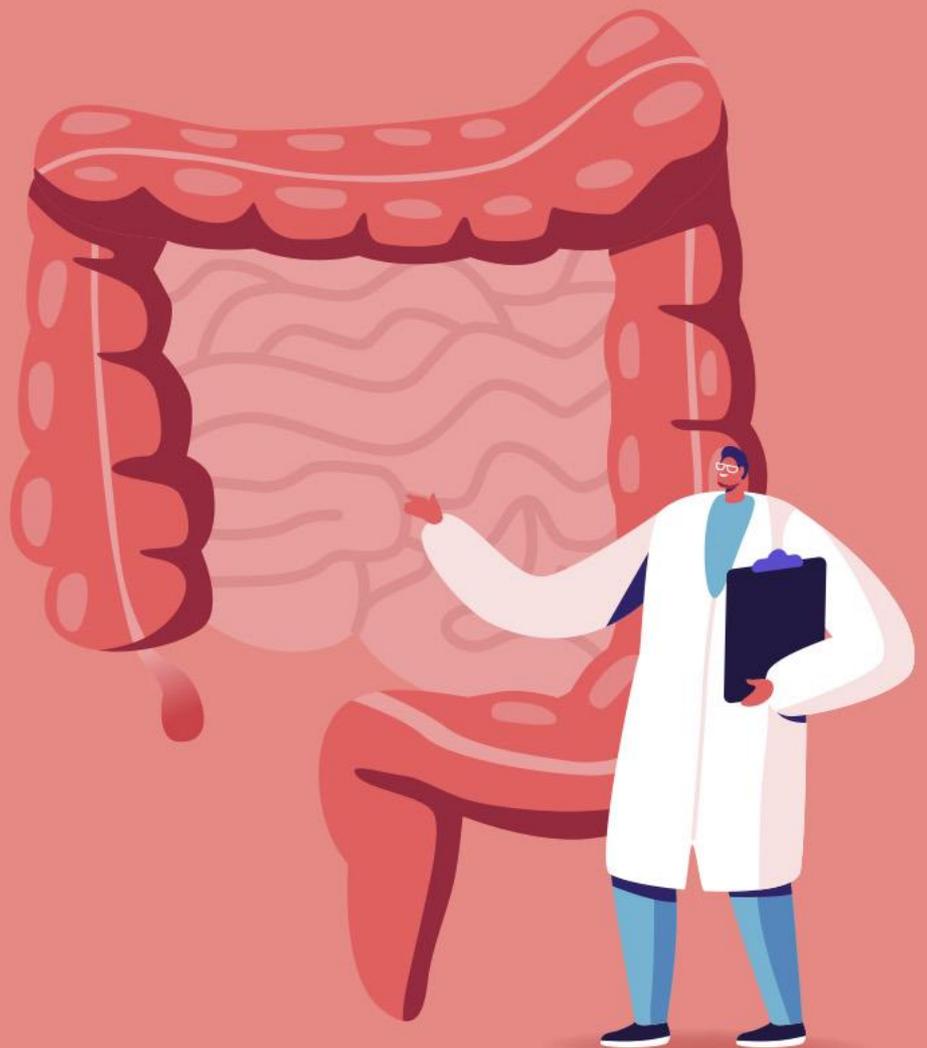


# Enfermedad de Crohn

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción**

### **III. Etiopatogenia**

- Susceptibilidad genética
- Factores ambientales
- Desregulación inmunitaria
- Microbiota

### **IV. Epidemiología y aspectos clínicos**

### **V. Tratamiento**

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
- Perspectivas de futuro

### **VI. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria descrita por primera vez en 1932 por el gastroenterólogo Burrill Bernard Crohn, quien da nombre a la enfermedad, a partir de una serie de casos caracterizados por una inflamación crónica del intestino, predominantemente en el íleon terminal. La enfermedad de Crohn constituye, junto con la colitis ulcerosa, el grupo de enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Estas se diferencian principalmente en que la primera puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, mientras que la segunda afecta solamente a la mucosa del colon. Con el objetivo de concienciar a la población sobre el enorme impacto que ambas entidades ocasionan en la calidad de vida de las personas que las sufren, cada 19 de mayo se celebra el **Día Mundial de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**.

Aunque la etiopatogenia de la enfermedad de Crohn está fundamentalmente relacionada con una alteración del sistema inmunitario, se asume que se trata de una entidad multifactorial que involucra una interacción compleja entre la predisposición genética, diversos factores ambientales, como el tabaquismo o el estrés, y alteraciones en la microbiota intestinal, junto con una respuesta inmunitaria protagonizada por citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-12, IL-17 o IL-23 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

La enfermedad afecta en proporción similar a mujeres y varones y es más prevalente en países desarrollados, con una incidencia que en España se ha estimado en unos 7,4 casos por 100 000 habitantes-año. Uno de los rasgos diferenciales de la enfermedad de Crohn es que puede afectar a cualquier capa del tejido digestivo, lo que se conoce como *inflamación transmural*. A nivel fisiopatológico, se produce una respuesta inflamatoria exacerbada que altera la funcionalidad del tejido afectado, provocando como consecuencia una gran variedad

de signos y síntomas, entre los que destacan las manifestaciones intestinales –diarrea acuosa, en ocasiones con sangre, dolor, malabsorción, con presencia de fístulas en casos graves–. Sin embargo, no son infrecuentes las manifestaciones extraintestinales, que ponen de manifiesto la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, provocando una afectación a múltiples niveles –artritis, uveítis o colangitis, por ejemplo–. Además, las lesiones intestinales pueden evolucionar a tumores malignos, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal.

Los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad explican que su tratamiento se fundamenta en el empleo de agentes con efecto antiinflamatorio y/o inmunosupresor, tales como los derivados del ácido 5-aminosalicílico, los corticosteroides, la azatioprina, distintos agentes biológicos dirigidos al bloqueo de la actividad de citocinas inflamatorias –como los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab–, o terapias orales que interrumpen vías de la inflamación, como la vía JAK-STAT, con fármacos como upadacitinib.

Los fármacos, tanto a nivel comunitario como hospitalario, contribuyen a la detección de posibles casos y a optimizar los resultados del tratamiento farmacológico, ofreciendo además consejos con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes, como el abandono del hábito tabáquico.

El Consejo General de Colegios de Farmacéuticos desea sumarse a la celebración de este Día Mundial con la publicación del presente informe, en el que se documentan los aspectos fundamentales de la enfermedad de Crohn, incluyendo su etiopatogenia, aspectos clínicos, epidemiología y tratamiento, y resaltando también el papel asistencial ejercido por los farmacéuticos.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica de elevada complejidad etiológica. Su presentación clínica cuenta con una gran variabilidad interindividual y provoca un significativo impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. Fue descrita por primera vez en 1932 por el gastroenterólogo Burrill Bernard Crohn, junto con Leon Ginzburg y Gordon Oppenheimer, a partir de una serie de casos caracterizados por una inflamación crónica del intestino, predominantemente en el íleon terminal. A lo largo de las últimas décadas, los avances en la investigación han permitido profundizar en el conocimiento sobre su fisiopatología y manejo clínico, aunque aún persisten interrogantes sobre sus causas exactas y las estrategias óptimas para su tratamiento.

La EII habitualmente se divide en dos grandes tipos: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Las dos tienen en común aspectos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos, radiológicos y patológicos, diferenciándose principalmente en que la **enfermedad de Crohn** (en adelante, EC) puede afectar a todo el tracto digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria o intermitente, siendo una afectación de todas las capas de la pared intestinal (desde la mucosa hasta la serosa) y localizándose preferentemente en el íleon terminal –ileítis–, el colon derecho –colitis– y la región anal (**Figura 1**). Por su parte, la **colitis ulcerosa** afecta solamente a la mucosa del colon, de forma difusa y continua, iniciándose la afectación en el recto, pero pudiendo extenderse desde allí a todo el colon. En los casos en que es imposible diferenciar entre ambas se habla de **colitis indeterminada**.

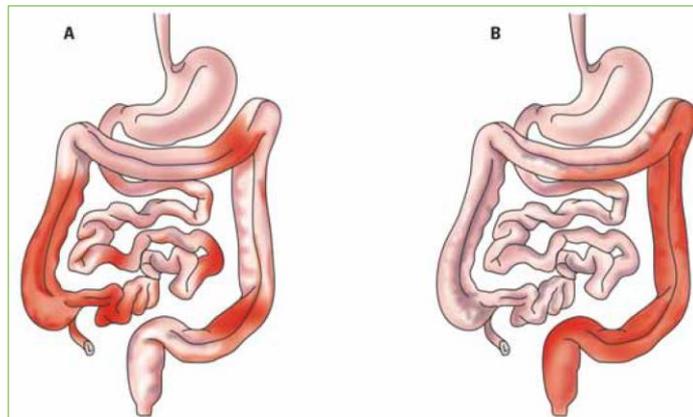


Figura 1. Diferencias anatómicas entre enfermedad de Crohn (A) y colitis ulcerosa (B).

