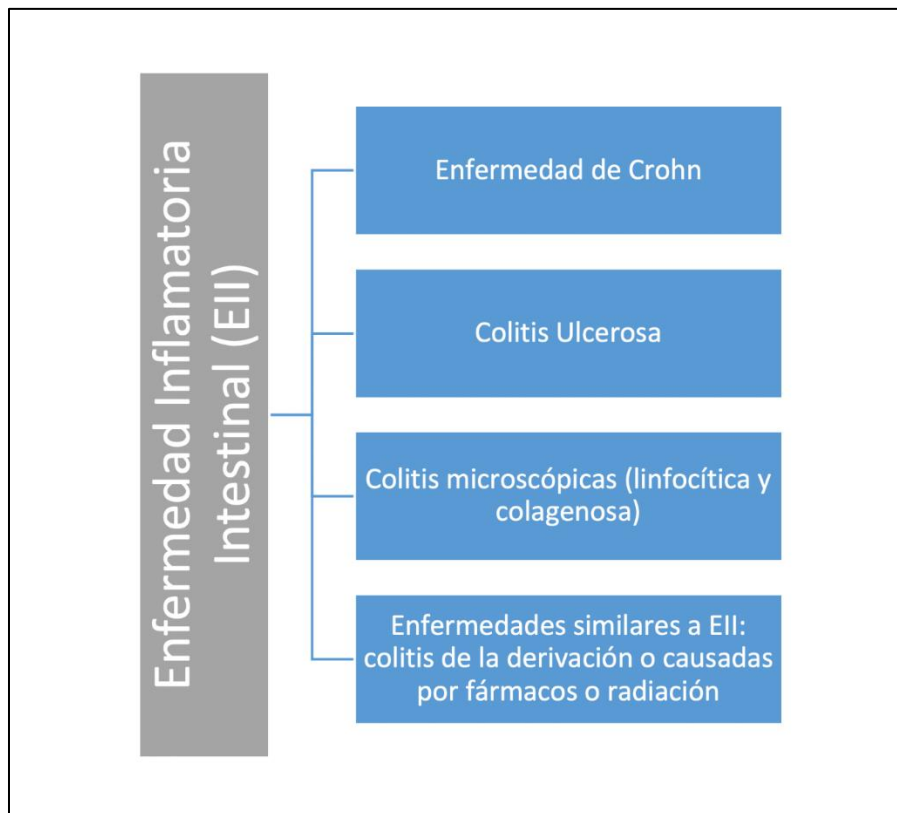
Crohn's disease is a chronic and relapsing pathology that affects a significant part of the population of Mexico and the world. Even though its etiology remains uncertain, it is known that inflammation plays an important role in its appearance and progression. Knowledge of this pathology by top-level doctors is key since its incidence is on the rise. In this essay, basic aspects such as epidemiology, etiopathogenesis, clinical picture, treatment and prognosis will be reviewed. Emphasis will be placed on the anatomopathological characteristics and on the new therapeutic alternatives that have been shown to be disease modifiers. Finally, a summary of the new perspectives regarding the future of the diagnosis and treatment of Crohn's disease will be presented.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, pathology, therapeutic alternatives, anti-TNF antibodies

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) es un padecimiento inflamatorio crónico y recidivante con el potencial de afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal. Forma parte de lo que se conoce como Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), un término que engloba múltiples patologías de etiología idiopática. Algunas de ellas son la propia EC y la colitis ulcerosa (CU). Adicionalmente, algunos autores clasifican a las colitis microscópicas (principalmente la linfocítica y la colagenosa) dentro del grupo de las EII (Sands et al., 2018). Otras patologías similares a la EII son la colitis de la derivación, la colitis por radiación y la colitis por fármacos (Sands et al., 2018). Sin embargo, los padecimientos anteriores no se consideran directamente como parte de la EII, ya que su etiología sí se conoce (cirugía, radiación y fármacos), como lo reporta Sands et al. (2018). En cambio, la causa de la EC y la CU permanece incierta, aunque hoy en día se consideran enfermedades inflamatorias multifactoriales con un fuerte componente genético (Figura 1). A continuación, se expondrá el contexto histórico de la EII con un énfasis en el tema del presente trabajo, la EC.

FIGURA 1. TERMINOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SUS SUBCATEGORÍAS.



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Historia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y de la Enfermedad de Crohn

La EII es una denominación moderna para un grupo de patologías conocidas con mucha anterioridad por la humanidad. Todo indica que los primeros registros de EII se refieren a cuadros de lo que hoy nombramos como CU. En consecuencia, las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas alrededor del año 640 a.C. por estudiosos como Aretaeus y Soranus (Gassull, 2015a). Dichos autores describieron casos de diarrea no infecciosa, compatibles con la actual CU. A continuación, se cree que el mismo príncipe Carlos Eduardo Estuardo (1720-1788) sufrió un evento de CU al presentar un evento de diarrea que cesó al suspender los lácteos de su dieta (Gassull, 2015a). Posteriormente, en 1859, el Dr. Samuel Wilks describió el caso de una joven con el hallazgo de “colitis ulcerosa”, lo que le dio el nombre a la enfermedad que conocemos en la actualidad (Osterman et al., 2018).

