



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
DE CROHN: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Autor: Paloma Cortés Cabezudo

D.N.I.: 47293099-Q

Tutor: Marta Manso Manrique

Convocatoria: Febrero 2016

RESUMEN

The CD is an inflammatory idiopathic bowel disease. Symptoms are different in each patient and affects different areas of the digestive tract. The diagnosis is established with the signs and symptoms presented by the patient, along with a series of clinical and biochemical tests. New therapies, combined with his experience with other drugs, offer specific treatment protocols for each phase of the disease, and depending on the affected area. The CD is usually associated to malnutrition, due to malabsorption of nutrients as a result of the disease. That's why, together with drug treatment, it is recommended to follow some dietary guidelines.

La EC es una enfermedad inflamatoria intestinal de carácter idiopático. La sintomatología presenta gran variedad interindividual y afecta a distintas zonas del tracto digestivo. El diagnóstico se establece basándose en los signos y síntomas que presenta el paciente, junto con una serie de pruebas bioquímicas y clínicas. Las nuevas terapias, combinadas con la experiencia con otros fármacos, ofrecen unos protocolos de tratamiento específicos para cada fase de la enfermedad y en función de la zona afectada. La EC suele asociarse a malnutrición, debido a la mala absorción de algunos nutrientes como consecuencia de la enfermedad. Es por ello por lo que, junto con el tratamiento farmacológico, se recomienda seguir unas pautas dietéticas.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn, junto con la Colitis Ulcerosa, son los dos tipos principales de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se trata de una enfermedad idiopática y de afección crónica, que puede recurrir varias veces durante la vida. Presenta bases comunes pero una gran variedad interindividual, lo que hace difícil el establecer un tratamiento adecuado a cada persona. A esto se le suma la periodicidad de la enfermedad, combinando fases de remisión, que pueden ser más o menos largas, con brotes y actividad de la enfermedad. No hay forma de predecir y anticiparse a la aparición de síntomas ^{1, 2, 4}.

OBJETIVOS

Obtener una visión general de la Enfermedad de Crohn. Revisión del tratamiento farmacológico y nutricional en la actualidad. Conocer las indicaciones de tratamiento en los distintos momentos de la enfermedad.

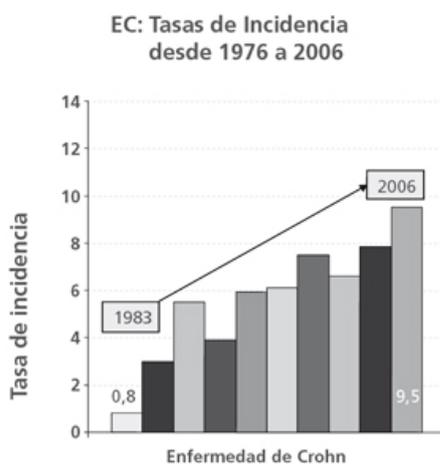
METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda en distintas bases de datos y portales para obtener artículos académicos, estadísticas y resto de información que sea de utilidad. Se ha revisado y contrastado la información obtenida, y se ha elaborado un compendio que recoja los datos más actuales y fidedignos.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial (datos de 2014) de la EC es de aproximadamente 1-10 casos por cada 100.000 habitantes. En España se estima la incidencia de EC en 110-125 casos por cada 100.000 habitantes. Afecta a ambos sexos por igual. La edad más común de inicio de la enfermedad es entre los 15 y los 40 años, con un segundo pico de incidencia a los 60-80 años. Entre un 15 y un 30% de las personas que padecen la EC tienen un familiar (principalmente hermanos y en ocasiones los padres) con algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. La EC aparece con mayor frecuencia en la raza blanca, y, dentro de esta, se ha demostrado que los de ascendencia judía tienen un riesgo de padecerla hasta 5 veces mayor que el resto de la población. También se ha observado una mayor incidencia en las zonas del norte tanto de Europa como de Estados Unidos, así como en las zonas industrializadas respecto de las zonas rurales. La prevalencia (casos totales) es aproximadamente 10-20 veces la incidencia (casos nuevos). La mortalidad no difiere de la del resto de la población ^{2, 5, 13, 14}.



“¿Por qué está aumentando la incidencia de la EIIC?”

C. Saro Gismera Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

Las tasas de incidencia han aumentado considerablemente desde que se describió la enfermedad por primera vez. La teoría más común se basa en los cambios medioambientales relacionados con la industrialización ¹⁶.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, aunque las teorías actuales apuntan al sistema inmune y bacterias como principales causas. No es una enfermedad contagiosa. Existe una predisposición genética, aunque la probabilidad de desarrollar la enfermedad de un niño con algún progenitor enfermo, es muy poco mayor que la de la población en general.