La EC se caracteriza, por tanto, por una inflamación transmural y segmentaria que puede afectar cualquier tramo del tracto gastrointestinal. No existe un único criterio diagnóstico definitivo, sino que este se basa en una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos. La endoscopia, por ejemplo, puede revelar úlceras en "emperdrado" (*cobblestone*), mientras que la histología muestra inflamación crónica con granulomas no caseosos en aproximadamente el 30 % de los casos, un hallazgo característico pero no patognomónico.

Con el objetivo de estandarizar su estudio y manejo, se han desarrollado diversos sistemas de clasificación, siendo el de Montreal el más ampliamente aceptado. Este sistema categoriza la enfermedad según tres parámetros (Satsangi *et al.*, 2006):

1. Edad de inicio: A1 (menor de 16 años), A2 (17-40 años) y A3 (mayor de 40 años).
2. Localización: L1 (íleon terminal), L2 (colon), L3 (íleo-cólica) y L4 (tracto gastrointestinal superior, que puede coexistir con otras localizaciones).

3. Comportamiento: B1 (inflamatorio, no estenosante ni fistulizante), B2 (estenósante) y B3 (fistulizante), con un modificador "p" para indicar enfermedad perianal.

Esta clasificación también tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que el comportamiento fistulizante, por ejemplo, se asocia con una mayor morbilidad.

La **colitis ulcerosa** (en adelante, CU), la otra gran forma de EII, comparte similitudes con la EC, pero también presenta diferencias fundamentales. Mientras que la EC puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal con inflamación transmural y áreas discontinuas (*skip lesions*), la colitis ulcerosa se limita al colon y el recto, con inflamación continua que afecta solo a la mucosa y a la submucosa. La colitis ulcerosa suele comenzar en el recto y extenderse proximalmente, mientras que la enfermedad de Crohn tiene una distribución más impredecible. Clínicamente, la CU se asocia más frecuentemente con diarrea sanguinolenta, mientras que la EC puede presentarse con dolor abdominal y pérdida de peso sin sangrado evidente. Las complicaciones también difieren: las fístulas y estenosis son típicas del Crohn, mientras que la colitis ulcerosa conlleva un riesgo ligeramente mayor de cáncer colorrectal tras periodos prolongados –de años– de inflamación crónica.

La fisiopatología de la EC involucra una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos, ambientales y microbiológicos. Se postula que la enfermedad surge de una **respuesta inflamatoria desregulada** en el tracto gastrointestinal, en la cual el sistema inmunitario ataca de manera inapropiada los

tejidos intestinales, lo que posiblemente viene desencadenado por un estímulo ambiental en individuos genéticamente predispuestos. La inflamación transmural –que afecta todas las capas de la pared intestinal, desde la mucosa hasta la serosa– puede explicar la aparición de complicaciones características de la EC, como fístulas, abscesos y estenosis.

A nivel molecular, se han identificado más de 70 *loci* genéticos asociados con la enfermedad de Crohn en 17 cromosomas distintos (Franke *et al.*, 2010), muchos de los cuales están implicados en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, así como en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Entre los genes más estudiados se encuentra *NOD2*, que codifica para una proteína involucrada en el reconocimiento de componentes bacterianos. Las mutaciones en este gen aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, sugiriendo un papel clave de la microbiota intestinal en su patogénesis. Factores ambientales como el tabaquismo o una dieta rica en grasas y azúcares refinados también han sido implicados en el incremento de riesgo de padecer la enfermedad. Además, la disbiosis, o alteración en la composición de la microbiota intestinal, es un hallazgo frecuente en pacientes con Crohn, aunque sigue siendo objeto de debate si esto es causa o consecuencia de la inflamación.

De este modo, la EC se presenta como una entidad compleja que requiere un abordaje multidisciplinar. En el presente informe se profundizará en sus aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos, así como en el papel de los fármacos en la optimización del tratamiento y en la atención a los pacientes.

## ETIOPATOGENIA

La enfermedad de Crohn es una enfermedad multifactorial, cuya fisiopatología involucra una interacción compleja entre predisposición

### Susceptibilidad genética

Mediante la investigación genética se han identificado numerosos *loci* de susceptibilidad asociados con la enfermedad de Crohn, distribuidos en al menos 17 cromosomas. Entre los genes cuya asociación con la enfermedad se encuentra más fuertemente constatada destaca **NOD2**, localizado en el cromosoma 16. Mutaciones como *R702W*, *G908R* y *L1007fs* en este gen se asocian con un notable incremento del riesgo de sufrir EC, especialmente en individuos homocigotos. Estas mutaciones resultan en una función reducida o en la pérdida de función de **NOD2**, lo que conlleva una disminución en la capacidad de detectar y responder adecuadamente a los patógenos intestinales. En algunos estudios se ha observado que individuos heterocigotos para estas variantes tienen un riesgo 2,4 veces mayor de desarrollar EC, mientras que los homocigotos o heterocigotos compuestos presentan un riesgo 17,1 veces mayor (Kabi *et al.*, 2012).

Por otro lado, el gen **ATG16L1** es fundamental en el proceso de autofagia, un mecanismo celular que permite reciclar y degradar componentes intracelulares, incluyendo la eliminación de patógenos. La mutación *T300A* de este gen ha sido identificada como un factor de riesgo significativo para la EC (Quiniou *et al.*, 2024). Se ha observado que células con esta variante presentan una capacidad reducida para eliminar bacterias intracelulares como *Salmonella typhimurium*, lo que sugiere una disminución en la eficiencia de la autofagia, algo que también se ha postulado para la variante rs10065172 del gen **IRGM** (Noel *et al.*, 2021). En el caso del gen que codifica para el receptor de la interleucina 23 (**IL23R**), se han encontrado polimorfismos relacionados tanto con un menor riesgo de desarrollar EC como con un riesgo incrementado (Zhu *et al.*, 2020).

### Factores ambientales

Los factores ambientales parecen desempeñar un papel crucial en el desencadenamiento y la

genética, factores ambientales, disfunción inmunológica y alteraciones en la microbiota intestinal.

modulación de la EC. El **tabaquismo** es un factor de riesgo bien establecido, asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y tasas más altas de recurrencia (Hernández-Rocha *et al.*, 2024).

Entre otros factores ambientales se incluye la **dieta**: un mayor consumo de azúcares y un bajo consumo de vegetales se asocian con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Racine *et al.*, 2016). Además, la deficiencia de vitamina D también se ha vinculado a la EC, especialmente a la posibilidad de sufrir una mayor actividad de la enfermedad (Ko *et al.*, 2019), si bien también se conoce que la propia EC es un factor de riesgo para la deficiencia de vitamina D debido a la afectación del tejido intestinal, que dificulta la absorción de esta vitamina (Fletcher *et al.*, 2023).

El **estrés** se ha considerado como un desencadenante potencial debido posiblemente al aumento de la susceptibilidad a la infección como consecuencia del deterioro de las respuestas funcionales inmunitarias. Parece ser que el estrés juega más un papel modulador de las manifestaciones de la enfermedad que iniciador de la patología. En este sentido, cabe mencionar que el riesgo de exacerbación de la sintomatología clínica parece estar asociado a un estado de estrés prolongado.

### Desregulación inmunológica

La respuesta inmunitaria en la EC se caracteriza por una inflamación crónica sostenida, impulsada principalmente por la activación de linfocitos T, especialmente las células CD4+. Estas células se diferencian en subconjuntos efectores como T<sub>h</sub>1 y T<sub>h</sub>17, que producen citocinas proinflamatorias como IL-17. En la EC, esta producción parece verse fomentada por las mutaciones en **IL23R** (Di Meglio *et al.*, 2011). Estas citocinas perpetúan la inflamación al activar macrófagos y reclutar otras células inmunitarias, lo que resulta en daño tisular.

Por otro lado, las células T reguladoras ( $T_{reg}$ ), responsables de suprimir respuestas inmunitarias excesivas mediante la producción de citocinas antiinflamatorias y factor de crecimiento transformante beta ( $TGF-\beta$ ), muestran disfunción o reducción en número en pacientes con EII (Boden *et al*, 2008), contribuyendo a la inflamación descontrolada. Las células del sistema inmunitario innato, como macrófagos y células dendríticas, también participan al producir citocinas proinflamatorias y presentar antígenos a las células T, cronificando la respuesta inmunitaria.

