

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Enfermedad de Crohn perianal, tratamiento con células madre

Egilea /Autor:

Maialen González Pereda

Zuzendaria / Director/a:

Olga Merino Ochoa

© 2022, Maialen González Pereda

Leioan, 2022eko apirilaren 26a / Leioa, 26 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a Olga Merino Ochoa, médica adjunta en el Departamento de Enfermedades Inflammatorias Intestinales del Hospital Universitario Cruces y tutora de mi Trabajo de Fin de Grado; por haberme ayudado a completar la elaboración de la revisión desde el inicio con la búsqueda bibliográfica hasta su redacción y publicación final. Gracias por la paciencia, disponibilidad, dedicación y el cariño con el que me ha tratado a lo largo de todo proyecto. Gracias también a mi familia y amigos por el amor y el apoyo que me brindan siempre, independientemente de lo que ocurra.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ENFERMEDAD DE CROHN.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Epidemiología.....	1
1.1.3. Causas, fisiopatología y factores predisponentes.....	1
1.1.4. Localización.....	1
1.1.5. Signos y síntomas.....	2
1.1.6. Complicaciones.....	2
1.2. ENFERMEDAD FISTULIZANTE PERIANAL.....	3
1.2.1. Definición.....	3
1.2.2. Factores de patogenia.....	4
1.2.3. Signos y síntomas.....	4
1.2.4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico.....	4
1.2.4.1. Diagnóstico de la enfermedad de Crohn.....	5
1.2.4.2. Diagnóstico de la enfermedad perianal.....	5
1.2.4.3. Diagnóstico de la enfermedad fistulizante perianal.....	6
1.2.4.4. Tratamiento de la enfermedad fistulizante perianal.....	9
1.2.4.4.1. Tratamiento médico.....	10
1.2.4.4.2. Tratamiento quirúrgico.....	11
1.2.4.4.3. Tratamiento con células madre mesenquimales.....	12
1.2.5. Algoritmo diagnóstico-terapéutico: resumen.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS.....	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
5. RESULTADOS.....	20
5.1. RECOMENDACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO.....	20
5.1.1. Extracción de células madre: tejido abdominal vs. médula ósea.....	20
5.1.2. Elección del tipo de células madre: alogénicas vs. autólogas.....	20
5.1.3. Células madre mesenquimales vs. placebo.....	21
5.1.4. Remisión.....	23

5.1.4.1. Clínica combinada.....	23
5.1.4.2. Clínica.....	24
5.1.5. Células madre mesenquimales vs. tratamientos de 1^o línea.....	24
5.1.6. Rapidez de acción	25
5.1.7. Seguridad y eficacia de la terapia con células madre mesenquimales....	26
5.1.8. Posología recomendada.....	26
5.1.9. Poblaciones especiales.....	27
5.1.10. Recidivas.....	27
5.1.11. Coste-efectividad.....	28
5.1.12. Efectos adversos.....	28
5.2. INDICACIONES DE LA TERAPIA CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES.....	29
5.2.1. Indicaciones terapéuticas.....	29
5.2.2. Alternativas a las indicaciones terapéuticas	29
5.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN CON FÍSTULAS PERIANALES COMPLEJAS	30
5.3.1. Protocolo Hospital Universitario Cruces.....	30
5.3.2. Protocolo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.....	31
6. DISCUSIÓN.....	33
7. CONCLUSIÓN.....	39
8. BIBLIOGRAFÍA.....	40
9. ANEXOS.....	V

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD DE CROHN

1.1.1. Definición

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica que afecta al tubo digestivo. Se trata de una enfermedad autoinmune, es decir, son los propios anticuerpos del individuo los que atacan y destruyen el tejido sano, produciendo inflamación y engrosamiento del mismo (1).

1.1.2. Epidemiología

En los últimos años, se está viendo un aumento de incidencia y prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, aunque ese aumento se ve reflejado sobre todo en poblaciones del norte de Europa, en población anglosajona y en judíos azkenasquís (2). Cursa con la misma frecuencia en ambos sexos y puede comenzar a cualquier edad, pero se destacan dos picos de incidencia; uno entre los 20-40 años y otro entre los 50-60 años (1), (2), (3).