En resumen, la EC no es una enfermedad hereditaria, ni tampoco contagiosa, sino más bien el resultado de una interacción entre los factores ambientales y un trastorno de la inmunidad en personas genéticamente susceptibles ^{2, 5, 8, 14}.

SÍNTOMAS

Puede comprometer a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. El intestino delgado y sobretodo el íleon terminal, resultan afectados en casi el 75% de los casos, y sólo alrededor del 15 al 25% comprenden únicamente el colon. Normalmente se intercalan zonas del intestino afectadas con otras sanas, de manera que los segmentos inflamados no lo están de manera continua. La inflamación afecta a todas las capas de la mucosa, con aparición de úlceras, abscesos y fístulas. Al remitir estas afecciones se produce fibrosis, cicatrización y engrosamiento de la submucosa, lo que produce estrechamiento con mayor o menor reducción de la luz intestinal ^{2, 3, 4, 8}.

No todos los pacientes presentan todos los síntomas, y no todos los manifiestan en el mismo grado. Los principales síntomas de la EC son:

- Dolor abdominal. Cólicos. Localizados en la región derecha y/o zona inferior del abdomen. Se da en el 70% de los pacientes.
- Diarrea acuosa con o sin sangre. Es el síntoma más común. Si la EC afecta al colon suele aparecer sangre (40% de los pacientes), pus o moco (50%).

- Fiebre. Debida principalmente a la inflamación intestinal. La fiebre alta puede indicar la presencia de una infección (por ejemplo un absceso).
- Fatiga. Puede ser consecuencia de una anemia
- Inapetencia. Pérdida de peso. Afecta al 60 % de los pacientes
- Rectorragia o Hemorragia rectal. Como consecuencia de la presencia de ulceraciones en la pared intestinal. Aparece en aproximadamente el 50% de los pacientes con afectación del colon y en un 25% de los pacientes con enfermedad ileo-cólica.
- Tenesmo.

Otras manifestaciones extraintestinales son:

- Eritema nodoso: (11%) lesiones dolorosas, inflamadas y enrojecidas, que aparecen sobre todo en las piernas.
- Estomatitis aftosa: hinchazón y úlceras bucales.
- Conjuntivitis, uveítis y epiescleritis: (3%) úlceras o inflamación de los ojos.
- Manifestaciones en las articulaciones: artropatía periférica (10%), sacroileitis (14%) y espondilitis anquilosante (2-7%).
- Afectación hepática: colangitis esclerosante primaria: poco frecuente en la EC (1,2%). Se caracteriza por la alteración de los conductos hepáticos.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico se realizan una serie de pruebas que aportan información sobre las manifestaciones de la enfermedad. Se basa en la combinación de signos y síntomas que presenta el paciente, y se complementa con pruebas bioquímicas y clínicas del aparato digestivo ^{2, 5, 8}.

- Exploración física: revisión del estado general, toma de pulso, tensión arterial, temperatura, palpación del abdomen, inspección oral y perianal y tacto rectal.
- Análisis de clínicos (sangre y orina): para conocer la actividad y repercusión de la enfermedad. Medición de los marcadores de la inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, plaquetas, fibrinógeno)
- Colonoscopia y biopsia.

- Enema opaco.
- Enteroclorisis.
- Gammagrafía con leucocitos marcados.
- Tránsito intestinal.
- Ecografía abdominal.
- Gastroscopia y biopsia.
- Radiografía simple de abdomen.
- Resonancia magnética nuclear.
- TAC de abdomen.

Características	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Edad al inicio	Jóvenes	Jóvenes a mediana edad
ANATOMÍA PATOLÓGICA		
Profundidad de afección	Transmural	Mucosa y submucosa
Afección rectal	50%	95%
Afección del intestino delgado	Afectado	Por lo general normal
Masa inflamatoria	Crónica extensa	Rara
Esteatorrea	Frecuente	Ausente
Estenosis fibrosa	Común	Ausente
MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
Rectorragia	Ocasional	Común
Diarrea	Presente	Temprana y frecuente
Pérdida de peso	Presente (60-70%)	Presente (20-50%)
Absceso anal	Común	Ocasional
Fístulas	Comunes	Raras
MANIFESTACIONES GENERALES		
Artritis	Común	Poco frecuente
Eritremanodoso	Común	Presente (5-10%)
Nefrolitiasis	Ocasional	Rara

Fuente: Black J, Matassarín-Jacobs E. En: Lucjman & Sorensen's Medical-Surgical Nursing. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993

No es necesario realizar todas estas pruebas para diagnosticar la enfermedad, cada una aporta información para establecer el diagnóstico. Esto es determinante para diferenciar la EC de la Colitis Ulcerosa (CU) ¹⁴.