### Microbiota

Aunque la disbiosis –alteración del equilibrio entre microorganismos beneficiosos y patógenos en la microbiota intestinal– parece un sello distintivo de la EC, el papel de la microbiota en esta enfermedad está mejor descrito en modelos animales que en estudios clínicos en

humanos. Los pacientes con EC parecen presentar una diversidad microbiana reducida, con una disminución de especies beneficiosas de bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii* (y otras especies del género *Faecalibacterium*), que ejerce funciones antiinflamatorias (McLellan *et al*, 2025), y un aumento de especies patógenas como *Escherichia coli* invasiva adherente (Xu *et al*, 2023), que actuaría promoviendo la fibrosis del tejido intestinal. Estas alteraciones pueden desencadenar o exacerbar la inflamación al comprometer la barrera epitelial y estimular respuestas inmunitarias aberrantes.

En este sentido, es característico en la EC el compromiso de la barrera epitelial, lo que resulta en una mayor permeabilidad intestinal que permite el paso de antígenos y patógenos, formándose así un círculo vicioso que desencadena respuestas inmunitarias de forma crónica (Caparrós *et al*, 2021).

## EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista epidemiológico, la enfermedad de Crohn muestra patrones distintivos que reflejan las influencias tanto genéticas como ambientales previamente comentadas. La EC es más prevalente en países desarrollados, particularmente en Europa Occidental y América del Norte, donde las tasas de incidencia oscilan entre 5 y 20 casos por 100 000 habitantes-año, y la prevalencia puede superar los 300 casos por 100 000 habitantes (Kumar *et al.*, 2023). En España, el estudio EpidemIBD

estimó una incidencia de 16,2 casos de EII por 100 000 habitantes-año, de los que 7,4 casos corresponden a la EC (Figura 2). Entre otros resultados de este estudio, cabe destacar –tal y como se ha descrito en otros estudios sobre la EII– que el género no parece ser un factor determinante, ya que la EC afecta en proporción similar a hombres y mujeres, y que el tiempo de retraso en el diagnóstico alcanza los 3 meses (Chaparro *et al.*, 2021).



**Figura 2.** Incidencia acumulada (casos/100 000 habitantes-año) de enfermedad de Crohn en España en el año 2017, por Comunidades Autónomas. Tomada de (Chaparro *et al.*, 2021).

Los síntomas de la enfermedad de Crohn son heterogéneos y dependen de la localización, extensión y comportamiento de la inflamación. Los más comunes incluyen dolor abdominal –a menudo localizado en el cuadrante inferior derecho en casos de afectación ileal–, diarrea crónica, pérdida de peso, fatiga, fiebre y sensación de evacuación incompleta (tenesmo). Estos síntomas pueden fluctuar en intensidad y duración, alternándose periodos de actividad (brotes) con otros de remisión.

Entre las **manifestaciones intestinales**, uno de los síntomas más característicos es la diarrea crónica, que puede ser acuosa y, en ocasiones, contener sangre. Esta diarrea puede estar

acompañada de dolor abdominal y calambres. La pérdida de peso y la disminución del apetito son frecuentes, especialmente en casos donde la enfermedad afecta al intestino delgado, lo que puede interferir con la absorción de nutrientes. En situaciones más graves, pueden desarrollarse complicaciones como abscesos y estenosis, que pueden requerir intervención quirúrgica. Además, la EC puede presentarse con síntomas perianales, como dolor o secreción cerca del ano debido a la formación de fístulas<sup>1</sup> o abscesos en esa área.

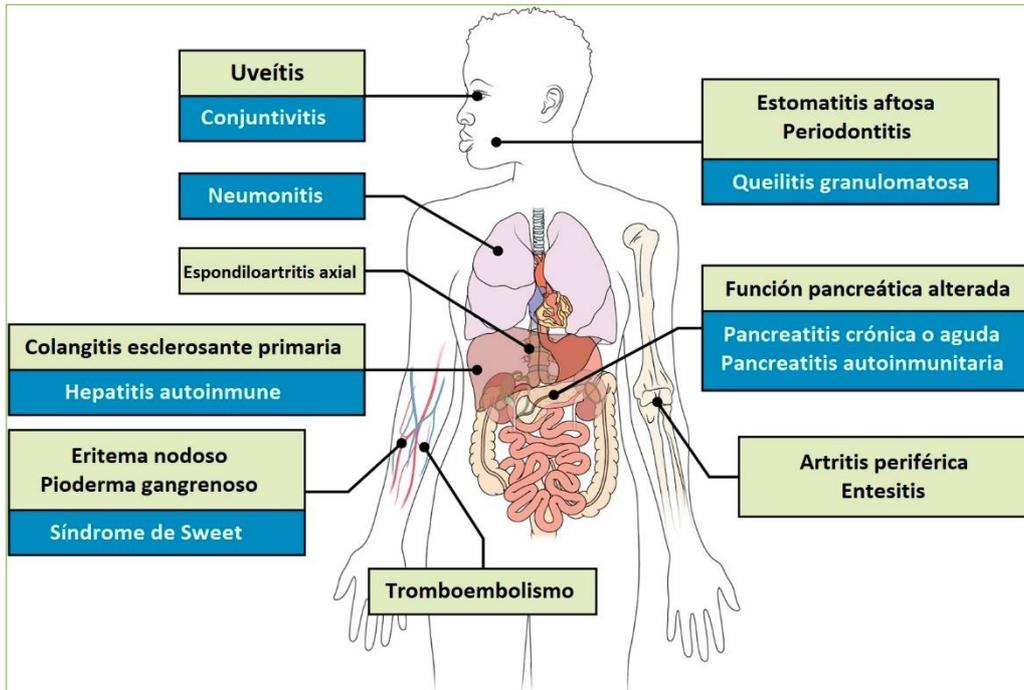
Además, dado que la EC no se limita al tracto gastrointestinal, son también comunes las **manifestaciones extraintestinales** (Figura 3), que

<sup>1</sup> La formación de fístulas es una complicación frecuente en pacientes con EC. Las fístulas son lesiones que conectan distintos tejidos (por ejemplo, el canal rectal con la zona del ano, o el

intestino con la vejiga) y se manifiestan con inflamación y dolor, pudiendo sangrar o supurar.

incluyen con frecuencia artritis, eritema nodoso, uveítis y colangitis esclerosante primaria. Estas manifestaciones reflejan la

naturaleza sistémica de la enfermedad y subrayan la necesidad de emplear un enfoque holístico para su manejo.



**Figura 3.** Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn. Adaptada de (Rogler *et al*, 2021). En verde, manifestaciones frecuentes; en azul, manifestaciones poco frecuentes.

- Las **articulaciones** se ven frecuentemente afectadas en la enfermedad de Crohn. Las artralgias y la artritis periférica son comunes, afectando principalmente a las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. Además, puede presentarse espondiloartritis axial, incluyendo sacroileítis y espondilitis anquilosante, que se manifiestan con dolor lumbar inflamatorio y rigidez (Rogler *et al*, 2021).

- Las **lesiones cutáneas** son otra manifestación extraintestinal frecuente. El eritema nodoso, caracterizado por nódulos dolorosos en las piernas, es una de las más comunes. El pioderma gangrenoso –una úlcera cutánea dolorosa–, aunque menos frecuente, puede ser grave. Estas lesiones suelen correlacionarse con la actividad de la enfermedad intestinal.

- Las **complicaciones oculares** incluyen uveítis, epiescleritis y escleritis. La uveítis puede causar dolor ocular, enrojecimiento y visión borrosa, y requiere atención oftalmológica inmediata. La epiescleritis y la escleritis también se presentan con enrojecimiento ocular y pueden

estar asociadas con la actividad de la enfermedad.

- La colangitis esclerosante primaria es una **complicación hepática** asociada a la EC, aunque más común en la colitis ulcerosa. Esta condición inflamatoria de los conductos biliares puede progresar a cirrosis y aumenta el riesgo de colangiocarcinoma.

- Los pacientes con EC pueden desarrollar **litiasis renal**, especialmente aquellos con afectación del intestino delgado. La deshidratación, la alteración de la permeabilidad intestinal y la malabsorción de nutrientes son factores que contribuyen a la formación de cálculos renales (Gaspar *et al*, 2016).

- Las **lesiones orales**, como las úlceras aftosas, son comunes en la enfermedad de Crohn. Estas úlceras pueden ser dolorosas y afectar a la alimentación y a la calidad de vida del paciente. En algunos casos, pueden preceder a los síntomas intestinales y pueden ser indicativas de una exacerbación (Pecci-Lloret *et al*, 2023).