En cuanto a la enfermedad de Crohn, se cree que el primer registro de la patología data de los tiempos del rey Luis XIII de Francia durante los años 1601-1643. Lo anterior se debe a que el monarca presentaba cuadros de diarrea con sangre de manera recidivante, acompañados por fiebre, úlceras colónicas y del intestino delgado, fístulas y abscesos rectales. De manera interesante, sus síntomas comenzaron a los 20 años, lo cual es muy sugerente de un diagnóstico de EC (Kumar et al., 2015). Posteriormente, en 1769, Morgagni, un galeno italiano, presenta los resultados de la autopsia practicada a un joven que presentaba diarrea y debilidad (Gassull, 2015b). A continuación, en el año de 1806 Combe y Saunders publicaron el caso de un muchacho con una estrechez y un engrosamiento marcado en el íleon, que además presentaba granulomas no caseificantes, hallazgo representativo más no patognomónico de la EC. Otros médicos que también publicaron sus hallazgos fueron John Abercrombie, T. K. Dalziel, Tietze, Eli Moschcowitz y A. O. Wilensky. Sin embargo, la contribución más famosa y que incluso le da nombre a la EC la realizaron los doctores Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en 1932. Esta constó de un reporte de 14 casos de inflamación e hipertrofia ileal publicados en la famosa revista JAMA (Gassull, 2015b). Finalmente, fue hasta 1960 cuando se comprendió de manera definitiva que la enfermedad no solo se limitaba a la región ileal, sino que podía afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal (Lockhart-Mummery y Morson, 1960).

DESARROLLO

La estimación de la prevalencia de la EC es un tema complicado e incierto. Lo anterior se debe a varios factores. Antes que todo, es necesario comentar que no existen criterios diagnósticos universales para la EC. Esto causa que las cifras obtenidas en distintos estudios no sean directamente comparables. Adicionalmente, el proceso diagnóstico de la EC es caro e invasivo, por lo que muchos casos pueden pasar desapercibidos y nunca ser añadidos a las estadísticas (González-Rayas y Mendoza-Sigala, 2023). Más aún, muchos de los estudios de referencia sobre la EC se llevan a cabo en hospitales de concentración, lo que puede generar que solo se registren las formas clínicas más graves de Crohn, sin que se contabilicen los casos poco severos o solo ligeramente sintomáticos que no precisan atención médica específica (Sands et al., 2018).

Por otra parte, es necesario destacar que diferenciar entre EC y CU puede llegar a ser complejo. Lo anterior es especialmente cierto en las primeras etapas de la enfermedad, cuando las características distintivas de cada patología no se han presentado aún. En consecuencia, a 10-15% de los pacientes no se les puede brindar un diagnóstico certero de EC o de CU, por lo que pasan a padecer una “colitis indeterminada” (Kumar et al., 2015). Cabe mencionar que el término anterior también aplica para las piezas de patología, procedentes de colectomía, que no pueden ser diagnosticadas como representativas de EC o de CU. Adicionalmente, durante los primeros 2 años se estima que 9% de los pacientes sufren un cambio en su diagnóstico inicial (de CU a EC o viceversa), (Sands et al., 2018).

En cuanto a la distribución de la enfermedad, se ha logrado documentar que existe un “gradiente norte-sur” aplicable a la epidemiología de la EC. Lo anterior se podría explicar por la protección que brinda la exposición a la luz solar (y por consiguiente a la vitamina D) para desarrollar EC. Esto aplica tanto de manera poblacional como individual. Además, se sabe que la EC afecta en mayor cantidad a países occidentales. En número concretos, la tasa de incidencia en Norteamérica es de 20.2 por cada 100,000 habitantes, mientras que en Europa se aproxima a 12.7. Por otro lado, en Asia la incidencia de EC cae hasta 0.54 casos por cada 100,000 habitantes (Sands et al., 2018).

En cuanto a género, la EC afecta ligeramente más a las mujeres, con una razón de 1.3:1. De manera contraria, la incidencia de la EC es más alta en niños que en niñas. A manera de comparación, se sabe que la CU afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres (Osterman et al., 2018). En cuanto a la edad al momento del diagnóstico, el promedio para la EC es de 30 años, con un pico desde los 15 hasta los 30 años. Adicionalmente, existe un segundo pico de incidencia documentado alrededor de los 70 años. Sobre este respecto, cabe destacar que los hallazgos patológicos suelen ser los mismos sin importar la edad del

paciente. Sin embargo, se ha visto que los pacientes añosos presentan una EC localizada en el colon o distal. Por otra parte, los pacientes jóvenes suelen desarrollar EC ileocólica con más frecuencia.

Etiopatogenia

La etiología precisa de la EC y de la EII es actualmente incierta. Sin embargo, gracias a los avances científicos de las últimas décadas, se ha encontrado que la EII tiene causa multifactorial. Hasta el momento, se reconocen 4 factores importantes para la génesis de la EII: alteraciones genéticas, reacciones inmunitarias incorrectas por parte de la mucosa, alteraciones epiteliales y disbiosis intestinal (defectos de la flora microbiana), (Schiller et al., 2018). A continuación, se discutirá cada uno de los factores anteriores a más detalle.

Alteraciones genéticas

Los estudios de asociación de genoma completo (o *GWAS* por sus siglas en inglés) han arrojado una cantidad considerable de luz sobre la fisiopatología de la EC y de la EII. De hecho, un GWAS logró identificar 163 locus de susceptibilidad para EII. De estos, 110 fueron compartidos por la EC y la CU, mientras que 30 eran únicos de la EC y 23 de la CU (Sands et al., 2018). Esto demuestra que en realidad la EC y la CU comparten más similitudes que diferencias. Incluso, ambas patologías podrían ser distintas facetas de una misma enfermedad. Adicionalmente, el mismo GWAS determinó que 113 de los 163 locus de susceptibilidad para EII, se encontraban en otras enfermedades inflamatorias clásicas, tal como diabetes tipo 1 y psoriasis. Lo anterior corrobora a la inflamación crónica como un jugador central dentro de la etiopatogenia de la EC y la EII.

