



ULL

---

Universidad de La Laguna

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**Facultad de Farmacia**

**Grado en Farmacia**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**TÍTULO: SITUACIÓN ACTUAL DEL  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD  
DE CROHN**

**Autor: Sergio Díaz López**

**Tutor: Antonio Ortega Rivas**

Revisión bibliográfica



Facultad de Farmacia  
UNIVERSIDAD LA LAGUNA

# ÍNDICE

1. Abstract .....	pág. 3
2. Resumen .....	pág. 4
3. Objetivo .....	pág. 5
4. Etiología .....	pág. 6
5. Sintomatología y manifestaciones extraintestinales .....	pág. 7
6. Complicaciones .....	pág. 9
7. Tratamiento .....	pág. 10
7.1. Tratamientos farmacológicos actuales .....	pág. 10
7.2. Tratamientos alternativos .....	pág. 11
7.3. Nuevas terapias .....	pág. 12
8. Conclusiones .....	pág. 14
9. Referencias bibliográficas .....	pág. 15

## 1. Abstract

---

Crohn's Disease (CD) belongs to the group of diseases called Inflammatory Bowel Diseases (IBDs)<sup>1</sup>. CD is an inflammatory disease characterized by idiopathic, local and chronic nonspecific inflammation, It has an unpredictable clinic alternating relapses with periods of inactivity, characteristic symptoms, diverse complications and with variable responses to treatment<sup>2</sup>.

Currently the real cause is still unknown, but there are many theories of which could be the focus of the disease. Most recent ones point to the immune system and bacteria as the main causes due to a deregulated immune reaction to the bowel microbiota<sup>3,5</sup>. It is also pointed if there is a genetic predisposition of a patient with an affected parent. Many gene mutations have been described in patients with the pathology, but the probability of suffering the disease is not much bigger than in a patient without a diseased parent<sup>6,9</sup>.

The most common symptoms are abdominal pain, diarrhea and malnutrition<sup>12</sup>. The affections are different in each patient and can be found in any stretch of the digestive tract, from the mouth to the anus. The damage mainly take place in the large bowel, and in the final section of the small bowel, the ileum<sup>9</sup>. Extraintestinal manifestations and complications are highly variable. They depend on the location and extent of affection, the patient's condition and the course of the disease<sup>13</sup>.

The treatment of this pathology, nowadays does not exist. The therapeutic approach is very complicate so it has not been possible to establish an internationally accepted treatment<sup>2</sup>. The objective is to control the symptoms, the inflammatory reaction, the healing of mucosal lesions, to keep the disease in remission as long as possible and to improve the patient's quality of life<sup>17</sup>.

Thanks to the better knowledge of the etiopathogenesis of CD, alternative therapies and new drugs are emerging. These new have allowed to set up a more individualized treatment, attending more to the symptoms, gravity, location and susceptibility of each patient. Many new therapies are still in the research phase, but all of them are focus on finding a safer and more effective method to achieve a total cure for CD.

## 2. Resumen

---

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología que se incluye dentro del término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)<sup>1</sup>. Se caracteriza por una inflamación intestinal inespecífica, idiopática, local y crónica. Tiene una clínica impredecible alternando recaídas con periodos de inactividad, síntomas característicos, complicaciones diversas y respuestas variables al tratamiento<sup>2</sup>.

Actualmente la etiología exacta se desconoce, aunque existen varias teorías de cuál podría ser el origen de la enfermedad. Las más recientes señalan al sistema inmune y a la flora bacteriana como las principales causas, debido a una reacción inmunológica desregulada hacia la microbiota intestinal<sup>3,5</sup>. También se apunta a la predisposición genética de pacientes con progenitor afectado. Se han descrito numerosas mutaciones de genes en la enfermedad, pero la probabilidad de padecerla no es mucho mayor que en un paciente sin progenitor enfermo<sup>6,9</sup>.

Los síntomas más comunes son el dolor abdominal, la diarrea y la malnutrición<sup>12</sup>. La enfermedad afecta de forma diferente a cada paciente y se manifiesta en cualquier tramo del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Siendo las zonas más dañadas el intestino grueso y la sección final del intestino delgado, el íleon<sup>9</sup>. Las manifestaciones extraintestinales y complicaciones son muy variables y van a depender de la localización y extensión de la lesión, del estado del paciente y de la evolución de la enfermedad<sup>13</sup>.

El abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn es muy complejo, por lo que no se ha podido establecer un tratamiento aceptado internacionalmente<sup>2</sup>. El objetivo es controlar los síntomas, la reacción inflamatoria, la curación de las lesiones de la mucosa, mantener la enfermedad en remisión el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>17</sup>.

Conocer mejor la etiopatogenia de la enfermedad de Crohn, permite que estén apareciendo nuevos fármacos y alternativas terapéuticas que permiten establecer un tratamiento individualizado, atendiendo a los síntomas, la gravedad, la localización y la susceptibilidad de cada paciente. Muchas de estas terapias aún están en fase de investigación, pero todas se centran en encontrar un método más seguro y efectivo para lograr la cura total de la enfermedad de Crohn.

### 3. Objetivo

---

El objetivo de este trabajo es conocer, describir y proporcionar información fundamental del panorama actual de los tratamientos vigentes, los tratamientos alternativos, así como los nuevos avances terapéuticos en la EC. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos nacionales e internacionales (NCBI, Pubmed, SciELO...), páginas web y portales; encontrando artículos académicos, datos estadísticos, tesis doctorales y revistas científicas relacionadas con esta temática.

## 4. Etiología de la enfermedad

---

La causa que origina la Enfermedad de Crohn sigue siendo un enigma. Se la define como un trastorno autoinmunitario, aunque actualmente se desconoce cuál es el origen exacto de la enfermedad<sup>6</sup>. En los últimos años se han desarrollado diferentes teorías de porqué el sistema inmune ataca al tejido del tubo digestivo. Se describe que un foco o agente inicial inespecífico (microbios, virus, componentes de la dieta, tabaco...) pone en marcha una serie de cambios inflamatorios en el intestino, pudiendo aparecer la EC en personas que están genéticamente predispuestas<sup>11</sup>.

Los tres principales culpables de la alteración del sistema inmune son: la genética, la respuesta inmune del intestino y la microbiota<sup>3</sup>. Estos tres factores se relacionan entre si y están influenciados por exposiciones o desencadenantes ambientales (dieta, factores ambientales, tabaco, ejercicio, infecciones, drogas, higiene, estrés)<sup>4,5</sup>.

La enfermedad de Crohn no es hereditaria, las mutaciones y alteraciones identificadas sólo parecen ser factores contribuyentes, pero en ningún caso, la mutación es un factor determinante en la aparición de la patología. Aunque es cierto que, los familiares directos de un paciente enfermo tienen una mayor predisposición<sup>6,9</sup>.

## 5. Sintomatología y manifestaciones extraintestinales

---

La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo<sup>9</sup>. La sintomatología estará marcada por la severidad de la inflamación y por la localización de la afección, por ello, las manifestaciones clínicas variarán de un paciente a otro<sup>11</sup>.

Los síntomas varían desde leves a graves, y pueden aparecer o desaparecer con periodos de reagudizaciones. Suelen cursar en forma de brotes, momentos donde se presenta la sintomatología; y fases de remisión, donde no hay actividad de la enfermedad y el paciente realiza una vida prácticamente normal<sup>12</sup>.

La zona más afectada es el íleon terminal y el inicio del colon, mientras que la afectación del tracto gastrointestinal alto es muy rara<sup>9</sup>. El daño no se produce de manera continua, se intercalan zonas sanas y tramos inflamados. La inflamación afecta a todas las capas de la mucosa, con aparición de úlceras, fístulas y abscesos. Al remitir estas afecciones se produce fibrosis, cicatrización y engrosamiento de la submucosa, lo que produce estrechamiento de la luz intestinal<sup>12</sup>.

Los principales síntomas son<sup>11,12</sup>:

- Dolor abdominal. Suele asociarse al paso del contenido intestinal a través de los segmentos inflamados y congestionados. El dolor es de carácter cólico, aparece después de la ingesta y se suele aliviar tras la defecación.
- Diarrea. Es el síntoma más común y la está relacionada con el proceso inflamatorio intestinal. Además, si la afectación se encuentra en el colon, puede aparecer acompañada de sangre, pus o moco.
- Rectorragia. La hemorragia rectal aparece como consecuencia de la presencia de ulceraciones en la pared intestinal.
- Fiebre. Debido principalmente a la inflamación intestinal.
- Anemia. Es el resultado de la pérdida de hierro por la presencia de sangrados intestinales que van a ser expulsados junto con las heces.