La evolución de la enfermedad de Crohn es prácticamente impredecible. En la mayoría de los casos se observa un curso crónico intermitente, con exacerbaciones y remisiones separadas por periodos variables, que pueden oscilar entre semanas, meses o incluso años; de hecho, en torno al 10 % permanece asintomático durante muchos años tras el primer brote. Sin embargo, la mayoría de los pacientes necesitarán alguna intervención quirúrgica a lo largo de su vida.

La afectación ileocólica es la que con más frecuencia va a requerir cirugía (hasta el 90 % de los casos), siendo las causas directas más frecuentes la aparición de estenosis con obstrucción intestinal aguda o recidivante, las fístulas, los abscesos y las perforaciones. Cuando la enfermedad de Crohn afecta al colon, el recurso a la cirugía viene determinado por las complicaciones perianales, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y el megacolon tóxico<sup>2</sup>. En cualquier caso, un alto porcentaje de los pacientes sometidos a cirugía acabarán requiriendo nuevas intervenciones por la recurrencia de la enfermedad. La edad al diagnóstico (debut temprano), la enfermedad perianal y la localización parecen ser factores pronósticos de enfermedad incapacitante.

La EII se asocia a lesiones intestinales que potencialmente pueden evolucionar a tumores malignos. Por consiguiente, tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn pueden ser consideradas como condiciones premalignas cuya evolución debe ser controlada. El riesgo de **malignización** de la enfermedad de Crohn es, en general, comparable o ligeramente inferior al de la colitis ulcerosa. En estudios poblacionales, se ha estimado un riesgo relativo de cáncer de colon de 2,5 en pacientes con EC en comparación con controles sanos, con un mayor riesgo en pacientes en los que la enfermedad debuta antes de los 30 años. Además, el riesgo de malignización parece ser superior entre los varones (con un riesgo relativo de 1,6 en comparación con mujeres; Söderlund *et al.*, 2010). Aunque no se conocen con precisión los factores que incrementan el

riesgo de cáncer colorrectal en varones con EII, se ha hipotetizado que la extensión de la inflamación o una deficiente adherencia al tratamiento podrían ser factores relacionados con este mayor riesgo.

En cuanto al **diagnóstico**, este puede consistir en la realización de exámenes de laboratorio, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Estos estudios, además, permitirán valorar la extensión y la actividad de las lesiones. Es conveniente realizar un examen de heces con cultivo para descartar la presencia de un microorganismo responsable del cuadro, especialmente en los casos de corta evolución de los síntomas.

Los exámenes de laboratorio incluyen la realización de hemograma, bioquímica básica con valoración de hierro y albúmina y marcadores de actividad inflamatoria, como el fibrinógeno, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Estas pruebas son inespecíficas, pero nos darán información sobre la posible actividad de la enfermedad. Actualmente, se propone la determinación de ciertos anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), presentes en la EC. Aunque no se determina en todos los pacientes, es habitual que la **calprotectina** fecal se encuentre elevada, y niveles normales de calprotectina permiten descartar con elevada certeza la presencia de EII (Menees *et al.*, 2015).

Los exámenes radiológicos del intestino delgado y del colon permiten observar la existencia de alteraciones mucosas (incluida la presencia de úlceras) y determinadas complicaciones de la enfermedad, como una estenosis del colon.

Las pruebas endoscópicas son de realización obligatoria en pacientes con sospecha de EC. Consiguen un diagnóstico de un 90 % con la descripción correcta de las lesiones endoscópicas. Además, es el método de elección para la detección de displasias y diagnóstico precoz de cáncer colorrectal. En general, en la EC la afectación suele ser segmentaria (con zonas

<sup>2</sup> El megacolon tóxico es una grave complicación de la EC y también de otras afecciones intestinales, como la colitis ulcerosa, algunas infecciones (por ejemplo, las producidas por *Clostridioides difficile*) o la enfermedad isquémica intestinal. El megacolon tóxico cursa con dilatación e inflamación en las distintas capas histológicas del colon, alterando su funcionalidad.

Esto provoca distensión abdominal, dolor y, con frecuencia, también fiebre y diarrea. Requiere intervención rápida con corticosteroides, y si la inflamación no cesa se puede requerir una colectomía –extirpación quirúrgica del colon–. El riesgo de muerte es elevado.

de mucosa aparentemente sanas entre las lesiones); se observan úlceras, con frecuente afectación en el íleon terminal. La manifestación rectal aparece solo en un 50 % de los casos. La superficie de la mucosa suele ser nodular y polipoidea, dando el aspecto de empedrado.

Junto con la endoscopia, los exámenes histológicos son el método fundamental de diagnóstico en la EC y CU. El hallazgo histológico más característico de la EC son los granulomas, aunque se hallan únicamente en el 20-30 % de las biopsias endoscópicas y en el 50 % de las muestras de resección. También es característica la inflamación transmural, las ulceraciones y agregados linfocitos sin centro germinal. Finalmente, se debe resaltar la presencia de inflamación de carácter discontinuo y la aparición de fístulas. No obstante, en alrededor de un 10 % de los casos las características

histológicas más sugestivas de una u otra enfermedad no están siempre presentes y no es posible determinar con claridad el tipo de EII.

Como **medida de la actividad de la enfermedad**, la herramienta más empleada es el *Crohn Disease Activity Index* (CDAI, por sus siglas en inglés), un cuestionario clínico en el que a partir de la presencia de elementos como dolor abdominal, diarrea, diversas manifestaciones inflamatorias (uveítis, artritis) o la aparición de fístulas o abscesos, se determina una puntuación entre 0 y 1100 puntos (Lichtenstein *et al.*, 2018). De este modo, puntuaciones < 150 indican *remisión asintomática*; una puntuación de entre 150 y 220 puntos indica EC activa leve o moderada; entre 221 y 450 puntos, se considera que la EC presenta una actividad moderada a grave; puntuaciones > 450 puntos son indicativas de EC grave a fulminante.

## TRATAMIENTO

Debido a que no se conoce un factor que actúe de manera específica como causa de la EC, su manejo terapéutico dependerá de la gravedad y del grado de afectación, estableciéndose el tratamiento de manera individual en función de la tolerabilidad y la evolución de la enfermedad.

El tratamiento de la EC se centra en los siguientes objetivos: a) inducir la remisión, reduciendo la inflamación activa y aliviando síntomas como dolor abdominal, diarrea y fatiga; b) mantener la remisión: prevenir recaídas y asegurar un control a largo plazo de la

enfermedad; c) mejorar la calidad de vida: abordar síntomas y complicaciones para permitir una vida activa y funcional; y d) prevenir complicaciones: evitar el desarrollo de estenosis, fístulas, abscesos y otras complicaciones que puedan requerir intervención quirúrgica.

La estrategia terapéutica se personaliza según la ya citada clasificación de Montreal (edad de inicio, localización y comportamiento de la enfermedad), la actividad inflamatoria y factores como la edad, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente.

### Medidas generales

La dieta debe ser completa y equilibrada, siendo muy importante mantener un estado nutricional adecuado en estos pacientes. En la fase aguda, aunque las pruebas no son unánimes, se aconseja una dieta sin lácteos y pobre en fibra. Tras la remisión, si no existe intolerancia a la lactosa, los pacientes pueden reintroducir la leche, y en esta situación las dietas ricas en fibra poseen un efecto beneficioso en la prevención de recidivas.

Deben controlarse los niveles de hierro y vitamina B12, especialmente en pacientes con resección ileal o afectación ileal extensa. Puesto que muchos pacientes reciben tratamiento prolongado con corticoides, pueden tener una densidad mineral ósea disminuida, por lo que puede ser necesaria la administración de suplementos de calcio y vitamina D o el tratamiento con bifosfonatos.

Recientemente, distintas estrategias de tipo dietético han mostrado un efecto beneficioso en la EC:

- **Dieta mediterránea y otros patrones alimentarios saludables:** la *American Gastroenterological Association* (AGA) destaca que la adopción de una dieta mediterránea puede ser beneficiosa para pacientes con EC. Este patrón alimentario, rico en frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, pescado y grasas saludables como el aceite de oliva, se asocia con una reducción de la inflamación y una mejora en la calidad de vida (Hashash *et al.*, 2024).