En concreto, los locus de riesgo más fuertemente asociados a la EC son *NOD2/CARD15*, *ATG16L1* e *IRGM*. Adicionalmente, otros locus de susceptibilidad para EII los integran genes relacionados con proteínas de defensa contra micobacterias. Lo anterior es relevante, ya que existe una hipótesis que sostiene que *Mycobacterium paratuberculosis* es el agente causal de la EC. Esto, aunque muy atractivo, no se ha logrado comprobar ni refutar a totalidad, ya que esta bacteria es conocida por formar granulomas en los intestinos de los animales, pero es muy difícil de cultivar en el laboratorio (Sands et al., 2018).

Regresando al tema de los genes, *NOD2/CARD15* funciona como un detector intracelular de peptidoglucano bacteriano y un activador de la vía NF- κ B. Así, este gen juega un papel importante en la defensa intestinal contra bacterias y no debe sorprender que pueda contribuir a la inflamación observada en la EC. Por su parte, los genes *ATG16L1* e *IRGM* participan en la vía de la autofagia, por lo que también responden a patógenos intracelulares y por ende tienen papeles importantes en la inmunidad del intestino. Finalmente, no es posible atribuir todo a la genética, ya que menos del 10% de los sujetos con mutaciones de susceptibilidad en *NOD2/CARD15* presenta EII (Kumar et al., 2015).

Respuestas inmunitarias por parte de la mucosa

Tal como se comentó con anterioridad, los pacientes con EII sufren un descontrol en procesos relacionados con la inmunidad. Lo anterior se ve soportado por el hecho de que, en la EC, se han registrado linfocitos activos polarizados hacia la vía T_H1 . Adicionalmente, los linfocitos T_H17 pueden contribuir al daño intestinal, ya que las mutaciones de una de las citocinas clave de esta vía (IL-23), confiere protección para la EC y la CU (Kumar et al., 2015). En contraposición, mutaciones en la IL-10 (una citocina inmunoreguladora junto con el TGF- β), aumentan el riesgo de presentar EII severa con inicio en edades jóvenes. Otros mediadores inmunes relacionados con EII son el interferón gamma, la IL-13 y el TNF (Kumar et al., 2015). Esta última molécula reviste una gran importancia, ya que es el blanco farmacológico de los anti-TNF, medicamentos que han venido a revolucionar el cuidado de la EC.

Alteraciones epiteliales

Como en cualquier patología multifactorial, los defectos genéticos en la EC se mezclan con otras alteraciones para causar el fenotipo de la enfermedad. En este caso, mutaciones en el gen *NOD2/CARD15* se han correlacionado con defectos en la función de barrera del epitelio. Esto se traduce en una translocación de bacterias desde el lumen al epitelio, la cual es causada por defectos en la maquinaria de unión intercelular. Lo anterior genera una activación inmune inespecífica que luego se transforma en adaptativa (Kumar et al., 2015). Con esto, se induce una inflamación crónica en la pared del intestino que genera las manifestaciones clínicas de la EC.

Disbiosis intestinal

Se estima que 50% de la materia fecal humana consiste en microorganismos. Lo anterior se traduce en alrededor de 10^{12} microbios por mililitro de lumen colónico (Kumar et al., 2015). Por lo anterior, resulta más que sorprendente que la inflamación fisiológica del intestino sea de bajo grado (Kumar et al., 2015). Sin embargo, en el contexto de la EC, la pared intestinal se inflama como resultado de una respuesta inmunitaria excesiva a bacterias comensales o patógenas que habitan en el lumen del intestino (Ghazi, 2019). Esto se demuestra, clínicamente, mediante el hecho de que es posible encontrar anticuerpos anti flagelina y anti *Saccharomyces cerevisiae* en pacientes con EC (Kúsulas-Delint et al., 2016). Adicionalmente, la cantidad de bacterias del filo de los *Firmicutes* disminuye considerablemente. A nivel de especie, se registra el mismo fenómeno con *Faecalibacterium prausnitzii* (Sands et al., 2018).

Cuadro clínico

La EC es una patología variable, que se compone de distintas fases que progresan en el tiempo. Muchos pacientes comienzan su padecimiento con un evento de diarrea, fiebre y dolor abdominal. Este cuadro es recidivante y continuo (Kumar et al., 2015). Otros pacientes (20%) suelen buscar atención médica al presentar dolor en cuadrante inferior derecho, diarrea sanguinolenta y fiebre, escenario que simula una apendicitis aguda o una perforación intestinal. Debido a que la enfermedad es crónica y recidivante, los pacientes oscilan entre etapas asintomáticas y periodos sintomáticos (Ghazi, 2019).

Los factores asociados a una reactivación de la enfermedad son estrés físico o emocional, dietas específicas y tabaquismo. Sobre este último factor de riesgo, cabe mencionar que es un promotor importante de la EC (Ghazi, 2019). Incluso, el inicio del tabaquismo puede ser sincrónico a la aparición de la EC. Adicionalmente, existen ciertas características asociadas a la afección del intestino delgado o grueso, las cuales se enuncian a continuación (Kumar et al., 2015):

- Lesión colónica: anemia ferropénica
- Lesión extensa del intestino delgado: pérdida de proteínas, hipoalbuminemia, malabsorción generalizada y absorción deficiente de vitamina B12 y sales biliares.