1.1.3. Causas, fisiopatología y factores predisponentes

Hoy en día, la causa de la aparición de la enfermedad se desconoce y aunque la patogenia no está bien definida aún, se ha visto que puede ser consecuencia de una alteración de la homeostasis del sistema inmune de la mucosa intestinal sobre todo en personas que están genéticamente predispuestas y tienen una exposición a factores ambientales, que incrementan el riesgo para padecer la enfermedad, siendo el más importante de los mismos, el tabaco (3).

1.1.4. Localización

Puede afectar a cualquier zona del tubo digestivo, desde la boca hasta el segmento distal del intestino grueso (2), (3):

- Un 45% de las veces afecta el íleon distal y el colon proximal (ileocolitis), siendo más frecuente la afectación del colon derecho.

- Un 35% compromete exclusivamente el ileon (ileítis).
- Un 20% afecta exclusivamente al colon (colitis), sin afectar el recto.
- En un menor porcentaje afecta a todo el intestino delgado (yeyunoileitis).

Suele presentarse más frecuentemente una afectación transmural y parcheada (2), (3).

1.1.5. Signos y síntomas

La enfermedad se presenta de forma heterogénea y varía según localización, extensión, grado de actividad y patrón de enfermedad (3). A su vez, los síntomas. pueden dividirse en dos clases, dependiendo de si son intestinales o tienen manifestación a nivel sistémico, es decir, si son extraintestinales.

Por un lado, en cuanto a los síntomas intestinales más frecuentes, se observan, la diarrea crónica, dolor abdominal y aparición de sangre-moco en heces y por consecuente, anemia asociada (2), (3).

Por otro lado, los síntomas extraintestinales, podemos encontrarlos al inicio de la enfermedad, en un 50% de los pacientes. Estos son, la afectación articular (22%) (artralgias, artritis séptica, espondilitis/sacroileítis, artritis periférica o central), afectación cutánea (13%) (estomatitis aftosa, eritema nodoso (más frecuente que pioderma gangrenoso), pioderma gangrenoso, dermatitis neutrofílica), afectación ocular (4%) (uveítis, episcleritis), colelitiasis (11%), colangitis esclerosante primaria, litiasis renal (8%), enfermedad tromboembólica (3%), amiloidosis (1%), fiebre de foco desconocido, astenia o anorexia y pérdida de peso y retraso del crecimiento o en la maduración puberal (2), (3), (6).

Es característico que la enfermedad curse, por un lado, en brotes o periodos de actividad, donde el paciente presenta síntomas y, por otro lado, periodos de remisión, donde el paciente está asintomático (2), (3). Estos periodos varían en cada paciente.

1.1.6. Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad pueden dividirse en dos grupos diferentes; unas consideradas consecuencia de la enfermedad y otras, consideradas evolución fisiopatológica de la enfermedad (2):

A. Complicaciones como consecuencia de la enfermedad:

- Cáncer colorrectal (CCR): existe más riesgo de cáncer de colon si la enfermedad afecta al colon.
- Malabsorción de vitB12 y vitD e hipoalbuminemia.
- Colon en cañería: diarrea acuosa con pérdida de distensibilidad rectal.
- Estenosis del segmento intestinal afectado que deriva a una obstrucción intestinal, presentándose como dolor cólico, distensión abdominal, estreñimiento y vómitos asociados.
- Megacolon tóxico, que es la afectación más infrecuente.

B. Complicaciones evolutivas naturales de la enfermedad, llamadas enfermedad de Crohn perianal, que se tratan de complicaciones derivadas de la fisiopatología de la enfermedad de Crohn. En total, un cuarto de los pacientes (7) las desarrollan como consecuencia de una duración reiterada de la enfermedad de Crohn en los siguientes 10-20 años de la enfermedad (7). Consisten en la presencia lesiones en la zona del ano y recto que se clasifican en tres tipos (4), (5):

- Lesiones primarias (fisuras anales y úlceras cavitadas): debidas al proceso patológico primario del intestino y generación de la propia actividad de la enfermedad.
- Lesiones secundarias (fístulas perianales y anovaginales, estenosis anal, absceso perianal y colgajos cutáneos): complicaciones de tipo infeccioso o mecánico de las lesiones primarias. En esta categoría se encontrarían las fistulas simples y complejas.
- Lesiones concomitantes: son lesiones primarias y secundarias que no tienen relación directa con la enfermedad.