COMPLICACIONES

No todos los pacientes presentan complicaciones, y no todos presentan las mismas. A continuación se describen las complicaciones más habituales de la EC ^{3, 5, 8}:

- Estenosis intestinal: puede ser única o múltiple, y se localiza preferentemente en el íleon. Se produce tanto en la fase crónica por fibrosis (rigidez) de la pared intestinal, como en los brotes agudos por inflamación.
- Fístulas y abscesos: se producen como consecuencia del proceso inflamatorio transmural, que se profundiza abarcando todo el grosor de la pared intestinal
- Enfermedad de Crohn perianal: presencia de fisuras, fístulas y abscesos en la zona anal. En muchos casos es la manifestación más importante, siendo un dato muy característico de la EC.
- Hemorragia masiva: se caracteriza por una expulsión de abundante sangre (color rojo oscuro) por el ano. Se trata de una complicación poco frecuente (1-2%)
- Perforación: tan sólo se produce en el 1% de los casos. Se manifiesta como dolor abdominal, malestar general, fiebre, sudoración, y, en ocasiones, los signos de peritonitis son evidentes (abdomen en tabla).
- Megacolon tóxico (5%)
- Cáncer: la incidencia y mortalidad es similar entre la población general y los pacientes de EC, aunque existe mayor riesgo en:
 - Cáncer asociado con inflamación crónica: adenocarcinoma, cáncer colorrectal.
 - Cáncer asociado con terapia inmunosupresora.
- Osteoporosis (5 y el 10%).
- Infecciones oportunistas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la EC va encaminado a dos objetivos: tratar los brotes y mantener la remisión. También se utilizan antibióticos y analgésicos para tratar las infecciones y aliviar el dolor. La indicación del tratamiento se realiza en función de la localización de las lesiones, el grado de inflamación y la existencia o ausencia de complicaciones.

Los fármacos que se utilizan se dividen en **5 grupos** ^{6, 7, 8, 10, 17}:

Aminosalicilatos: Se trata de derivados del ácido 5-aminosalicílico. Actúan como antiinflamatorios de efecto local en la mucosa intestinal. Está indicado para la inducción de la remisión de EC leve que afecte al colon. Se administran por vía oral o rectal, mediante supositorios, enemas o espumas. Los principales fármacos de este grupo y sus efectos secundarios más habituales son:

- **Sulfasalacina:** es una combinación de ácido-5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina) y sulfapiridina unido por un enlace azoico. Su estructura permite el acceso al colon. Las bacterias intestinales (azorreductasas) escinden la molécula liberando el ácido 5-ASA. El principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción de leucotrieno B₄. El 40% de los pacientes presentan efectos adversos leves. La mesalazina es la parte responsable de la actividad antiinflamatoria, mientras que la sulfapiridina produce la mayoría de los efectos secundarios. Los efectos secundarios son frecuentes y limitan su uso, los más característicos son: cefalea, anorexia, dolor epigástrico, diarrea, náuseas y vómitos. También puede producir reacciones de hipersensibilidad: exantema, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis y alteraciones reversibles de los espermatozoides. Es importante tener en cuenta que requiere un suplemento de ácido fólico, porque suele ver disminuida su absorción. La dosis recomendada es de 50-100 mg/Kg/día en tres dosis.
- **Mesalazina:** su efecto sobre la mucosa intestinal parece ser más efectivo al tener contacto directo con la zona afectada. En vista de los efectos adversos producidos por la sulfamida, se han desarrollado formas galénicas de 5-ASA que no contienen este componente. Entre ellas se encuentra la mesalazina con cubierta entérica de etilcelulosa para evitar su rápida absorción en el intestino delgado. La **olsalazina** es un profármaco formado por dos moléculas de 5-ASA unidas por un grupo "azo", que impide su absorción en el yeyuno. También puede utilizarse mesalazina en supositorios en caso de proctitis o afectación del colon izquierdo. La dosis diaria de mesalazina va desde 25 a 100 mg/Kg/día dependiendo de la severidad. Presenta pocos efectos adversos. Pueden producir intolerancia con frecuencia

superior al 2%: cefalea, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, debilidad, alopecia leve.

Corticosteroides: Por su potente efecto antiinflamatorio son el tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión en la EC activa (brotos). Su mecanismo de acción se cree basado en la modulación de la respuesta inmune y en inhibir la producción de citoquinas. Se deben usar durante un periodo de tiempo limitado, nunca para mantenimiento de la remisión. A continuación se describen los fármacos utilizados, sus usos y efectos adversos:

- **Budesonida:** esteroide de efecto local y biodisponibilidad sistémica muy baja, por lo que los efectos adversos son menores que otros esteroides. Se utiliza cuando la enfermedad está localizada en zona terminal del íleon o ileocecal y el brote es leve-moderado. La dosis administrada es de 9 mg/día durante 2-3 meses. La administración es por vía oral, se presenta en cápsulas de liberación ileal. Como inconveniente tiene un coste más elevado y menos potencia que los esteroides clásicos.
- **Prednisona** o Prednisolona: indicado en brotes moderados o graves, o si no se ha respondido a budesonida. El esquema habitual para inducir la remisión es comenzar con dosis de 1-1,5 mg/Kg/día (máximo 60 mg/día) por cortos periodos de tiempo (4 semanas) y con un descenso escalonado de la dosis (5 mg semanales).
- **Metilprednisolona** o hidrocortisona: indicado por vía intravenosa en brotes graves y con hospitalización.