Otros padecimientos asociados a la EC son los abscesos intraabdominales y perianales, las fístulas (entéricas, vesicales, vaginales, cutáneas y perianales), las estenosis y las perforaciones (Kumar et al., 2015; Chen, 2018). Cabe destacar que, aunque poco frecuentes, es posible encontrar ciertas manifestaciones extraintestinales y padecimientos agregados a la EC. Algunos ejemplos son las enfermedades reumatológicas (uveítis, poliartritis migratoria, sacroilítis, espondilitis anquilosante y eritema nudoso), dedos

en palillo de tambor, periconlangitis y colangitis esclerosante primaria (Kumar et al., 2015). Por otra parte, las patologías extraintestinales anteriormente mencionadas suelen ser más comunes en CU. La Tabla 1 proporciona más características que ayudan a diferenciar entre EC y CU.

TABLA 1. ELEMENTOS DIFERENCIALES ENTRE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA

Elemento diferenciador	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Sitio más comúnmente afectado	Íleon terminal	Recto
Patrón de distribución	Todo el tracto gastrointestinal: de la boca al ano	Recto
Distribución de las lesiones	Discontinua	Continua
Hallazgos macroscópicos	Ulceras aftosas, fisuras lineares, aspecto “empedrado”, engrosamiento parietal, grasa serpigínea	Ulceración extendida, pseudopólipos de mucosa sana
Microscopía	Granulomas no caseificantes	Abscesos cripticos
Extensión de la inflamación	Transmural	Mucosa y submucosa
Complicaciones	Estenosis, signo de la cuerda al realizarse estudios con bario, abscesos, obstrucción, fístulas	Megacolon tóxico
Manifestaciones extraintestinales	Poco frecuentes	Artritis, colangitis esclerosante primaria, eritema nodoso, pioderma gangrenoso
Riesgo de cáncer	1-3%	5-25%
Tipo de úlceras	Profunda	Superficiales y de base ancha
Fibrosis	Significativa	Leve o inexistente
Serositis	Significativa	Leve o inexistente
Enfermedad perianal	Presente	Ausente
Malabsorción de nutrientes (grasas y vitaminas)	Presente	Ausente
Recaída después de la cirugía	Común	Ausente

FUENTE: ADAPTADA DE KUMAR, ABBAS Y ASTER, (2015).

De manera adicional a las manifestaciones anteriores, se considera que un paciente muestra signos de una EC severa cuando presenta fiebre considerable, vómito frecuente, obstrucción intestinal, rebote positivo (signo de Blumberg) y caquexia/desnutrición severa. En estos casos, el paciente debe ser internado y se debe instaurar tratamiento (médico o quirúrgico) de manera inmediata (Gajendran et al., 2018).

Hallazgos morfológicos

Los hallazgos encontrados en la EC son variables y además muy cambiantes. Además, en algunos casos, se superponen a los encontrados en la CU (Rendi, 2017). Incluso, algunas veces no es posible distinguir entre CU y EC y se tiene que diagnosticar una colitis indeterminada en su lugar. A continuación, se expondrán las características macroscópicas y microscópicas más comunes en la EC.

Hallazgos morfológicos macroscópicos

Las lesiones causadas por la EC pueden llegar a afectar a todo el tubo gastrointestinal, por lo que su patrón de lesión frecuentemente se describe como de boca a ano (Kúsulas-Delint et al., 2016). Por otra parte, 40% de los pacientes presentan lesiones exclusivamente en el intestino delgado, 30% en el colon y el intestino delgado y los restantes presentan únicamente enfermedad colónica. Algo típico de la EC es su predilección por causar lesiones parcheadas, a diferencia de la CU. Adicionalmente, la EC suele causar estenosis, mientras que esto no es frecuente en la CU (Kumar et al., 2015).

En etapas iniciales, la EC se manifiesta como úlceras aftosas que luego coalescen para formar grandes úlceras profundas y elongadas con patrón serpiginoso. Además, la mucosa tiene un aspecto de empedrado y es frecuente que aparezcan fisuras en la pared intestinal (Rendi, 2017). Dichas fisuras pueden posteriormente transformarse en fístulas o perforaciones. Finalmente, la pared en la EC está engrosada, fibrosa y edematosa y la grasa mesentérica envuelve la superficie serosa del intestino, lo cual se denomina como grasa serpiginosa (Kumar et al., 2015).