- **Consumo de frutas, verduras y fibra:** la *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD) recomienda un consumo moderado-alto de frutas y verduras en pacientes con EC, siempre que no existan contraindicaciones como estenosis o síntomas obstructivos. Estos alimentos aportan fibra, vitaminas y antioxidantes que pueden tener efectos antiinflamatorios. En pacientes con síntomas significativos o estenosis se aconseja reducir la ingesta de fibra insoluble para minimizar el riesgo de obstrucción (Levine *et al.*, 2020).

- **Terapias nutricionales especializadas:** la nutrición enteral exclusiva (NEE) es una estrategia efectiva para inducir la remisión en pacientes pediátricos con EC, pudiéndose considerar también en adultos, especialmente en aquellos

con desnutrición o antes de una cirugía. La NEE implica el uso de fórmulas nutricionales completas como única fuente de alimentación durante un periodo determinado, lo que puede reducir la inflamación intestinal y mejorar el estado nutricional.

- **Dietas de exclusión y personalización:** aunque las dietas de exclusión, como la dieta específica de carbohidratos o la dieta baja en FODMAPs (fermentables, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles) han ganado popularidad, las pruebas sobre su eficacia en la EC son limitadas. Estas dietas pueden ser útiles en casos seleccionados, pero deben implementarse bajo la supervisión de un profesional sanitario para evitar deficiencias nutricionales. La personalización de la dieta según las características individuales del paciente, incluyendo la localización y actividad de la enfermedad, es esencial para optimizar los resultados.

- **Suplementación y corrección de deficiencias:** los pacientes con EC tienen un riesgo incrementado de deficiencias nutricionales, incluyendo hierro, vitamina B12, vitamina D y calcio. La monitorización regular de los niveles de micronutrientes y la suplementación adecuada y recomendada por el especialista son componentes clave en el manejo nutricional de la enfermedad.

## Tratamiento farmacológico

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la EII pretenden suprimir la respuesta inmune exacerbada, bien actuando sobre el mayor número posible de mediadores proinflamatorios involucrados en la patogénesis de la enfermedad o bien actuando sobre alguno de ellos en concreto –que desempeñe un papel clave en la amplificación (o cascada) de la respuesta inmune descontrolada–.

El tratamiento farmacológico actual de la EC se puede dividir en **cinco grandes grupos**: aminosalicilatos, inmunosupresores clásicos, corticosteroides, terapias biológicas e inhibidores de proteínas con actividad de tipo tirosina cinasa (ITC).

### Aminosalicilatos

En España, se encuentran autorizados con indicación en EC los derivados del ácido 5-aminosalicílico (abreviado comúnmente como 5-ASA), **mesalazina** y **sulfasalazina**. Los derivados del 5-ASA actúan como agentes antiinflamatorios locales en la mucosa intestinal. Inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos y modulan la actividad de citocinas proinflamatorias, lo que contribuye a reducir la inflamación en el tracto gastrointestinal. Estos fármacos se administran por vía oral o rectal, dependiendo de la localización de la enfermedad.

En el contexto del mantenimiento de la remisión, especialmente después de la cirugía, los

5-ASA han mostrado cierta eficacia. Una revisión de Cochrane (Gjuladin-Hellon *et al.*, 2019) encontró que los fármacos 5-ASA son superiores al placebo para mantener la remisión inducida quirúrgicamente en la EC. Sin embargo, su eficacia sería inferior a la de los agentes biológicos.

Los 5-ASA cuentan con un perfil de seguridad favorable. Los efectos secundarios más comunes incluyen cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que en muchos casos pueden estar relacionados con la patogenia de la propia enfermedad.

Dada la limitada eficacia de los 5-ASA en la inducción de la remisión en la EC activa, su uso se ha reducido en favor de corticosteroides, inmunomoduladores y agentes biológicos. Sin

embargo, los 5-ASA pueden considerarse en casos seleccionados, como en pacientes con EC leve y afectación colónica, o en el mantenimiento de la remisión postquirúrgica en pacientes con bajo riesgo de recurrencia.

### Inmunosupresores clásicos

Los inmunosupresores convencionales, como la azatioprina y el metotrexato (Figura 4), han sido dos pilares fundamentales en el tratamiento de la EC, especialmente antes de la introducción de las terapias biológicas. Aunque su uso ha disminuido con la aparición de nuevos tratamientos, siguen desempeñando un papel importante en el abordaje de la enfermedad, particularmente en ciertos contextos clínicos.

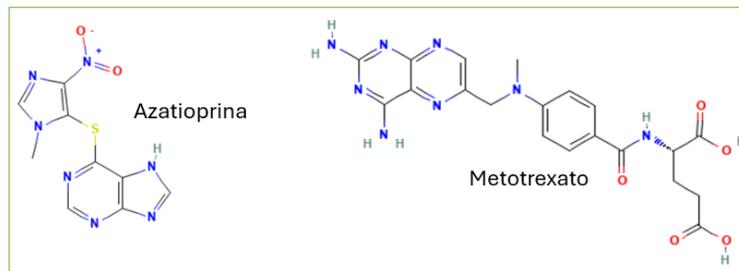


Figura 4. Estructura química de azatioprina y metotrexato.

La **azatioprina** es el inmunosupresor más utilizado en EII. Se trata de un profármaco de administración oral que se convierte en 6-mercaptopurina en el organismo. Esta, a su vez, se metaboliza en nucleótidos de 6-tioguanina que se incorporan al ADN de las células inmunitarias, inhibiendo su proliferación y función. Este proceso conduce a una reducción de la respuesta inflamatoria en el tracto gastrointestinal.

Se utiliza principalmente para **mantener la remisión** en pacientes con EC, especialmente en aquellos que han respondido a corticosteroides o terapias biológicas. También se emplea para reducir la dependencia de esteroides y en la prevención de recurrencias postquirúrgicas. Aunque la azatioprina no es eficaz para inducir la remisión en la EC activa, ha demostrado ser útil en el mantenimiento de la remisión y en la reducción de la necesidad de corticosteroides, disminuyendo el riesgo de hospitalización (Magro *et al.*, 2014).

Los efectos adversos que produce la azatioprina pueden clasificarse en: a) dosis-independientes (también llamados idiosincrásicos), entre los cuales los más frecuentemente notificados son pancreatitis aguda y reacciones de hipersensibilidad (rash cutáneo, fiebre, exantema); y b) dosis-dependientes, que incluyen mielosupresión y hepatotoxicidad. La inmunosupresión producida tras la administración de azatioprina puede favorecer el desarrollo de infecciones (comúnmente de origen viral) y se ha visto relacionada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer (concretamente, neoplasias hematológicas).

Por otro lado, el **metotrexato** a dosis bajas actúa como inmunomodulador al inhibir la proliferación de células inmunitarias y reducir la producción de citocinas proinflamatorias, como determinadas interleucinas.

Se utiliza en pacientes con EC que no toleran o no responden a la azatioprina. También se emplea en combinación con terapias biológicas para mejorar la eficacia y reducir la formación

de anticuerpos contra estos tratamientos. Ha demostrado ser eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC, especialmente en aquellos que son dependientes de corticosteroides o que no responden a otros inmunosupresores (Sequier *et al.*, 2024).

Los efectos secundarios pueden incluir, entre otros, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y, en raras ocasiones, neumonitis. Es esencial monitorizar la función hepática y los recuentos sanguíneos durante el tratamiento.

### Corticosteroides

Los corticoides, mediante su unión al receptor de glucocorticoides en el núcleo celular, inhiben prácticamente todas las vías de la respuesta inmune, interrumpiendo, consecuentemente, el proceso inflamatorio; por lo tanto, continúan considerándose como parte del tratamiento estándar de primera línea en los brotes moderados a graves de la EC. No obstante, no deben utilizarse como tratamiento de mantenimiento, ya que no evitan las recaídas ni alteran el transcurso de la enfermedad, pero sí pueden provocar importantes efectos adversos.

Desde un punto de vista práctico, se pueden dividir en corticoides **sistémicos** y corticoides **de acción local**. De entre los primeros, los más clásicamente utilizados son la prednisona, la metilprednisolona, la hidrocortisona, el deflazacort y la triamcinolona. Sin embargo, dada la elevada tasa de efectos secundarios, que pueden aparecer hasta en el 50 % de los pacientes tratados, se prefiere utilizar aquellos de acción local, también llamados corticoides de baja biodisponibilidad, ya que minimizan las reacciones adversas típicas de este grupo de fármacos. Entre ellos, destaca por su uso en EC la budesonida oral, que se absorbe fundamentalmente a nivel del íleon y colon ascendente, por lo que resulta muy útil en el tratamiento de los brotes de EC ileocecal.