Los repliegues/colgajos cutáneos son la complicación más frecuente, seguida de las fístulas perianales.

1.2. ENFERMEDAD FISTULIZANTE PERIANAL

1.2.1. Definición

La fístula perianal consiste en la presencia de un trayecto anormal que tiene inicio el ano o recto y que acaba en una o varias aberturas exteriores en la piel de la zona perianal más frecuentemente, de los glúteos, muslos o genitales. Pueden preceder o aparecer simultáneamente con los síntomas intestinales de la enfermedad de Crohn, apareciendo en un 15-45% de las personas con dicha enfermedad y se suele manifestar si el colon está afectado (47-92%) (4), (5).

1.2.2. Factores de patogenia

Los factores de patogenia de la enfermedad, aunque no conocidos por completo, constituyen principalmente, el crecimiento de producción del factor de crecimiento transformador β , TNF- α e IL-12/23 en el infiltrado inflamatorio que induce la transición epitelial a mesenquimal del tejido y la activación de las metaloproteasas de la matriz, que conducen a la remodelación de tejidos para proporcionarles la capacidad de migración y penetración con posterior formación de fístulas (7). Asimismo, existe activación de células dendríticas, linfocitos T y células natural killer (5).

1.2.3. Signos y síntomas

Normalmente en un 70% de los casos, se manifiestan de forma asintomática, ya que suelen ser indoloras y de carácter crónico (5). En caso de ser sintomáticas, se ha visto que las fístulas, pueden manifestarse como aparición de aire en la orina (neumatúria) y secreción en la zona del orificio externo (4). Se ha observado, además, que la enfermedad fistulizante puede preceder en seis meses a la enfermedad de Crohn en el 17.2% de los pacientes y en cambio, presentarse entre los seis meses anteriores y los seis meses posteriores al diagnóstico de la enfermedad de Crohn en un 26.9% de los pacientes (7).

1.2.4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico

El diagnóstico y tratamiento de la fístula perianal, debe hacerse de forma conjunta como evaluación individual de cada paciente y para ello, la sociedad Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) y el Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), han creado un algoritmo diagnóstico-terapéutico de la enfermedad que proporciona al clínico un esquema a seguir para

poder realizar un primero, un diagnóstico óptimo para después llegar al tratamiento adecuado para cada paciente. El abordaje completo de la enfermedad, debe hacerse conjuntamente por parte de médicos y de cirujanos. Se debe partir primero de un diagnóstico de enfermedad de Crohn para llegar a un diagnóstico completo de la enfermedad perianal, en concreto, de la enfermedad fistulizante perianal compleja para, por último, realizar un tratamiento óptimo de la enfermedad.

1.2.4.1. Diagnóstico de la Enfermedad de Crohn

Lo primero a realizar, es el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Para ello, se usarán los criterios diagnósticos de Leonard-Jones que consisten en la suma de criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y/o radiológicos (2), (3), (**Anexo I**). Cabe comentar que, para valorar los criterios endoscópicos, suele hacerse uso de la ileocolonoscopia para la toma de al menos 2 biopsias de 5 segmentos diferentes desde el íleon al recto. En caso de que las pruebas de imagen no hayan sido concluyentes puede hacerse uso de la cápsula endoscópica y/o enteroscopia. Como limitación, cabe mencionar que no todos los hospitales poseen una. Asimismo, para valorar los criterios radiológicos, se recomienda usar ecografía abdominal y endoanal, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Normalmente, se suele realizar una entero-RM siendo complementarias a los hallazgos endoscópicos encontrados.

Según los criterios citados, se definirá la enfermedad si encontramos la presencia de un granuloma, o en caso contrario, la no presencia del mismo, pero cumpliéndose 3 de los criterios anteriores. En cambio, la enfermedad será probable si hay ausencia de granulomas, pero se cumplen 2 de los criterios anteriores (3). Es muy importante un diagnóstico precoz de la enfermedad ya que se basa en un daño crónico para el intestino que puede acarrear con la aparición de complicaciones y conducir a la necesidad del uso de medidas terapéuticas más costosas.