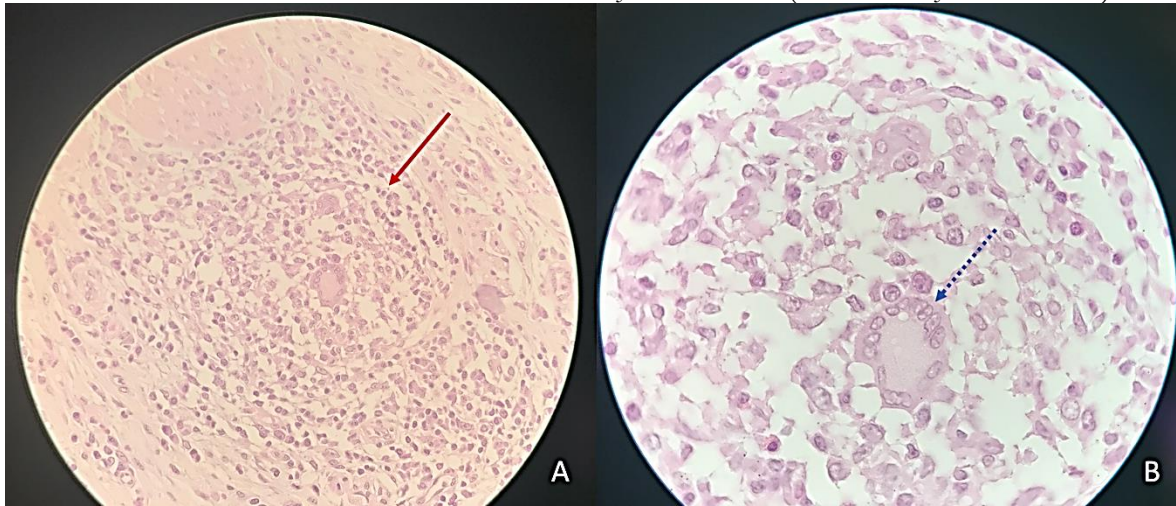
Hallazgos morfológicos microscópicos

Como parte de las manifestaciones microscópicas de la EC, es posible encontrar infiltraciones neutrofilicas en las criptas del epitelio intestinal, lo cual se denomina “abscesos cripticos”. Lo anterior causa un patrón de destrucción y reparación de la mucosa, que se observa desorganizada, desorientada y ramificada. Esto contrasta con la histología normal, donde las criptas intestinales son rectas y simétricas (Kumar et al., 2015). Adicionalmente, es posible encontrar metaplasia pseudopilórica y metaplasia de células de Paneth en el colon izquierdo. Lo anterior destaca debido a que este tipo de células no se encuentran normalmente en el colon izquierdo.

Otro hallazgo característico de la EC es la presencia de granulomas no caseificantes (Figura 2). Desafortunadamente, este hallazgo patológico solo se puede demostrar en 35% de los casos. Cabe destacar

que también es posible encontrar granulomas dentro de los ganglios linfáticos mesentéricos y en la piel. Cuando los granulomas son de tipo cutáneo, también es posible nombrarlos como “enfermedad de Crohn metastásica”. Por último, tras un curso prolongado con la enfermedad, la mucosa puede volverse atrófica y perder sus criptas debido al daño inflamatorio constante (Kumar et al., 2015).

FIGURA 2. GRANULOMA EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE CROHN. LA FIGURA A MUESTRA UN GRANULOMA NO CASEIFICANTE TÍPICO A BAJO AUMENTO (FLECHA ROJA CONTINUA).



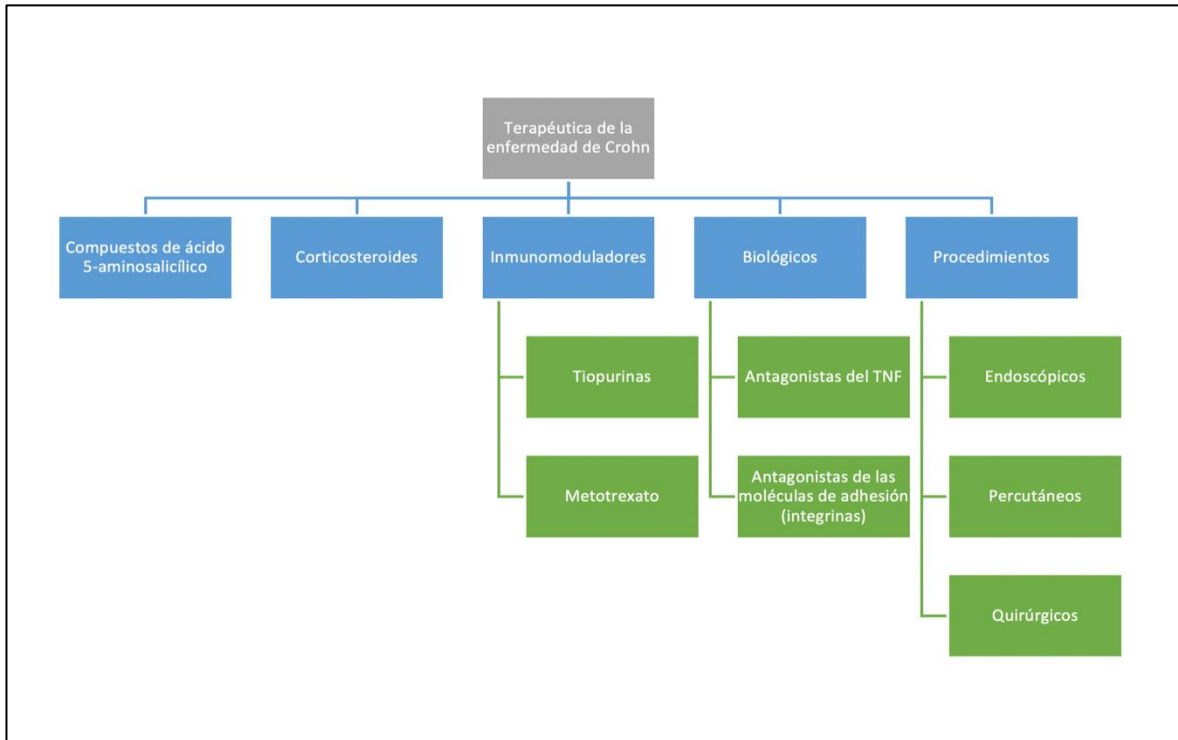
LA FIGURA B MUESTRA UNA CÉLULA GIGANTE MULTINUCLEADA AL CENTRO DEL GRANULOMA (FLECHA AZUL DISCONTINUA).
IMÁGENES TOMADAS DE UNA LAMINILLA CORTESÍA DEL DR. LUIS EDUARDO CUERVO PÉREZ.

Tratamiento

El tratamiento de la EC ha avanzado enormemente gracias a los avances en la biología molecular y la farmacología modernas. Así, hoy en día se dispone de un amplio arsenal terapéutico para tratar la EII. Como consecuencia, las metas de un manejo exitoso de la EC deben de ser la remisión histológica, endoscópica y sintomática de los daños a la mucosa intestinal (Gajendran et al., 2018). Adicionalmente, se busca que la enfermedad se mantenga inactiva el mayor tiempo posible.