Los corticosteroides no están indicados para el tratamiento de fístulas perianales ni mantenimiento de la remisión. Los efectos adversos son:

- A corto plazo:
 - Estéticos: acné, edema, cara de luna llena, vello.
 - Trastornos nerviosos: alteraciones del sueño, euforia excesiva o depresión.
 - Hipertensión.
 - Dispepsia.
 - Alteraciones bioquímicas: aumento de transaminasas, glucosa, colesterol.

- A largo plazo (más de 12 semanas):
 - Cutáneos: cambio en la distribución de la grasa, fragilidad de la piel, estrías.
 - Riesgo de cataratas.
 - Disminución de la densidad mineral ósea (menor en budesonida): riesgo de osteoporosis, osteonecrosis y fracturas óseas (30-50%).
 - Aumento del riesgo de infecciones.
 - Miopatía y dolor de articulaciones.

La retirada no progresiva del tratamiento puede suponer efectos adversos como:

- Insuficiencia adrenal aguda: hipotensión, náuseas y vómitos, hiperpotasemia e hiponatremia.
- Mialgias, artralgias.
- Aumento de la presión intracraneal.

Aunque los corticosteroides son los fármacos más utilizados para la remisión de los brotes, sólo una minoría (40-50%) mantienen una respuesta prolongada. El resto desarrollan:

- Corticodependencia (30-40%): aparición de 2 brotes de actividad en un periodo de 6 meses que responden favorablemente al tratamiento esteroide o a la imposibilidad de retirar el tratamiento esteroide tras obtener una buena respuesta en dos intentos sucesivos.
- Corticorrefractoriedad (10-30%): actividad persistente que no responde al tratamiento esteroide. Se considera que un paciente con EC presenta fracaso en el tratamiento esteroide cuando hay ausencia de respuesta favorable tras 2 semanas de tratamiento intravenoso en la enfermedad grave, o, como máximo, un mes de tratamiento por vía oral, cuando la actividad es moderada o leve.

Inmunomoduladores: Este grupo de fármacos están indicados para situaciones de corticodependencia y refractoriedad, en el mantenimiento de la remisión y ante algunas complicaciones (fístulas, lesiones extensas). La efectividad de los fármacos inmunomoduladores en el mantenimiento de la remisión de la EC y el buen perfil de

seguridad está ampliando las condiciones de utilización de estos fármacos en la actualidad.

Los fármacos más utilizados son:

- **Tiopurinas:** inhiben la síntesis de ADN e inducen la apoptosis de los linfocitos T, inhibiendo la respuesta inmunitaria. La azatioprina es absorbida con rapidez y pasa a 6-mercaptopurina, que es metabolizada al producto final activo, el ácido tiosínico, un inhibidor de la síntesis de ribonucleótidos de purina y de la proliferación celular.

- Azatioprina (AZA): la dosis recomendada es de 2-3 mg/Kg/día por vía oral.
- Mercaptopurina (6-MP). Dosis de 1-1,5 mg/Kg/día. Vía oral.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Mielotoxicidad (2,5%): Supresión de la medula ósea, leucopenia. Es el efecto adverso potencialmente más grave. La determinación de la actividad de la tiopurinamiltransferasa (TPMT), enzima implicada en el metabolismo de la azatioprina, podría identificar a un grupo de pacientes con un riesgo especialmente elevado de desarrollar mielotoxicidad. Aquellos que sean heterocigotos para el gen de esta enzima presentarán menor actividad de la misma. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes que desarrollan mielotoxicidad tienen un genotipo o fenotipo de la TPMT normal, por lo que en todos los casos se recomienda la monitorización analítica periódica con hemograma y perfil hepático.
- Molestias gastrointestinales leves frecuentes.
- Pancreatitis (3-10%) en las primeras semanas de tratamiento. Suele ser reversible si se interrumpe la administración del fármaco.
- Fiebre y erupciones cutáneas (5%).
- Hepatotoxicidad (5%).
- Infecciones.
- Ligero incremento del riesgo de desarrollar linfoma.

Las infecciones y leucopenia son consecuencia de la acumulación intraeritrocitaria de metabolitos. Son reacciones dependientes de la dosis y suelen ocurrir tras meses o

años de tratamiento. El resto de las reacciones son de tipo alérgico, por lo general aparecen en el primer mes de tratamiento y son mediadas inmunológicamente y dependientes de la dosis.