También pueden aparecer manifestaciones clínicas tales como cansancio y fatiga, anorexia, pérdida de peso, tenesmo, lesiones anales (fisuras y úlceras) y fístulas perianales<sup>11</sup>.

La enfermedad de Crohn no solo produce síntomas digestivos, también manifestaciones extraintestinales. Aunque hay pacientes que no presentan ninguna manifestación extraintestinal durante todo el proceso de la enfermedad, las más frecuentes son<sup>13,14</sup>:

- Manifestaciones articulares. Probablemente las más frecuente. El mecanismo no se conoce con exactitud, pero se señala a la respuesta inflamatoria intestinal como desencadenante de la activación de los mecanismos de inflamación articular. Las

principales son la artritis periférica, artritis axial, sacroileitis y espondilitis anquilosante.

- Manifestaciones dermatológicas en piel y mucosas. Pioderma gangrenoso, eritema nodoso y síndrome de Sweet.
- Manifestaciones orales. Incluyen estomatitis aftosa, modularidad mucosa y pioestomatitis vegetante.
- Manifestaciones oculares. Suelen presentarla muy pocos pacientes. Episcleritis, escleritis, uveítis y conjuntivitis.
- Manifestaciones hepatobiliares. Son frecuentes en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, aunque estas alteraciones pueden estar relacionadas con la medicación empleada en el tratamiento o a trastornos nutricionales derivados de la enfermedad. Colangitis esclerosante primaria.
- Enfermedades tromboembólicas. Pueden provocar accidentes cerebrovasculares, trombosis arteriales periféricas o trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar asociado. Relacionada con el proceso inflamatorio del intestino que produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, favoreciendo la coagulación.

## 6. Complicaciones

---

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn suelen estar relacionadas con la inflamación intestinal. Por tanto, aparecen como resultado de la repetición de los sucesos de inflamación y del engrosamiento de las paredes del intestino afectando a su integridad funcional. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes no van a presentar ninguna complicación o no van a presentar las mismas a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>11,15</sup>.

- Estenosis u obstrucción intestinal (Estrechez intestinal).
- Úlceras (Fístulas y abscesos).
- Enfermedad de Crohn perianal (fístulas perianales).
- Hemorragia masiva.
- Perforación.
- Megacolon tóxico.
- Cáncer.
- Osteoporosis.
- Infecciones oportunistas.

## 7. Tratamiento

---

El tratamiento de la enfermedad de Crohn tiene como finalidad dos objetivos: Tratar los brotes (leves, moderados o severos) y mantener la remisión<sup>2</sup>. La terapéutica a utilizar variará según la fase en la que se encuentre la enfermedad<sup>7</sup>. El tratamiento variará en función de la extensión, localización, fenotipo clínico, gravedad de la inflamación, la existencia de complicaciones, respuesta al tratamiento, etc.<sup>8,9</sup>.

### 7.1. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES

Entre los principales fármacos que se utilizan se encuentran: aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunomoduladores, además de las terapias biológicas.

- I. Aminosalicilatos: se emplean en algunos brotes leves de la enfermedad de Crohn, pero no son eficaces en la remisión de la enfermedad activa<sup>7</sup>. Los más utilizados son los derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), como la sulfasalazina y la mesalazina<sup>2</sup>.

Son antiinflamatorios con efecto local en la mucosa intestinal. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B<sub>4</sub>, que es un potente factor quimiotáctico y actúa preferentemente sobre el colon y sobre el íleon terminal<sup>2</sup>. Los adultos con EII tratados con 5-ASA tienen menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, por lo que su uso tiene una doble función la antiinflamatoria y la anticarcinogénica<sup>2</sup>.