En resumen, la farmacología disponible para tratar la EC se puede sintetizar en: compuestos de ácido 5-aminosalicílico o 5-ASA (*5-Aminosalicylic acid*), corticoesteroides, inmunomoduladores, tiopurinas, metotrexato y agentes biológicos (anti-TNF y anti moléculas de adhesión) ver figura 3. A continuación, se comentarán algunos detalles breves sobre cada clase farmacológica en particular y las combinaciones terapéuticas para cada fase de la enfermedad (Kúsulas-Delint et al., 2016).

FIGURA 3. OPCIONES TERAPÉUTICAS Y FARMACOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Compuestos de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)

Los medicamentos pertenecientes a este grupo son la sulfasalazina, mesalamina oral y rectal, olsalazina y balsalazida (Brunton et al., 2019). Aunque su efectividad se ha puesto en duda, se cree que los compuestos 5-ASA inhiben a la lipooxigenasa y a la ciclooxigenasa (Gajendran et al., 2018). En consecuencia, se reduce la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, respectivamente. Cabe destacar que 20-25% de los pacientes que toman compuestos 5-ASA, interrumpen su terapia debido a efectos adversos marcados.

Corticosteroides

Se tiene una amplia experiencia con el uso de corticoesteroides en el contexto de la EC. De hecho, estos agentes han sido utilizados como inductores de remisión de la EC desde los años 50 (Gajendran et al., 2018). Su mecanismo de acción consiste en reducir las moléculas de adhesión y las citosinas, a la par que inducen la apoptosis de los linfocitos previamente activados (Brunton et al., 2019). Desafortunadamente, al igual que los 5-ASA, los corticoesteroides sistémicos presentan una gran variedad de efectos secundarios no deseados. Por lo anterior, la budesonida se considera una alternativa adecuada ya que tiene una biodisponibilidad sistémica reducida. Adicionalmente, existen preparaciones de liberación ileal y colónica de este fármaco (Gajendran et al., 2018).

Inmunomoduladores

Esta clase farmacológica consta de las tiopurinas y el metotrexato. Los inmunomoduladores no son útiles como inductores de la remisión, pero sí para el mantenimiento de ésta (Gajendran et al., 2018).

Tiopurinas

El uso de las tiopurinas en el contexto de la EC data de los años 80. Los medicamentos pertenecientes a esta clase son la azatioprina y la 6-mercaptopurina (Brunton et al., 2019). Sin embargo, cabe mencionar la azatioprina puede transmutarse a 6-mercaptopurina dentro de los eritrocitos. Este último compuesto se metaboliza por múltiples vías, pero el compuesto activo se piensa que es la 6-tioguanina. Esta molécula actúa como inhibidor de la proliferación de linfocitos B y T. Lo anterior lo consigue al reducir la síntesis de ADN en el momento de la replicación celular. Por otra parte, las tiopurinas se ven acompañadas por una gran cantidad de efectos adversos. De hecho, se estima que hasta 10% de los pacientes que toman estos fármacos, los abandonan debido a la presencia de efectos secundarios. Algunos de ellos pueden llegar a ser graves, y en general son: reacciones alérgicas, pancreatitis aguda, mielosupresión y hepatotoxicidad (2%). Adicionalmente, las tiopurinas pueden causar neoplasias dérmicas diferentes a melanoma y desórdenes linfoproliferativos (Gajendran et al., 2018).

Metotrexato

Este fármaco se utiliza desde los años 50 (para tratar artritis y EII) y actúa como un antagonista de folatos. Se puede utilizar para mantener la remisión (o en algunos casos incluso para conseguirla) y es mejor tolerado que las tiopurinas. Sus efectos adversos son: estomatitis, náusea, diarrea, pérdida de cabello, disminución de la cuenta de leucocitos, neumonitis intersticial y fibrosis hepática. Cabe mencionar que se

debe tener precaución al combinar los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con metotrexato, ya que se puede incrementar la toxicidad de este último fármaco (Alqarni & Zeidler, 2020).

Biológicos

Los compuestos biológicos han venido a revolucionar el tratamiento de la EC. Los compuestos más usados pertenecen a las clases de antagonistas de factor de necrosis tumoral y los antagonistas de las moléculas de adhesión (Gajendran et al., 2018).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)

Los anti-TNF se agrupan dentro de lo que se conoce como “proteínas terapéuticas”, ya que presentan una selectividad refinada y además se dirigen de manera directa contra su blanco molecular. Actualmente, los anti-TNF usados para combatir la EC son el infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab (Brunton et al., 2019). Cabe destacar que el primer anti-TNF disponible para tratar la EII, fue el infliximab, por lo que en general se tiene más experiencia con este medicamento. Sus efectos adversos son prurito, rubor, disnea, dolor torácico, hipertensión, dolor muscular, náuseas, cefalea, urticaria, rash y mareo (Gajendran et al., 2018; Bots et al., 2021). Adicionalmente, debido a que estos medicamentos deprimen al sistema inmune, existe un riesgo de infección severa del 2-4% al tomarlos. Otros efectos secundarios a considerar son la polineuropatía y el lupus inducido farmacológicamente. Finalmente, los pacientes que se van a someter a terapias anti-TNF deben realizarse pruebas de hepatitis B y tuberculosis antes de comenzar a utilizar el fármaco.