- **Metotrexato:** altera la síntesis de ADN al inhibir la dihidrofolato reductasa, e inducen la apoptosis de los linfocitos T. La dosis recomendada es de 15-25 mg semanales para inducir la remisión y reducir la dosis de glucocorticoides. Se administra por vía intramuscular o subcutánea.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Efectos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos y estomatitis. Se reduce con la administración de ácido fólico (5 mg una vez a la semana).
 - Hepatotoxicidad (fibrosis).
 - Neumonitis.
 - Contraindicado en el embarazo: debe interrumpirse 3 meses antes de la concepción, tanto en los hombres como en las mujeres, porque provoca alteraciones genéticas en el embrión (abortivo y teratógeno).
- **Tacrolimus:** bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. Su principal indicación es de forma tópica en la EC perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o AZA/6-MP. Se emplea a una dosis inicial de 0,15 mg/Kg/día, con ajuste posterior según niveles plasmáticos.

Los efectos adversos más comunes son:

- Nefrotoxicidad.
 - Parestesias.
 - Hipertensión arterial.
 - Infecciones oportunistas.
- **Micofenolato:** inhibe la proliferación de los linfocitos T. Es la alternativa a la azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato en pacientes que no los han tolerado o que no han respondido. La dosis empleada es de 15-20 mg/Kg/día.

Terapia Biológica: Estos fármacos están indicados para el tratamiento de enfermedad moderada-grave refractaria a corticosteroides e inmunomoduladores, y para enfermedad fistulizante grave. Para inducir la remisión y mantener la enfermedad

inactiva cuando han fallado otros tratamientos. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos, linfocitos T activados, monocitos y mastocitos de la mucosa intestinal. Sus niveles se encuentran muy elevados en el suero, en la orina y en la mucosa intestinal de los pacientes con EC activa. Los fármacos anti-TNF son versiones sintéticas de proteínas del sistema inmune (anticuerpos) diseñados para atacar al TNF.

- **Infliximab (Remicade®):** es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 anti-TNF- α , que impide su unión al receptor. La fracción constante de este anticuerpo es de tipo inmunoglobulina G1 humana y la fracción variable es de origen murino. Las únicas indicaciones que se han evaluado en estudios prospectivos y controlados son: la inducción y mantenimiento de la remisión de EC luminal y de las fistulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales de la EC.

Se administra en hospital de día por vía intravenosa. La dosis recomendada es de 5 mg/Kg en las semanas 0, 2 y 6 como inducción y, según los ensayos ACCENT I y ACCENT II, cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento. La forma de administración es por infusión intravenosa en 250 ml de solución salina para pasar en 2 horas a una velocidad de 2 ml/min. También se puede utilizar un esquema “en escalera” comenzando con una infusión continua a 10 ml/h y doblando la dosis cada 15 minutos hasta llegar a 250 ml/h. Durante la infusión se deben monitorizar los signos vitales cada 15 minutos, y cada 30 minutos durante las siguientes 4 horas.

La mayoría de las reacciones adversas severas aparecen a partir de la segunda infusión, y abarcan desde reacciones locales relacionadas a la infusión, hasta reacciones sistémicas anafilactoides y complicaciones infecciosas, que pueden presentarse en un 5-30% de los pacientes.

Entre las ventajas de este fármaco se encuentran su rápido comienzo de acción y la posibilidad de conseguir la normalización endoscópica e histológica de la mucosa.

Antes de iniciar el tratamiento es importante descartar infecciones como tuberculosis y hepatitis B, ya que se han descrito reactivaciones durante el tratamiento con infliximab.

Se debe evitar la combinación de tiopurinas y biológicos a largo plazo en pacientes jóvenes por el riesgo poco frecuente de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL).

Algunos pacientes presentan una disminución de la respuesta con el tiempo, o no toleran la infusión, lo cual se ha relacionado con la formación de anticuerpos (17-21%) AT1. La probabilidad de producir estos anticuerpos es superior en pacientes que reciban la infusión según las necesidades o en forma episódica en vez de periódicamente (cada 8 semanas). La profilaxis con hidrocortisona antes de cada infusión con infliximab disminuye la formación de dichos anticuerpos. Cuando se utilice infliximab de forma episódica para las exacerbaciones, los pacientes deberán utilizar inmunosupresión concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato en dosis terapéuticas para disminuir las consecuencias clínicas de inmunogenicidad de los anticuerpos quiméricos ¹⁵.