### Terapias biológicas

Las terapias biológicas, especialmente los anticuerpos monoclonales, han transformado significativamente el tratamiento de la EC en los últimos años. Estos fármacos han mejorado la inducción y el mantenimiento de la remisión, así como la calidad de vida de los

pacientes, marcando un cambio de paradigma en el abordaje de esta enfermedad.

Los anticuerpos monoclonales empleados en la EC –autorizados y actualmente disponibles en España– pueden clasificarse según su diana terapéutica como:

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).

- **Infliximab:** anticuerpo monoclonal quimérico que se une y bloquea al TNF- $\alpha$ , reduciendo la inflamación. Es eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión, así como en el tratamiento de las fístulas.
- **Adalimumab:** anticuerpo monoclonal completamente humanizado que también se une y bloquea al TNF- $\alpha$ . Se administra por vía subcutánea y ha demostrado eficacia en pacientes que no responden o presentan intolerancia a infliximab.

- Inhibidores de integrinas.

- **Vedolizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , impidiendo la migración de linfocitos al tracto gastrointestinal. Su acción específica en el intestino reduce el riesgo de efectos secundarios sistémicos.

- Inhibidores de interleucinas:

- **Ustekinumab:** anticuerpo monoclonal que se dirige a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 (IL-12 e IL-23), modulando la respuesta inmunitaria. Ha mostrado eficacia en pacientes con EC moderada a grave que no responden a otras terapias.
- **Risankizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido aprobado para el tratamiento de la EC moderada a grave. Actúa bloqueando la subunidad p19 de la IL-23, una citocina necesaria para la diferenciación y mantenimiento de las células  $T_H17$ , que están implicadas en la inflamación crónica intestinal característica de la EC. Al inhibir esta vía, risankizumab reduce la producción de citocinas

proinflamatorias como IL-17A, IL-17F e IL-22, contribuyendo así a disminuir la inflamación intestinal.

En un metaanálisis se evaluó la eficacia de diversas terapias biológicas en pacientes con EC moderada a grave. Los resultados indicaron que infliximab, tanto en monoterapia como combinado con azatioprina, mostró una mayor probabilidad de inducir remisión clínica en pacientes sin tratamiento biológico previo en comparación con otros tratamientos como adalimumab, ustekinumab y vedolizumab (Singh *et al.*, 2021). Si fracasara infliximab, adalimumab y risankizumab presentan una mayor probabilidad de inducir remisión, en comparación con vedolizumab.

Además, un análisis *post hoc* de datos individuales de pacientes de cuatro ensayos clínicos comparó la capacidad de adalimumab, infliximab, ustekinumab y vedolizumab para lograr la cicatrización endoscópica tras un año de tratamiento. Los resultados mostraron que infliximab y adalimumab eran superiores a vedolizumab y ustekinumab en términos de cicatrización completa, especialmente en el colon (Narula *et al.*, 2022).

Por tanto, las terapias dirigidas al TNF- $\alpha$  –infliximab y adalimumab– han demostrado una mayor eficacia en la inducción de la remisión y la cicatrización de la mucosa. No obstante, la elección del tratamiento debe individualizarse según las características del paciente, incluyendo la localización de la enfermedad, la presencia de comorbilidades o el perfil de seguridad.

En cuanto al perfil de seguridad, adalimumab e infliximab se asocian con ciertos riesgos. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran las infecciones, debido a su efecto inmunosupresor. También se han reportado reacciones alérgicas, trastornos autoinmunes (por ejemplo, enfermedad tipo lupus o *lupus-like syndrome*) y, en raras ocasiones, algunas neoplasias (como linfomas). Es fundamental realizar una evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento, incluyendo pruebas para descartar infecciones latentes y monitorizar posibles efectos secundarios durante la terapia.

Con ustekinumab, risankizumab y vedolizumab también existe un riesgo incrementado

de infecciones oportunistas y de reactivación de infecciones latentes. No obstante, vedolizumab actúa de forma selectiva en el tracto gastrointestinal, lo que reduce el riesgo de efectos adversos.

### Inhibidores de tirosina cinasa (ITC)

**Upadacitinib** (Figura 5) es un inhibidor oral selectivo de la cinasa Janus tipo 1 (JAK1, por sus siglas en inglés), aprobado para el tratamiento de la EC moderada a grave. Este fármaco representa una alternativa a los anticuerpos monoclonales, especialmente en pacientes con respuesta insuficiente a tratamientos previos. Concretamente, upadacitinib actúa bloqueando la vía de señalización JAK-STAT, fundamental en la inflamación intestinal. Al inhibir JAK1, interfiere en la transducción de señales de múltiples citocinas proinflamatorias, como las interleucinas 6, 12 y 23, así como el interferón gamma. Esto reduce la activación de células inmunitarias y la producción de mediadores inflamatorios, disminuyendo la inflamación intestinal. Su selectividad por JAK1 permite una modulación específica del sistema inmunitario, con escaso impacto en otras vías de señalización.

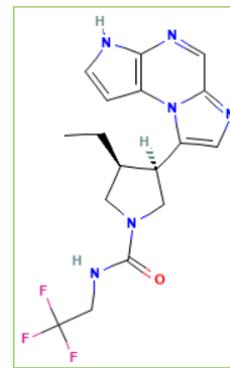


Figura 5. Estructura química de upadacitinib.

Los ensayos clínicos de fase 3 U-EXCEL y U-EXCEED, ambos en inducción y de 12 semanas de duración, han evaluado la eficacia de upadacitinib en la EC. En la fase de inducción, se observaron tasas de remisión clínica del 49,5 % y 38,9 % en los estudios U-EXCEL y U-EXCEED, respectivamente, frente al 29,1 % y el 21,1 %, respectivamente, con placebo (Loftus *et al.*, 2023). Además, upadacitinib ha demostrado una rápida mejoría de los síntomas, con alivio significativo en 5 a 6 días tras el inicio del tratamiento y con independencia del fracaso con

terapias biológicas previas (Colombel *et al.*, 2024).

Los datos disponibles de uso en condiciones del mundo real sugieren que upadacitinib ofrece una eficacia comparable a los anticuerpos monoclonales, pudiendo representar una interesante alternativa incluso en pacientes que previamente han fracasado con estas terapias biológicas (Elford *et al.*, 2024). Su administración oral supone un aspecto ventajoso en términos de conveniencia respecto a los fármacos biológicos, que requieren administración parenteral y pueden inducir la producción de anticuerpos neutralizantes.

Sin embargo, el tratamiento con upadacitinib no está exento de eventos adversos, aunque estos se consideran en la mayoría de los casos clínicamente manejables, con un perfil beneficio-riesgo positivo. Upadacitinib puede asociarse con efectos adversos como infecciones oportunistas, herpes zóster y alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, linfopenia).

### Perspectivas de futuro

El abordaje farmacológico de la EC está experimentando una transformación significativa, impulsada por avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta enfermedad. En este sentido, se están desarrollando tratamientos que actúan sobre vías inmunitarias específicas con el objetivo de ofrecer opciones más eficaces y seguras. Por ejemplo, además de upadacitinib, se investigan **otros inhibidores de JAK**, como filgotinib y tofacitinib, si bien por ahora solo han sido comparados en estudios clínicos con placebo, por lo que no se puede concluir sobre la superioridad de uno u otro fármaco respecto a upadacitinib. Por otro lado, recientemente se ha autorizado un nuevo modulador del **receptor de esfingosina-1-fosfato** (S1P) en el tratamiento de la CU: etrasimod. Aunque por ahora no cuenta con indicación autorizada en EC, ya

se han iniciado ensayos clínicos con estos pacientes.

Una diana prometedora es la alarmina<sup>3</sup> TL1A, una citocina proinflamatoria que se une al receptor DR3, activando vías de señalización implicadas en la inflamación intestinal crónica característica de la EC. Su inhibición farmacológica busca modular esta respuesta inflamatoria, ofreciendo un enfoque terapéutico innovador respecto a otros tratamientos biológicos ya disponibles. A este respecto, se está investigando a nivel clínico la eficacia y seguridad de **tulisokibart**<sup>4</sup>, un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado, en pacientes con EC de moderada a grave. Los datos disponibles –todavía inmaduros–, procedentes de un estudio de fase 2a abierto, apuntan a que a las 12 semanas el 49 % de los pacientes tratados alcanza la remisión clínica, con una puntuación CDAI < 150 (Feagan *et al.*, 2023).

Por su parte, los **enfoques relacionados con la microbiota** están ganando terreno en los últimos años. En investigaciones recientes se han identificado distintos microorganismos cuya presencia elevada en pacientes con EC respecto a controles sanos podría relacionarse con la fisiopatología de la enfermedad. Entre ellos, destaca *Mediterraneibacter gnavus* por su especial asociación con la inflamación articular, una manifestación extraintestinal característica de la EC (Maldarelli *et al.*, 2025).