Antagonistas de las moléculas de adhesión

Estos fármacos se usan tanto para inducir remisión como para mantenerla. Además, al igual que los anti-TNF, también son considerados como “proteínas terapéuticas”, ya que consisten en anticuerpos monoclonales con blancos moleculares definidos. Las dos alternativas terapéuticas dentro de esta clase, con eficacia demostrada para tratar la EC, son el natalizumab y el vedolizumab. Ambos fármacos actúan al

inhibir a las integrinas α -4 β -7 (Gajendran et al., 2018). Por otra parte, el natalizumab también antagoniza a las integrinas α -4 β -1, localizadas en el sistema nervioso central. Lo anterior es contraproducente, ya que los pacientes que utilizan este fármaco, presentan mayor incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Esto se debe a la reactivación del virus John Cunningham y causa una patología potencialmente fatal (Drugs for inflammatory bowel disease, 2023).

Tratamiento de acuerdo a la fase de la EC

El manejo médico de la EC se ajusta según la fase en la que se encuentre el paciente y de acuerdo a la severidad de su cuadro (Brunton et al., 2019). A continuación, se brinda un breve resumen del tratamiento de la EC y de las otras modalidades terapéuticas distintas a las farmacológicas (Gajendran et al., 2018):

- Inducción de la remisión
 - EC ileocecal localizada ligeramente activa: las opciones terapéuticas son la budesonida de liberación ileal (9 mg diarios), 5-ASA, antibióticos y glucocorticoides sistémicos. Adicionalmente, es posible usar mesalamina oral (3.2-4 g diarios) o sulfasalazina (3-6 d diarios) en dosis divididas.
 - EC ileocecal localizada moderadamente activa: budesonida 9 mg diarios o corticosteroides sistémicos. En caso de que el paciente no responda a 5-ASA, esteroides, antibióticos o inmunomoduladores, se puede intentar conseguir la remisión mediante fármacos anti-TNF (infliximab).
 - EC ileocecal localizada severamente activa o fulminante: estos pacientes pueden desarrollar obstrucciones intestinales o abscesos, por lo que se pueden necesitar llevar a cabo procedimientos intervencionistas o quirúrgicos. Adicionalmente, se suele instaurar terapia esteroide con 40-60 mg de prednisona. En caso de que no se obtenga respuesta, se pueden iniciar fármacos anti-TNF.
 - Enfermedad colónica: esteroides sistémicos (afección leve) o tratamiento anti-TNF (afección severa). Para evitar recaídas se suele usar mesalamina o sulfasalazina.
 - EC del intestino delgado extensa: estos pacientes suelen tener afectado un segmento mayor de 100 cm de intestino delgado. La terapia consta de corticoesteroides sistémicos, inmunomoduladores y terapia nutricia. Los fármacos anti-TNF también están disponibles para estos casos.

- EC esofágica y gastroduodenal: estos pacientes conllevan un pronóstico malo. En casos leves generalmente se instauran los siguientes fármacos: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2 y sucralfato de sodio. En casos moderados a graves, se pueden agregar corticosteroides sistémicos, inmunomoduladores y agentes anti-TNF.
- Mantenimiento de la remisión: tiopurinas, metotrexato y azatioprina son alternativas terapéuticas.

Es importante destacar que existen factores que indican la necesidad de instaurar una terapia más agresiva, tal como diagnóstico a edades tempranas, afección intestinal extensa, necesidad de usar corticosteroides en etapas iniciales de la enfermedad y enfermedad perianal al momento del diagnóstico (Gajendran et al., 2018). Todo lo anterior debe ser considerado al momento de tratar a un paciente con EC, sin olvidar que esta enfermedad es dinámica y progresiva. Adicionalmente, hasta 2/3 de los pacientes con Crohn llegan a requerir cirugía durante su curso clínico. Otras alternativas terapéuticas existentes son la endoscopia (que permite recolectar tejido para examinación patológica) y los procedimientos intervencionistas, como el drenaje de abscesos percutáneo.

Pronóstico

La EC es una patología crónica, para la cual desafortunadamente no existe una cura definitiva. Por tal motivo, se estima que 50% de los pacientes con EC, presentan una recaída tras 1 año de su diagnóstico inicial. Adicionalmente, tras 4 años, los pacientes con EC se situarán dentro de una de las siguientes 3 categorías (Cheifetz, 2013):

- Remisión: 22%
- Enfermedad crónica agudizada: 25%
- Enfermedad de curso fluctuante: 53%

Cabe también destacar también que, alrededor de 50% de los pacientes que reciben corticosteroides, desarrollan resistencia o dependencia a estos fármacos. El riesgo de presentar esta complicación aumenta en fumadores y en pacientes donde la EC es de localización colónica (Gajendran et al., 2018). Además, la dependencia a esteroides conlleva una mayor incidencia de los efectos adversos

propios de una terapia larga con estos fármacos (i.e. síndrome de Cushing e incluso supresión adrenal). Finalmente, 80% de los pacientes en remisión durante un año, se mantendrán en remisión los años siguientes. En contraposición, 70% de los pacientes con enfermedad activa durante un año, continuaran con la enfermedad el año siguiente (Rowe, 2020).

CONCLUSIONES


De manera universal, cada vez se comprende más la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias, lo cual las hace más tratables. Esto no es una excepción para la EC, la cual se ha visto beneficiada por las terapias biológicas anti-TNF y anti moléculas de adhesión. Adicionalmente, lo que antes era una enfermedad de reyes y cirujanos, se ha convertido en un padecimiento de países industrializados y genetistas. Lo anterior se debe a que los estudios de asociación de genoma completo (o *GWAS* por sus siglas en inglés) cada vez nos permiten entender mejor los factores causantes de la EC. Así, gracias a estos grandes estudios genéticos, hoy sabemos que muchas personas con EC comparten mutaciones en genes claves de la inmunidad, tales como *NOD2/CARD15*, *ATG16L1* e *IRGM*.