- **Adalimumab (Humira®):** anticuerpo monoclonal humanizado (formado por secuencias de péptidos exclusivamente humanos) de tipo IgG1. Se une con alta afinidad al TNF- α neutralizando su actividad tanto en la forma soluble como en la que se encuentra acoplada al receptor celular, al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF, produciendo menor inmunogenicidad. La respuesta aparece a las 12 semanas del inicio del tratamiento, y es mayor si se administra con metotrexato. Se ha detectado la formación de anticuerpos neutralizantes de adalimumab en el 5,5% de los pacientes tratados, mientras que cuando se administra conjuntamente con metotrexato es de apenas 0,6%, por lo que se reserva la monoterapia para aquellos pacientes que no toleren el metotrexato o éste se encuentra contraindicado.

Para iniciar el tratamiento se debe administrar en combinación con corticosteroides. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a corticosteroides o cuando el tratamiento continuado con estos sea inapropiado.

La vía de administración es subcutánea mediante un dispositivo autoinyectable (pluma precargada). La dosis de inducción es de 160 mg, 80 mg en las semanas 0 y 2, y 40 mg cada 2 semanas como tratamiento de mantenimiento.

Las precauciones y los efectos adversos son similares a los de otros biológicos, con la diferencia de que los anticuerpos formados son menores en adalimumab que en infliximab.

- **Vedolizumab (Entyvio®):** anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, que se expresa mayoritariamente en los linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión a esta integrina se inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). MadCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo gastrointestinal.

Vedolizumab está indicado para la EC, según la AEMPS (30/06/2014) y EMA (22/05/2014), en el tratamiento de la enfermedad activa, de moderada a grave, en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes la tratamiento convencional o con un antagonista del TNF- α o inmunomoduladores.

La posología es de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6. Y dosis de mantenimiento de 300 mg cada 8 semanas. La administración se realiza en Hospital de Día y la vía de administración es intravenosa. No se debe continuar el tratamiento si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14.

Los efectos adversos más comunes son: náuseas, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea, tos y reacciones relacionadas con la perfusión. Son de mayor interés las infecciones, los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso, que son similares a los de otros anti-TNF- α , excepto los referidos al sistema nervioso ^{11, 12}.

Contraindicaciones de la Terapia Biológica:

- Infección grave activa o en los últimos 3 meses (sepsis, tuberculosis o infección oportunista).
- Presencia de absceso.
- Embarazo y lactancia.
- Historia de neoplasia previa.

- Alergia a las proteínas murinas.
- Estenosis intestinal sintomática.
- Insuficiencia cardiaca.
- Inmunodeficiencia primaria.

Análisis de costes: En la siguiente tabla se muestran los costes medios del tratamiento con fármacos biológicos utilizados en la EC. Los datos pertenecen al Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

Precios durante el primer año de tratamiento:

Medicamento	Adalimumab	Infliximab	infiximab biosimilar	Vedolizumab
Dosis choque	160mg semanas 0 80mg semanas 2	5 mg/kg semanas 0,2,6	5 mg/kg semanas 0,2,6	300 mg semanas 0,2,6
Dosis mantenimiento	40 mg/2 semanas	5 mg/kg/8 semanas	5 mg/kg/8 semanas	300 mg/8 semanas
Coste anual paciente 50 Kg	12.748,12 €	8.706,00 €	6.474,00 €	17.245,31 €
Coste anual paciente 70 Kg	12.748,12 €	12.188,40 €	9.063,60 €	17.245,31 €
Coste anual paciente 90 Kg	12.748,12 €	15.670,80 €	11.653,20 €	17.245,31 €

Precios en el mantenimiento del tratamiento:

Medicamento	Adalimumab	Infliximab	Infiximab biosimilar	Vedolizumab
Dosis mantenimiento	40 mg/2 semanas	5 mg/Kg/8 semanas	5 mg/Kg/8 semanas	300 mg/8 semanas
Coste dosis	455,29€	4,353€/mg 435,26€/vial	3,237€/mg 323,72€/vial	2.028,86€
Nº dosis/año	26	6,5	6,5	6,5
Coste anual paciente 50Kg	11.837,54€	7.073,63€	5.260,13€	13.187,59€
Coste anual paciente 50 Kg	11.837,54€	9.903,08 €	7.364,18 €	13.187,59 €
Coste anual paciente 90 Kg	11.837,54 €	12.732,53 €	9.468,23 €	13.187,59 €

Antibióticos: Se considera el uso de antibióticos si existen complicaciones sépticas, síntomas atribuibles a sobrecrecimiento de bacterias o enfermedad perianal. Los más utilizados son:

- **Ciprofloxacino:** 500 mg/12 h. Interacciona con esteroides generando fragilidad en los tendones. No administrar en niños por acumulación en cartílago.
- **Metronidazol:** 15-20 mg/Kg/día dividido en 3 dosis. Efectos secundarios:
 - Intolerancia a corto plazo (50%): diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
 - Polineuropatía si el tratamiento es prolongado.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