Otra diana microbiológica de interés es *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. Esta micobacteria se ha asociado también con la inflamación crónica que se produce en la EC. Actualmente, se encuentra en fase de desarrollo clínico una vacuna que ya ha sido evaluada en un ensayo de fase 1b con 28 pacientes con EC activa de intensidad leve a moderada. Aunque el objetivo principal del estudio fue el análisis de la seguridad y la tolerabilidad (a este respecto, cabe comentar que la gran mayoría de eventos reportados fueron leves o moderados y transitorios), se analizaron también algunos parámetros relacionados con la actividad de la

<sup>3</sup> El nombre de “alarmina” hace referencia a un tipo de citocina que se caracteriza por establecer una comunicación con otras moléculas del sistema inmunitario, permitiendo que este reconozca de manera rápida el daño en un determinado tejido.

<sup>4</sup> Téngase en cuenta el cambio de nomenclatura propuesto por la Organización Mundial de la Salud en el año 2021. Hasta entonces, todos los anticuerpos monoclonales incluían el sufijo -

mab. Los anticuerpos desarrollados desde entonces se ajustarán a unas nuevas normas para establecer su denominación común internacional, distinguiéndose cuatro sufijos: -tug, para inmunoglobulinas no modificadas; -bart, para anticuerpos artificiales; -mig, para inmunoglobulinas multispecíficas; y -ment, para sustancias con fragmentos de inmunoglobulina.

enfermedad y, por ejemplo, se observó un descenso de la puntuación CDAI a los dos meses de la vacunación, especialmente marcado en un subgrupo de pacientes que recibió una dosis más alta de la vacuna, desde 205,5 puntos al inicio hasta una mediana de 47,5 puntos a los dos meses (Sanderson *et al.*, 2025), una puntuación indicativa de enfermedad en fase de remisión asintomática.

En un ámbito más experimental, la terapia con células madre, particularmente con células

mesenquimales humanas (hMSCs), cuenta con un potencial prometedor. En 2024, investigaciones en modelos animales demostraron que estas células pueden reparar el revestimiento intestinal dañado y suprimir la respuesta inmunitaria a este nivel, reduciendo la inflamación. Aunque aún no se dispone de resultados en humanos, esta terapia tiene potencial para tratar complicaciones como las fístulas perianales (Dave *et al.*, 2024).

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Por su condición de establecimiento sanitario de atención inmediata, la red de más de 22 000 farmacias españolas dispone de una posición privilegiada para ofrecer a la sociedad un servicio de salud pública de primera magnitud. Obviamente, esto supone poder prevenir y detectar problemas importantes de salud, encauzándolos hacia el médico, en su caso, para un diagnóstico y tratamiento detallados. En la farmacia de hospital se realiza igualmente una importante labor, ya que es a nivel hospitalario donde se administran y dispensan los tratamientos biológicos y los inhibidores de tiro-sina-cinasa. Los farmacéuticos de hospital, debido a la gran cercanía a los médicos prescriptores de estos medicamentos tan complejos, participan en las comisiones hospitalarias de enfermedad inflamatoria intestinal, que es donde se elaboran los protocolos y algoritmos de tratamiento de la EC.

En el caso concreto de las enfermedades inflamatorias intestinales, el farmacéutico en el ámbito comunitario puede facilitar la detección y el direccionamiento de posibles pacientes hacia el médico, previniendo así un deterioro de la salud. En este sentido, a toda persona joven con diarrea de larga evolución (más de 2-3 semanas de duración), pérdida de peso, dolor abdominal y sobre todo si se ha detectado sangre persistente en las heces, es preciso remitirla al médico, ya que no puede descartarse la posibilidad de que subyazca una patología orgánica, estando la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa entre las probables.

El farmacéutico, en el ámbito comunitario y hospitalario, atiende a ciertos hábitos del paciente que pueden empeorar el curso de la

enfermedad una vez que esta ya ha sido diagnosticada. Así, los pacientes fumadores que son diagnosticados de enfermedad de Crohn deben abandonar el tabaquismo, para lo cual pueden facilitarse consejos y tratamientos específicos. En este sentido, el tabaquismo puede provocar en estos pacientes que el tratamiento farmacológico sea menos eficaz, que presenten más riesgos de complicaciones (infecciones, abscesos, etc.), que la evolución sea más grave (estenosis, fístulas, etc.) y que tengan más necesidad de cirugía y, si siguen fumando tras ser operados, más riesgo de nuevas intervenciones.

Aparte del abandono del hábito tabáquico, el farmacéutico en ambos niveles asistenciales puede realizar otras recomendaciones relacionadas con el estilo de vida que favorecerán el control de la enfermedad y mejorarán la calidad de vida. Entre estas recomendaciones, se encontrarían evitar alimentos que el paciente haya identificado como desencadenantes de un brote o que provocan molestias; la importancia de mantener una dieta adecuada –en su caso, ajustada a unas recomendaciones nutricionales específicas– que aporte una cantidad suficiente de nutrientes; o el fomento de la actividad física adaptada a la situación de cada paciente, que también ayudará a mantener un peso saludable.

Además, el farmacéutico puede ayudar a los pacientes con EC a comprender mejor la enfermedad, lo que con seguridad favorecerá que estos conozcan la importancia de mantener hábitos adecuados, reforzará la adherencia al tratamiento pautado por el especialista y ayudará a evitar y gestionar factores

posiblemente desencadenantes de un brote, entre los que destacan el estrés y la ansiedad. El conocimiento de los síntomas más comunes –diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y fatiga– puede servir de alerta para los propios pacientes sobre una posible ineficacia del tratamiento, por lo que cuando estos persistan deberá ponerlo en conocimiento del médico.

Muchos de los medicamentos utilizados en la EC cuentan con un perfil toxicológico no deseñable, el cual debe ser controlado. En este marco, el **seguimiento farmacoterapéutico (SFT)** constituye una herramienta metodológica estructurada que permite al farmacéutico acompañar de forma continua al paciente a lo largo de su tratamiento. El SFT tiene como objetivo principal detectar, prevenir y resolver los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), es decir, cualquier situación que interfiera en la consecución de los objetivos terapéuticos. Para ello, el farmacéutico realiza una serie de actividades, incluyendo:

- **Entrevistas clínicas periódicas con el paciente**, en las que se recopila información sobre el cumplimiento del tratamiento, la aparición de efectos adversos, la evolución de los síntomas, los hábitos de vida y cualquier dificultad percibida.
- **Revisión integral de la farmacoterapia**, verificando la adecuación de cada medicamento a la situación clínica del paciente, la existencia de duplicidades, interacciones, incompatibilidades o necesidad de ajustes posológicos. El riesgo de interacciones es considerable, ya que es muy común que estos pacientes utilicen otros medicamentos además de los específicamente prescritos para la EC.
- **Registro y seguimiento de indicadores clínicos y farmacoterapéuticos**, como niveles séricos de medicamentos biológicos, evolución de marcadores inflamatorios (PCR, calprotectina fecal), o puntuaciones clínicas (índices de actividad como el CDAI). Aunque este

seguimiento se realizará fundamentalmente en el ámbito hospitalario, los farmacéuticos comunitarios pueden ayudar a resolver cualquier duda relativa a los resultados obtenidos y a interpretar su evolución.

- **Identificación de PRM y propuestas de intervención farmacéutica**, que pueden incluir recomendaciones de cambio de pauta, ajuste de dosis o derivación al médico.
- **Documentación sistemática** de todas las actuaciones y resultados en la historia farmacoterapéutica del paciente, garantizando la trazabilidad y facilitando la continuidad asistencial.

Por otro lado, debe recordarse a los pacientes la necesidad no solo de mantener una estricta adherencia al tratamiento prescrito por el médico, sino también al resto de indicaciones orientadas al control de la enfermedad. A título de ejemplo, la vigilancia endoscópica mediante colonoscopias completas con toma de biopsias múltiples cada 1-2 años a partir de los 8 años de duración para las pancolitis y de los 15 años para las colitis izquierdas, consigue reducir la mortalidad al detectar en fases precoces y curables dos tercios de los carcinomas colorrectales. Además, permite detectar la aparición de displasias, que es el paso previo a la malignización para así poder indicar el tratamiento quirúrgico antes del desarrollo del cáncer colorrectal.