Se espera que todo este conocimiento derive en el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos contra la EC. Esto es necesario debido a la gran carga sobre la salud pública que representan las EII. Esto se refleja mediante la reducción de la esperanza de vida saludable, disminución de la población económicamente activa, ausentismo escolar y laboral y gastos incrementados en atención a la salud (como resultado del riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares de las EII), (van der Have et al., 2014). Adicionalmente, se trabaja para que, con los avances de la farmacología moderna, en un futuro los fármacos biológicos sean más seguros y se resuelvan los riesgos asociados a ellos (infecciones graves y neoplasias). Finalmente, la EC, la CU y en general la EII como tal, son las patologías que más se han beneficiado de los estudios genéticos, por lo que no debería de sorprender que en algunas décadas se pueda encontrar una cura eficaz para estas patologías, que tanto merman la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

ALQARNI, A. M., & ZEIDLER, M. P. (2020). How does methotrexate work? *Biochemical Society transactions*, 48(2), 559–567. <https://doi.org/10.1042/BST20190803>

- ÁLVAREZ, J. P. (2019). De cuando la ileitis regional se convirtió en la enfermedad de Crohn. *Rev Med Clin Condes*, 30(4), 326-329.
- BOTS, S. J., PARKER, C. E., BRANDSE, J. F., LÖWENBERG, M., FEAGAN, B. G., SANDBORN, W. J., JAIRATH, V., D'HAENS, G., & VANDE CASTEELE, N. (2021). Anti-Drug Antibody Formation Against Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 35(6), 715–733. <https://doi.org/10.1007/s40259-021-00507-5>
- BRUNTON, L. L., HILAL-DANDAN, R. Y KNOLLMANN, B. C. (2019). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ciudad de México, México: McGraw-Hill.
- CHEIFETZ, A. S. (2013). Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 309(20), 2150-8.
- CHEN, Y-H. (2018). Crohn Disease Imaging. *Medscape*. Recuperado de: <https://emedicine.medscape.com/article/367666-overview>
- DRUGS FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. (2023). The Medical letter on drugs and therapeutics, 65(1680), 105–112. <https://doi.org/10.58347/tml.2023.1680a>. doi: 10.58347/tml.2023.1680a
- GAJENDRAN, M., LOGANATHAN, P., CATINELLA, A. P. Y HASHASH, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20-57.
- GASSULL, M. A. Y MAÑOSA, M. (2015a). Antecedentes históricos de la Colitis Ulcerosa. *Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*. Recuperado de: <https://geteccu.org/pacientes/antecedentes-historicos/antecedentes-historicos-de-la-colitis-ulcerosa>
- GASSULL, M. A. Y MAÑOSA, M. (2015b). Antecedentes históricos Enfermedad de Crohn. *Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*. Recuperado de: <https://geteccu.org/pacientes/antecedentes-historicos/antecedentes-historicos-enfermedad-de-chron>
- GHAZI, L. J. (2019). Crohn Disease. *Medscape*. Recuperado de: <https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview>
- GONZALEZ-RAYAS, J. M., & MENDOZA-SIGALA, M. (2023). Linguistic underrepresentation in medical publishing: perspectives around the COVID-19 pandemic. *Archives of Evidence-Based Medicine*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.59706/aebmedicine.v1i1.7691>
- KUMAR, V., ABBAS, A. K. Y ASTER, J. C. (2015). *Robbins y Cotran: Patología Estructural y Funcional*. Barcelona, España: Elsevier.
- KÚSULAS-DELINT, D., GONZÁLEZ-REGUEIRO, J. A., RODRÍGUEZ-ALDAMA, J. C., GARCÍA-MIRANDA, F. S., GARCÍA-SANTOS, R. A., LIZARDO, A. E. Y GUTIÉRREZ-GROBE, Y. (2016). Crohn's disease: Review and current concepts. *Rev Invest Med Sur Mex*, 23(1), 10-20.

- 
- LOCKHART-MUMMERY, H. E. Y MORSON, B. C. (1960). Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut*, 1(2), 87-105.
- OSTERMAN, M. T. Y LICHTENSTEIN, G. R. (2018). Colitis ulcerosa. En Feldman, M., Friedman, L. S. y Brandt, L. J. (Eds.). *Sleisenger y Fordtran: Enfermedades digestivas y hepáticas* (pp. 2023-2061). Barcelona, España: Elsevier.
- RENDI, M. (2017). Crohn Disease Pathology. *Medscape*. Recuperado de: <https://emedicine.medscape.com/article/1986158-overview#a1>
- Rowe, W. A. (2020). What is the rate of remission in patients with Crohn disease (CD)? *Medscape*. Recuperado de: <https://www.medscape.com/answers/179037-54882/what-is-the-rate-of-remission-in-patients-with-crohn-disease-cd>
- SANDS, B. E. Y SIEGEL, C. A. (2018). Enfermedad de Crohn. En Feldman, M., Friedman, L. S. y Brandt, L. J. (Eds.). *Sleisenger y Fordtran: Enfermedades digestivas y hepáticas* (pp. 1990-2022). Barcelona, España: Elsevier.
- SCHILLER, L. R. Y SELLIN, J. H. (2018). Diarrea. En Feldman, M., Friedman, L. S. y Brandt, L. J. (Eds.). *Sleisenger y Fordtran: Enfermedades digestivas y hepáticas* (pp. 221-241). Barcelona, España: Elsevier.
- VAN DER HAVE, M., VAN DER AALST, K. S., KAPTEIN, A. A., LEENDERS, M., SIERSEMA, P. D., OLDENBURG, B., & FIDDER, H. H. (2014). Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*, 8(2), 93–106. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.007>