La EC puede asociarse a una malnutrición energético-proteica, por lo que la nutrición juega un papel muy importante para poder mantener el estado funcional y evitar el catabolismo proteico endógeno. Para que la nutrición sea adecuada hay que tener en cuenta el estado nutricional del paciente, la gravedad de la enfermedad y la funcionalidad del intestino, valorando la necesidad de intervención quirúrgica. La desnutrición puede afectar a un 25-80% de los pacientes con. Existen 4 mecanismos básicos que provocan la desnutrición en EC ^{4, 5, 8}:

- Disminución de la ingesta: por miedo a que aparezcan síntomas, sobre todo de alimentos lácteos y con fibra.
- Problemas de absorción: por ejemplo, si está dañado el íleon terminal se produce déficit de vitamina B12.
- Pérdidas de proteínas y otros nutrientes: la inflamación y las úlceras en el intestino delgado y el colon provocan que se pierdan en las heces proteínas, hierro y sales. Además, los corticoides aumentan las pérdidas de proteínas y calcio.
- Aumento del consumo de energía: la inflamación consume mucha energía, por lo que aumentan las necesidades calóricas.

La dieta debe ser lo más libre y variada posible. No hay pruebas de que un alimento concreto esté implicado en el desencadenamiento, mantenimiento o empeoramiento de la actividad de la enfermedad. La dieta consiste más bien en evitar aquellos alimentos que de forma repetida y sistémica aumenten los síntomas.

Es importante tener en cuenta los alimentos que se deben evitar en caso de brote o repunte de la enfermedad:

- Alimentos con fibra: legumbres, verduras, fruta.
- Alimentos con grasa: embutidos, bollería industrial.
- Bebidas alcohólicas o con gas.
- Se recomiendan cocciones sencillas: hervido, plancha, horno...

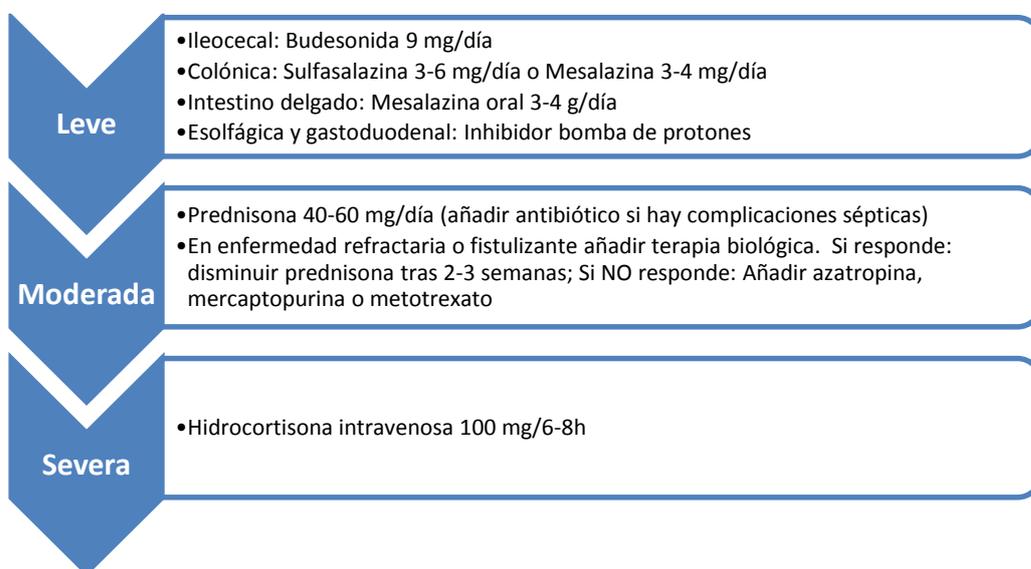
Durante la fase de remisión se recomienda seguir una dieta equilibrada. Una buena nutrición es fundamental en cualquier enfermedad crónica. La alimentación no cura la enfermedad ni previene los brotes, pero ayuda a evitar las consecuencias negativas.

La nutrición enteral está recomendada:

- Como ayuda al tratamiento con corticoides en la fase activa.
- En complicaciones, como la estenosis.
- En pacientes en estado de malnutrición.