- II. Corticoesteroides: Prednisona, metilprednisolona y budesonida<sup>2</sup>. Son utilizados para tratar casos moderados-severos de la enfermedad por su potente efecto antiinflamatorio. Son el tratamiento de primera línea para la remisión de los brotes durante la EC activa<sup>7</sup>. Actúan a través del receptor de glucocorticoides de las células del sistema inmune, activando la señal de apoptosis de las células inflamatorias y linfocitos activados. Reducen la infiltración de células inflamatorias disminuyendo la vasodilatación y permeabilidad vascular<sup>11</sup>.

Por sus efectos secundarios, se emplean por un periodo de tiempo limitado y nunca para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad. Es frecuente la aparición de corticodependencia y corticorefractariedad por el uso de corticoides a lo largo del tiempo<sup>16</sup>.

- III. Inmunomoduladores: Los inmunosupresores más utilizados para reducir la respuesta inmune son las tiopurinas (azatioprina), ciclosporina, metotrexato, tacrolimus y micofenolato inmune<sup>11</sup>. Estos fármacos se emplean para prolongar durante el mayor tiempo posible el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, en los casos donde está contraindicado el uso de corticoesteroides y ante algunas complicaciones, como fístulas y lesiones extensas<sup>7</sup>.

Las tiopurinas y el metotrexato inhiben la síntesis de ADN y ARN e inducen la apoptosis de los linfocitos T, el micofenolato inhibe la proliferación de los

linfocitos T y el tacrolimus bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T. En general inhiben la respuesta inmune alterada por la enfermedad. Las tiopurinas y el metotrexato son los fármacos más utilizados de este grupo, mientras que la ciclosporina, micofenolato y tacrolimus se utilizan cuando fallan los anteriores<sup>11</sup>.

Debido a la efectividad de estos fármacos inmunomoduladores en la fase de remisión y su buen perfil de seguridad, en la actualidad, su indicación está completamente justificada<sup>17</sup>.

IV. Terapias biológicas: Su utilidad es inducir la remisión en los casos de corticodependencia y corticorefractariedad; y mantener la enfermedad inactiva cuando hayan fallado otros tratamientos<sup>7,11</sup>. Los más destacados y utilizados actualmente son:

- Los inhibidores de citoquinas inflamatorias, Infiximab, adalimumab y CDP870. Actúan como anticuerpos anti TNF- $\alpha$ , modificando de forma selectiva la respuesta inmune inhibiendo al factor alfa de necrosis tumoral, que juega un papel importante en el mecanismo de inflamación de la mucosa intestinal<sup>1,2</sup>.
- Las citoquinas antiinflamatorias: IL-10 e IL-11<sup>2</sup>.
- La inhibición selectiva de moléculas de adhesión, mediante anti-adhesinas leucocitarias como el natalizumab<sup>2</sup>.

Las terapias biológicas presentan muy buenos resultados en niños sin un tratamiento previo, evitando así el uso de corticosteroides. Reparar la mucosa y mejoran el crecimiento de la masa ósea, por lo que, los niños llegarían a la madurez con menos secuelas<sup>2</sup>. Sus efectos secundarios se restringen a reacciones de la infusión y efectos locales en el lugar de aplicación<sup>11</sup>.

## **7.2. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Existen diferentes protocolos de actuación cuando los tratamientos convencionales no resultan efectivos, como son la cirugía intestinal, las ostomías, etc. Además, actualmente existe un elevado interés en el control nutricional de las enfermedades, lo que ha propiciado la aparición de métodos complementarios a los tratamientos actuales e incluso ha desencadenado el nacimiento de alternativas terapéuticas.

I. Tratamiento quirúrgico: El tratamiento quirúrgico nunca es una solución definitiva, sino paliativa<sup>17</sup>. Su objetivo principal es conservar en lo posible la mayor longitud intestinal<sup>2</sup>. Principalmente la cirugía y las ostomías<sup>11</sup>.

En la cirugía se incluye la resección de la zona afectada del intestino y la estricturoplastia para reparar una estenosis corta<sup>11</sup>. Debe ser reservada únicamente para casos en que la enfermedad sea refractaria al tratamiento y para resolver complicaciones, como son la estenosis, fístulas, abscesos, perforación, hemorragias incontrolables, cáncer, etc<sup>7</sup>.

Las ostomías, colostomía e ileostomía, pueden ser temporales o definitivas. Son empleadas cuando los sistemas de eliminación naturales en el intestino no están funcionando correctamente<sup>11</sup>.