1.2.4.2. Diagnóstico de la Enfermedad Perianal

Una vez diagnosticada la enfermedad de Crohn, se debe valorar la presencia de enfermedad perianal. Normalmente, si tenemos un diagnóstico previo hecho de la enfermedad de Crohn, el diagnóstico de esta será más fácil, ya que la mayoría de las pruebas realizadas ayudarán al diagnóstico simultáneo de la enfermedad de Crohn y,

por tanto, de sus complicaciones.

1.2.4.3. Diagnóstico de la Enfermedad fistulizante perianal

Es importante realizar una clasificación adecuada de las fístulas perianales, ya que es útil para determinar una aproximación terapéutica óptima de cara a los pacientes.

En la práctica clínica, el procedimiento a seguir, consiste en la suma de información obtenida del examen físico junto con el obtenido en las pruebas de imagen (7), con el objetivo de encontrar un tratamiento óptimo individual y obtener mejores resultados para conseguir la curación de la enfermedad (5). Se debe aportar información del tipo de fístula, trayecto fistuloso, relación anatómica de la misma con el canal anal (relación con el esfínter externo e interno), localización respecto a los orificios externos e internos, presencia de tractos secundarios (definiéndose en relación con el plano del músculo elevador infra o supraelevador y extensión horizontal), y por último, la presencia de abscesos que se sospechará de los mismos, cuando haya supuración, signos de inflamación y estado a tensión del orificio externo asociado todo ello, a febrícula o fiebre (5), (49):

1. Primeramente, en la exploración médica en la consulta, se debe explorar la región perianal e inmediaciones, para constatar una descripción anatómica de las fistulas. Para ello, se debe seguir el sistema de exploración del 'reloj anal' que consiste en colocar al paciente posición litotómica, situando el periné anterior a las '12 horas' del reloj y el periné posterior a las '6 horas' del reloj. Esta exploración nos permitirá describir los orificios externos e internos.
2. Esta exploración física, debe cumplimentarse con pruebas de imagen que, normalmente, ya se han sido realizadas a la hora del diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Como bien se ha dicho anteriormente, la resonancia magnética (RMN) pélvica es una técnica no invasiva que tiene una gran precisión diagnóstica (80-100%), siendo la técnica de elección (*gold estándar*) para la valoración de lesiones purulentas, fístulas ocultas a simple vista, evaluar extensión de la enfermedad proximal o en el nivel de la fistula, y diferenciar entre fibrosis o actividad del tejido (5). En caso del uso de RMN pélvica, se debe hacer uso de la secuencia T2 para valorar la presencia de líquido del

trayecto fistuloso o del absceso (7). Como alternativa, se podrá hacer una ecografía endoanal mediante un explorador experto (5). Esta prueba permite ver de forma detallada, los esfínteres anales por completo con una precisión del 89-95% para valorar el trayecto fistuloso y del 62-94% para localización de orificios fistulosos externos (5). Como principales inconvenientes, decir que tiene menor rentabilidad porque no penetra tanto en profundidad, no localiza abscesos supraelevadores o aquellos más allá de 4cm desde el conducto anal (5). Además, es una prueba que no se puede realizar si hay estenosis del ano. Para mejorar su precisión se puede realizar una reconstrucción de imagen en 3D, inyectando infusión de peróxido de hidrógeno o mediante el uso del Doppler (49).

Para recoger toda esta información, se usa el índice radiológico de Van Assche que combina los hallazgos anatómicos de los trayectos fistulosos y los hallazgos radiológicos que se relacionan con la inflamación (5).

3. Para finalizar, debe hacerse una exploración bajo anestesia de la zona afecta a manos de cirujanos digestivos ya que se estima que sube hasta un 90% la precisión de la clasificación de la fístula y la valoración de la presencia de abscesos (7), (49).
4. Agrupando todos los datos objetivados en las diferentes exploraciones, se debe realizar una clasificación de las fistulas, ya que, ayuda a obtener mejores resultados en el tratamiento de las mismas, por lo que existen diferentes clasificaciones para catalogar de la forma más precisa posible, las lesiones objetivadas en cada paciente, la evolución que van teniendo y para valorar también, la respuesta al tratamiento de las mismas (5). Hay que tener en cuenta que ninguna de las clasificaciones cumple los requisitos de forma absoluta para ser la de elección, porque aquellas que son puramente anatómicas, les falta características funcionales y viceversa, pero como bien se ha dicho antes, se recomienda el uso de alguna/s para clasificar de forma concreta las fistulas de la enfermedad. Las más usadas en la práctica clínica a día de hoy, son la clasificación de AGA, la de Parks y la PDAI y en su defecto, el índice de Present (5):