En este sentido, cabe recordar que las farmacias comunitarias participan en distintas Comunidades Autónomas en los programas de cribado para la detección precoz del cáncer colorrectal, un servicio asistencial que resulta de especial interés para los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, dado el riesgo incrementado respecto a la población general de sufrir este tipo de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(6): 733-41. DOI: [10.1097/mog.0b013e328311f26e](https://doi.org/10.1097/mog.0b013e328311f26e).
- Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B *et al*. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021; 13(1): 1949096. DOI: [10.1080/19490976.2021.1949096](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949096).
- Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez JM, Cabriada JL, Casanova MJ, Ceballos D *et al*. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; 12: 1756284819847034. DOI: [10.1177/1756284819847034](https://doi.org/10.1177/1756284819847034).
- Colombel JF, Hisamatsu T, Atreya R, Bresso F, Thin L, Panaccione R *et al*. Upadacitinib Reduces Crohn's Disease Symptoms Within the First Week of Induction Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22(8): 1668-77. DOI: [10.1016/j.cgh.2024.02.027](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.027).
- Dave M, Dev A, Somoza RA, Zhao N, Viswanath S, Mina PR *et al*. MSCs mediate long-term efficacy in a Crohn's disease model by sustained anti-inflammatory macrophage programming via efferocytosis. *NPJ Regen Med*. 2024; 9(1): 6. DOI: [10.1038/s41536-024-00347-1](https://doi.org/10.1038/s41536-024-00347-1).
- Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F *et al*. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17160. DOI: [10.1371/journal.pone.0017160](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017160).
- Elford AT, Bishara M, Plevris N, Gros B, Constantine-Cooke N, Goodhand J *et al*. Real-world effectiveness of upadacitinib in Crohn's disease: a UK multicentre retrospective cohort study. *Frontline Gastroenterol*. 2024; 15(4): 297-304. DOI: [10.1136/flgastro-2024-102668](https://doi.org/10.1136/flgastro-2024-102668).
- Feagan BG, Sands B, Siegel CA, Dubinsky M, Longman R, Sabinho J *et al*. The Anti-TL1A Antibody PRA023 Demonstrated Proof-of-Concept in Crohn's Disease: Phase 2a APOLLO-CD Study Results. *J Crohns Colitis*. 2023; 17(Suppl. 1): 162-4. DOI: [10.1093/ecco-jcc/ijac190.0127](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijac190.0127).
- Fletcher J, Brown M, Hewison M, Swift A, Cooper SC. Prevalence of vitamin D deficiency and modifiable risk factors in patients with Crohn's disease: A prospective observational study. *J Adv Nurs*. 2023; 79(1): 205-14. DOI: [10.1111/jan.15476](https://doi.org/10.1111/jan.15476).
- Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T *et al*. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010; 42(12): 1118-25. DOI: [10.1038/ng.717](https://doi.org/10.1038/ng.717).
- Gaspar SR, Mendonça T, Oliveira P, Oliveira T, Dias J *et al*. Urolithiasis and crohn's disease. *Urol Ann*. 2016; 8(3): 297-304. DOI: [10.4103/0974-7796.184879](https://doi.org/10.4103/0974-7796.184879).
- Guladin-Hellon T, Gordon M, Iheozor-Ejiofor Z, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 6(6): CD008414. DOI: [10.1002/14651858.CD008414.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008414.pub3).
- Hashash JG, Elkins J, Lewis JD, Binion DG. AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2024; 166(3): 521-32. DOI: [10.1053/j.gastro.2023.11.303](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.303).
- Hernández-Rocha C, Walshe M, Birch S, Sabic K, Korie U, Chasteau C *et al*. Clinical Predictors of Early and Late Endoscopic Recurrence Following Ileocolonic Resection in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2024; 18(4): 615-27. DOI: [10.1093/ecco-jcc/ijad186](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijad186).
- Kabi A, Nickerson KP, Homer CR, McDonald C. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(4): 782-92. DOI: [10.1002/ibd.21868](https://doi.org/10.1002/ibd.21868).
- Kumar A, Yassin N, Marley A, Bellato V, Foppa C, Pellino G *et al*. Crossing barriers: the burden of inflammatory bowel disease across Western Europe. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023; 16: 17562848231218615. DOI: [10.1177/17562848231218615](https://doi.org/10.1177/17562848231218615).
- Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR *et al*. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(6): 1381-92. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.01.046](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.046).
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517. DOI: [10.1038/ajg.2018.27](https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27). Errata en: *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(7): 1101. DOI: [10.1038/s41395-018-0120-x](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0120-x).
- Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R *et al*. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(21): 1966-80. DOI: [10.1056/NEJMoa2212728](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212728).
- Magro F, Santos-Antunes J, Vilas-Boas F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Ribeiro OS *et al*. Crohn's disease outcome in patients under azathioprine: a tertiary referral center experience. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(7): 617-25. DOI: [10.1016/j.crohns.2013.11.020](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.11.020).
- Maldarelli GA, Metz M, Oguntunmbi S, Tran N, Xiang G, Lukin D *et al*. IgG-seq identifies immune-reactive enteric bacteria in Crohn's disease with spondyloarthritis. *Gut Microbes*. 2025; 17(1): 2464221. DOI: [10.1080/19490976.2025.2464221](https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2464221).
- Mclellan P, Auger S, Goudiaby MT, Brot L, Benech N, Grill JP *et al*. *Faecalibacterium* Diversity in the Gut Microbiome of Crohn's Disease Patients. *United European Gastroenterol J*. 2025. DOI: [10.1002/ueg2.70023](https://doi.org/10.1002/ueg2.70023).
- Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(3): 444-54. DOI: [10.1038/ajg.2015.6](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6).
- Narula N, Wong ECL, Dulai PS, Marshall JK, Jairath V, Reinisch W. Comparative Effectiveness of Biologics for Endoscopic Healing of the Ileum and Colon in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(7): 1106-17. DOI: [10.14309/ajg.000000000001795](https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001795).
- Noel DD, Marinella P, Mauro G, Tripodi SI, Pin A, Serena A *et al*. Genetic Variants Assessing Crohn's Disease Pattern in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients by a Clinical Exome Survey. *Bioinform Biol Insights*. 2021; 15: 11779322211055285. DOI: [10.1177/11779322211055285](https://doi.org/10.1177/11779322211055285).
- Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Oñate-Sánchez RE. Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023; 12(20): 6450. DOI: [10.3390/jcm12206450](https://doi.org/10.3390/jcm12206450).
- Quiniou G, Andromaque L, Duclaux-Loras R, Dinet O, Cervantes O, Verdet M *et al*. Impaired reprogramming of the autophagy flux in maturing dendritic cells from Crohn disease patients with core autophagy gene-related polymorphisms. *Autophagy*. 2024; 20(8): 1837-53. DOI: [10.1080/15548627.2024.2338574](https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2338574).

- **Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B *et al***. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(2): 345-54. DOI: [10.1097/MIB.0000000000000638](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000638).
- **Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT**. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1118-32. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.07.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042).
- **Sanderson J, Aboagye J, Makinson R, Rapi K, Provstgaard-Morys S, Stockdale L *et al***. A phase 1b clinical trial to determine the safety, tolerability and immunogenicity of simian adenovirus and poxvirus vectored vaccines against a Mycobacterium avium complex subspecies in patients with active Crohn's disease. *EBioMedicine.* 2025; 113: 105570. DOI: [10.1016/j.ebiom.2025.105570](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105570).
- **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF**. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55(6): 749-53. DOI: [10.1136/gut.2005.082909](https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909).
- **Sequier L, Caron B, Loeuille D, Honap S, Jairath V, Netter P *et al***. Systematic review: Methotrexate-A poorly understood and underused medication in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024; 60(6): 686-700. DOI: [10.1111/apt.18194](https://doi.org/10.1111/apt.18194).
- **Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R *et al***. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(12): 1002-14. DOI: [10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5).
- **Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekblom A *et al***. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology.* 2010; 138(5): 1697-703. DOI: [10.1053/j.gastro.2010.02.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.007).
- **Xu Y, Qian W, Huang L, Wen W, Li Y, Guo F *et al***. Crohn's disease-associated AIEC inhibiting intestinal epithelial cell-derived exosomal let-7b expression regulates macrophage polarization to exacerbate intestinal fibrosis. *Gut Microbes.* 2023; 15(1): 2193115. DOI: [10.1080/19490976.2023.2193115](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2193115).
- **Zhu Y, Jiang H, Chen Z, Lu B, Li J, Shen X**. Genetic association between IL23R rs11209026 and rs10889677 polymorphisms and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: evidence from 41 studies. *Inflamm Res.* 2020; 69(1): 87-103. DOI: [10.1007/s00011-019-01296-y](https://doi.org/10.1007/s00011-019-01296-y).