- II. Tratamiento nutricional: El fin principal es corregir la desnutrición de los pacientes. El tratamiento nutricional contempla dos situaciones donde puede actuar. Como alternativa al tratamiento primario para inducir mediante la dieta la remisión de la actividad en la enfermedad de Crohn. O como un soporte nutricional complementario a la medicación o la cirugía para prevenir o corregir la malnutrición<sup>2</sup>.

En pacientes con poca evolución de la enfermedad, la nutrición enteral (dietas elementales líquidas, semielementales y poliméricas)<sup>2</sup> es tan efectiva como los esteroides, pero sin los efectos secundarios de éstos. Por lo que el tratamiento nutricional puede suponer una opción para alcanzar la remisión de la enfermedad como alternativa al tratamiento primario<sup>17</sup>.

Se deben evitar aquellos alimentos que de forma repetida y sistemática aumenten los síntomas durante la fase de brote (aceite, mantequilla, fruta, legumbres y verduras). Durante la fase de remisión, hay que seguir una dieta equilibrada absolutamente normal. Los enfermos con grandes afectaciones y manifestaciones muy severas no son candidatos a recibir un tratamiento nutricional como alternativa, sino que está enfocado a complementar a los medicamentos o la cirugía<sup>11</sup>.

### 7.3. NUEVAS TERAPIAS

Durante los últimos años han sido muchos los avances que han permitido el descubrimiento de nuevas terapias prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Muchas están todavía en proceso de investigación, pero todas tienen como objetivo principal la cura permanente de la enfermedad.

- I. Probióticos y prebióticos: En la enfermedad de Crohn la flora intestinal juega un papel fundamental, estando la población bacteriana intestinal alterada, tanto en cantidad como en biodiversidad.

Los probióticos, son alimentos con microorganismos (lactobacilos o bifidobacterias, cepas de *Escherichia coli*, enterococos y levaduras como *Saccharomyces boulardii*). Los prebióticos son ingredientes no digeribles que promueven de manera selectiva el crecimiento y la actividad de determinadas cepas bacterianas en el intestino. En general, se trata de oligosacáridos, como la inulina, y carbohidratos de bajo peso molecular, como la lactulosa<sup>19</sup>.

El empleo de probióticos y prebióticos puede influir en la composición cuantitativa y cualitativa de la flora intestinal, en sus propiedades metabólicas, en la mejora de la función protectora de la mucosa e incluso producir una modulación de la respuesta inmune mediante la estimulación de la secreción de IgA o reducción del TNF $\alpha$ <sup>18</sup>.

Aunque los resultados son esperanzadores y sin duda hay un gran potencial para futuras estrategias terapéuticas, se requiere profundizar más en la investigación para identificar cepas probióticas específicas o sus combinaciones, para que sean más eficientes en el tratamiento de la enfermedad<sup>19</sup>.

- II. Transplante de materia fecal: Ciertos estudios han señalado una cierta microbiota específica patógena que contribuye a la aparición de la enfermedad de Crohn, como por ejemplo, *Clostridium difficile*, *Samonella* sp., *Klebsiella* sp., etc. y que paralelamente, muchas bacterias protectoras disminuyen significativamente en estos pacientes, *Bacteroides* sp., *Lactobacillus* sp., etc<sup>20</sup>.

Con el fin de modificar directamente la composición de la microbiota intestinal, se emplea el transplante de la microbiota fecal (TMF), que consiste en la transferencia de materia fecal desde un donante sano, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, al enfermo<sup>21,22</sup>.

Se ha demostrado que después del transplante, la composición de la microbiota bacteriana fecal del paciente era similar a la del donante, siendo este tratamiento altamente efectivo en la enfermedad de Crohn refractaria y recurrente. El TMF es una técnica que continúa en investigación. Su eficacia en las enfermedades inflamatorias intestinales, aunque es muy prometedora es todavía preliminar<sup>21</sup>.

- III. Transplante de células madre: En los últimos años se ha originado un notable avance en el desarrollo de nuevas terapias en la búsqueda de la cura total de la enfermedad. La terapia celular es una de las que ha obtenido los mejores resultados<sup>23</sup>.