CONCLUSIONES

En el siguiente diagrama se establece un protocolo general teniendo en cuenta los aspectos anteriores:



La enfermedad de Crohn en la actualidad no dispone de ningún tratamiento curativo. El tratamiento va encaminado a inducir y mantener la remisión, e intenta controlar la actividad de la enfermedad y así evitar las posibles complicaciones. Los fármacos utilizados tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión presentan buena eficacia. La elección de la estrategia terapéutica debe tener en cuenta la

localización de la enfermedad, el grado de actividad, la respuesta a tratamientos previos y la presencia de factores negativos que puedan agravar la enfermedad

BIBLIOGRAFÍA

1. AMERICAN SOCIETY OF COLON AND RECTAL SURGEONS (ASCRS). *Diseases and Conditions: Enfermedad de Crohn*. <<https://www.fascrs.org/patients/disease-condition/enfermedad-de-crohn>> [Consulta: 2 de noviembre de 2015]
2. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES (NIH). *Health information: Crohn's disease*. <<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/digestive-diseases/crohns-disease/Pages/facts.aspx>> [Consulta: 2 de noviembre de 2015]
3. UNITAT D'ATENCIÓ CROHN-COLITIS (UACC). *Síntomas*. <<http://www.ua-cc.org/es/informacion-general-sintomas>> [Consulta: 3 de noviembre de 2015]
4. CONFEDERACION DE ASOCIACIONES DE ENFERMOS DE CROHN Y DE COLITIS ULCEROSA EN ESPAÑA (ACCU ESPAÑA). *Información sobre EII*. <<http://www.accuesp.com/es/EII/crohnycolitisulcerosa.html>> [Consulta: 3 de noviembre de 2015]
5. FRESENIUS KABI ESPAÑA. "Dossier Enfermedad de Crohn" <http://www.fresenius-kabi.es/nutricionenteral/pdf/patologias/patologia_Crohn.pdf> [Consulta: 3 de noviembre de 2015]
6. INFORME GENESIS-SEFH.
7. TALLER DE CASOS CLINICOS EN FARMACIA HOSPITALARIA-SEFH (en CD). Capítulo: "Digestivo".
8. TORREJON HERRERA, A.; CASTELLS CARNER, I. Y BORRUEL SAINZ, N. (2015) "Todo lo que necesitas saber. Enfermedad de Crohn" soporte visual. Unitat d'atenció Crohn-colitis Hospital General de Vall d'Hebron
9. ALVAREZ, M. Y PANES DIAZ, J. "Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas" 3ª Edición. Capítulo 31 "Terapia inmunomoduladora en la enfermedad inflamatoria intestinal". <http://www.manualgastro.es/manualgastro/ctl_servlet?_f=2&id=3889> [Consulta: 4 de noviembre de 2015]
10. CHAPARRO, M. Y GISBERT, J.P. (2012). "Tratamiento del brote de la enfermedad de Crohn" en *Medicine*, 11(5), p. 309-313. <<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v11n05a90118230pdf001.pdf>> [Consulta: 2 de noviembre de 2015]
11. GONZALEZ CHAVEZ, J.; ASENSI DIEZ, R.; TAMAYO BERMEJO, R.; ALEGRE DEL REY E.J. Y MARTINEZ LOPEZ DE CATRO, N. (2015) "Vedolizumab in Crohn Disease genesis-sefh drug

- evaluation report” en *Farmacia Hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 2015 Sep 1:39 (n05), p. 297-308.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546942>> [Consulta: 8 de noviembre de 2015]
12. LODYGA, M.; EDER, P.; BARTNIK, W.; (and others). (2015) “New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease” *Przegald Gastroenterologiczny*, 10(2), p. 57-60.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631272/>> [Consulta: 8 de noviembre 2015]
13. LOPEZ SAN ROMAN, A. Y BERMEJO, F. (2004) “Enfermedad inflamatoria intestinal en España: los problemas crecen” en *Revista Española de Enfermedades Inflamatorias*, Madrid, Editorial del Vol. 96, Nº 5.
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082004000500001&script=sci_arttext&lng=es> [Consulta: 2 de noviembre de 2015]
14. MEDINA BENITEZ, E.; FUENTES LUGO, D.; SUAREZ CORTINA. “Enfermedad inflamatoria intestinal” en *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*, 18, p. 151-160.
<<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>> [Consulta: 2 de noviembre de 2015]
15. PEREZ CALLE, J.L.; MENDOZA, J.L.; VERA, M.I.; (and others) (2004) “Predictors of response to infliximab in patients with fistulizing Crohn’s disease” en *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (Madrid) Vol. 96, Nº 6, p. 379-384.
<<http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n6/original2.pdf>> [Consulta: 8 de noviembre de 2015]
16. SARO GISMERA, C. (2010) “Por qué está aumentando la incidencia de la EIIC?” en *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día (EII)* Vol.9, Nº3, p. 139-149.
<http://www.eiialdia.com/ArticulosPDF/Vol9-3/1%20REVISIONES%209_3_1.pdf> [Consulta: 4 de noviembre de 2015]
17. TRAVIS, S.P.L.; STANGE, E.F.; LE’MANN, M.; (and others) (2006) “European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management” for the European Corhn’s and Colitis Organisation (ECCO) en *Gut*. 55 (Suppl 1), p. 16-35.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1859997/>> [Consulta: 8 de noviembre de 2015]