El tratamiento se basa en obtener células madre hematopoyéticas de la médula del paciente, destruir completamente su sistema inmunológico mediante la quimioterapia y realizar un trasplante de las células madres para reactivar y regenerar un sistema inmunológico sin la memoria del viejo, con la esperanza de que no ataque al organismo de nuevo<sup>24</sup>.

Aunque los mecanismos responsables del efecto beneficioso de esta terapia no están claramente definidos, es probable que recaiga sobre un fenómeno de reconstitución autoinmune o una erradicación de las células T autorreactivas y células de memoria del sistema inmune, que al ser eliminadas dejan de reconocer a las células del tracto gastrointestinal como extrañas<sup>24</sup>.

Es necesario obtener un material celular que tenga una elevada migración y residencia en el intestino, una alta supervivencia tras el transplante y que regule la reacción inmune consiguiendo así la reparación total del tejido dañado<sup>24</sup>.

El transplante de células madre ofrece resultados esperanzadores y favorables, pero esta nueva terapia en fase de investigación no está exenta de complicaciones. A pesar de que los indicios son muy positivos y sólidos, es un tratamiento arriesgado que necesita de más ensayos clínicos que avalen su eficacia para su uso.

## 8. Conclusiones

---

1. Se desconoce el origen de la enfermedad de Crohn. Aunque se la define como un trastorno autoinmune se identifican como principales causas la respuesta inmune del intestino, la microbiota y el condicionamiento genético del paciente; con un desencadenante inicial inespecífico (microbios, virus, componentes de la dieta, estrés, tabaco...).
2. El tratamiento de la enfermedad de Crohn es complejo y está basado en el control de sus síntomas, inducción y mantenimiento de la remisión y corregir la malnutrición para retrasar en todo momento el tratamiento quirúrgico siendo en todo momento paliativo y no curativo.
3. Los tratamientos actuales basados en el uso de inhibidores selectivos de la inflamación inmunitaria intentan evitar los antiinflamatorios empleados en los brotes como los corticoides, o los tratamientos poco específicos como la mesalazina para la remisión de la enfermedad, con efectos secundarios graves como cefaleas, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, además de la corticodependencia y la corticorefractariedad.
4. La nutrición es un importante soporte de refuerzo en los tratamientos actuales y convencionales, pudiendo llegar a convertirse en un tratamiento alternativo para los casos iniciales o leves de la enfermedad de Crohn y conseguir la remisión de los brotes sin necesidad del uso de medicamentos.
5. La nueva terapia basada en el empleo de probióticos y prebióticos juegan un papel fundamental en la enfermedad de Crohn mejorando el estado de la población bacteriana intestinal alterada en cantidad y en biodiversidad.
6. La nueva terapia basada en el trasplante de materia fecal, restablece la composición de la microbiota bacteriana intestinal del paciente. Este tratamiento es altamente efectivo en la enfermedad de Crohn refractaria y recurrente.
7. La terapia más innovadora es el trasplante de células madre. Se acerca más a los objetivos buscados en el control de la enfermedad de Crohn. Se han obtenido resultados esperanzadores en humanos, y aunque conlleva sus riesgos, podría llegar a convertirse en uno de los tratamientos para conseguir finalmente la cura permanente de la enfermedad de Crohn.

## 9. Referencias bibliográficas

---

1. Júlio César Monteiro Santos Júnior. Crohn's Disease: Current state of biological therapy. *J Coloproctol*, 2011 [citado el 30 de marzo de 2017]; 31 (4):408-419.
2. Lucrecia Suárez, Jorge Diego Agrimbau, Daniel Fuentes. Enfermedad inflamatoria intestinal: situación actual de las alternativas terapéuticas. *Colomb Med* 2007 [citado el 30 de marzo de 2017]; 38 (Supl 1): 34-40.
3. Eduard F. Stange, Jan Wehkamp. Recent advances in understanding and managing Crohn's disease [version1; referees: 4 approved] *F1000Research* 2016 [citado el 3 de abril de 2017], 5(F1000 Faculty Rev):2896.
4. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015 [citado el 3 de abril de 2017] 7: 44.
5. Wright EK, Kamm MA, Teo SM, Inouye M, Wagner J, Kirkwood CD. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 [citado el 3 de abril de 2017];21(6):1219–28.
6. Liu J. Z. & Anderson C. A. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 28; 2014 [citado el 3 de abril de 2017], 373–386.
7. Gary D. Lichtenstein, Stephen B. Hanauer, William J. Sandborn, and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 6 January 2009 [citado el 9 de abril de 2017]. 1-19.
8. Centre for Digestive Disease (CDD) [Internet]. Crohn's disease. Australia. 2017 [actualizado en 2009; citado el 9 de abril de 2017]. Disponible en: [http://www.cdd.com.au/pages/disease\\_info/crohns\\_disease.html](http://www.cdd.com.au/pages/disease_info/crohns_disease.html)
9. Fernando Gomollón, Miquel Sans. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Intestino delgado y colon. [citado el 9 de abril de 2017]. Disponible en: [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/31 Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Crohn.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/31%20Enfermedad%20inflamatoria%20intestinal%20Enfermedad%20de%20Crohn.pdf)
10. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 [citado el 15 de abril de 2017]; 113:72–82.
11. Unitat de'atecnió Crohn-colitis Hospital General de Vall' d'Hebron. "Todo lo que necesitas saber. Enfermedad de Crohn", Barcelona: Torrejon Herrera, A; Castells Carner, I y Borruel Sainz, N.; [actuliazado en 2015; citado el 15 de abril de 2017].
12. Unitat d'Atenció Crohn-colitis [Internet]. Síntomas, manifestaciones extraintestinales y complicaciones. Barcelona. [actualizado el 11 de junio de 2014; citado el 23 de abril de 2017]. Disponible en: <http://ua-cc.org/es/informacion-general-sintomas>

13. Eduard Cabré, Eugeni Doménech. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Intestino delgado y colon [citado el 23 de abril de 2017]. Disponible en: [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/34\\_Manifestaciones\\_y\\_complicaciones\\_extraintestinales\\_de\\_la\\_enfermedad\\_inflamatoria\\_intestinal.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/34_Manifestaciones_y_complicaciones_extraintestinales_de_la_enfermedad_inflamatoria_intestinal.pdf)
14. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*(NY) 2011 [citado el 23 de abril de 2017];7(4):235–241.
15. Crohn's&Colitis Foundation. Intestinal Complications. [actualizado el 1 de mayo de 2012; citado el 23 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/intestinal-complications.html>
16. Maria Esteve. Tratamiento en la enfermedad de Crohn. GH continuada 2002 [citado el 30 de abril de 2017]; 1 (7): 331-337.
17. Medina Benítez, E., Fuentes Lugo, D., Suárez Cortina, L., y Prieto Bozano, G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Hospital 12 de octubre. Madrid. Hospital Ramón y Cajal. Hospital Universitario de La Paz. Madrid. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
18. Kathleen Head, ND, and Julie Jurenka, MT (ASCP). Inflammatory Bowel Disease Part II: Crohn's Disease – Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Alternative Medicine Review* 2004 [citado el 30 de abril de 2017]; 9 (4): 360-401.
19. Fernández-Bañares, Fernando. Probióticos y enfermedad inflamatoria intestinal. Servicio de Digestivo. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. GH continuada 2002 [citado el 30 de abril de 2017]; 1 (6): 288-291.
20. Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 [citado el 3 de mayo de 2017]; 20(40): 14805-14820.
21. Espinoza, R., Quera, R., Meyer, L. Y Rivera, D. Transplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2014 [citado el 3 de mayo de 2017]; 31 (4): 477-482.
22. Rodríguez de Santiago, E., García García de Paredes, A., Ferre Aracil, C., Aguilera Castro, Lara y López San Román, A. Transplante de microbiota fecal: Indicaciones, metodología y perspectivas futuras. *Rev Argent Coloprct* 2015 [citado el 3 de mayo de 2017]; 26 (4): 225-234.
23. Ordás, I., García-Bosch, O., Ricart, E., y Panés, J. Tratamiento con células madre para la enfermedad de Crohn. *Medicina Universitaria* 2010 [citado el 5 de mayo de 2017]; 12 (47): 120-124.
24. Flores AI, Gómez-Gómez GJ, Masedo-González Á, Martínez-Montiel MP. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: A promising therapeutic strategy? *World J Stem Cells*. 2015;7:343–351.