- American Gastroenterological Association (AGA) 2003: generada para dar un enfoque práctico a la clasificación de las fístulas desde un punto clínico. Se clasifica el tipo de fístula en simple o compleja, donde se tiene en cuenta la anatomía del trayecto fistuloso, número de orificios externos, presencia de abscesos y de proctitis. Además, tiene relevancia para el pronóstico de la curación de las fístulas (7) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la Asociación de Gastroenterología Americana, 2003 (7). Características clínicas y diferenciación entre fístulas simples y complejas

Fístulas simples	Fístulas complejas
<ul style="list-style-type: none"> • Bajas (superficial, interesfinteriana, transesfinteriana baja) • Orificio externo único • No dolor ni fluctuación • ¿Actividad rectal? 	<ul style="list-style-type: none"> • Altas (inter o transesfinteriana alta, supra o extraesfinteriana) • Múltiples orificios • Dolor/fluctuación que sugiere absceso perianal • Actividad rectal • Fístulas rectovaginales • Estenosis anal

- Clasificación de Parks: usada por los cirujanos por ser la más precisa hoy en día para valorar la anatomía de la fístula. Usa el esfínter anal interno y externo como puntos guías, por lo que lo clasifica en cinco tipos de fístulas. Proporciona una descripción detallada del trayecto fistuloso en relación con el esfínter externo y elevador del ano (7). En cambio, no aporta datos sobre tractos secundarios, presencia de abscesos o proctitis (5) (**Anexo II**).

Más aún, debe valorarse tanto la actividad, como la gravedad de las lesiones mediante los siguientes índices específicos:

- Índice de actividad de la enfermedad perianal, PDAI: validado para pacientes que usan metronidazol y consta de cinco categorías, dos de ellas en relación con la calidad de vida y las tres restantes, con la gravedad de la enfermedad. Cada una de ellas está graduada en una escala de 5 puntos siendo el 0, asintomático y el 4, síntomas graves. Como inconveniencia decir que en este índice no se ha establecido un punto de corte que mida una precisión clínica relevante, aunque se ha visto que con un $PDAI \geq 4$ la precisión clínica es del 87% (5), (7), (**Anexo III**).
- Índice de Present: tiene en cuenta el número de orificios que supuran sin y con presión digital. Se dice que hay una respuesta eficaz cuando se reduce en $\geq 50\%$ visualizadas en 2 ocasiones, que se trata de una respuesta parcial o con el cierre de las fístulas y ausencia de supuración, que se trataría de una respuesta completa (5). Actualmente, no está validada en la práctica clínica por uso único en ensayos clínicos. Como desventajas, comentar que es una clasificación explorador-dependiente y que puede conllevar al error de clasificación de una fístula como cerrada existiendo, un trayecto con actividad en las zonas proximales.
- Índice de Van Hasse (*ver apartado 1.2. Enfermedad fistulizante perianal, 1.2.4.3. Diagnóstico de la enfermedad*)

1.2.4.4. Tratamiento de la Enfermedad fistulizante perianal

Siguiendo el algoritmo de actuación de la ECCO, se recomienda que el tratamiento de las fístulas perianales complejas deba ser multidisciplinar e individualizado (14), (15) y las recomendaciones actuales de la fístula perianal compleja en la enfermedad de Crohn, se basan en la actuación escalonada de la mezcla de actuaciones médico-quirúrgicas (49).

Los objetivos del tratamiento a corto plazo serían, primeramente, el drenaje del absceso en caso de haberlo, junto con una reducción de los síntomas de la enfermedad, mientras que los objetivos a largo plazo serían, resolver la supuración de la fístula, lograr su curación/cierre, mejorar la calidad de vida de los pacientes, prevenir la incontinencia fecal y evitar la proctomía y el estoma (16).

Si desglosamos las distintas opciones terapéuticas, podemos observar que, existen diferentes opciones de tratamiento para las fístulas complejas y que, por tanto, habrá

algunas opciones que sean más óptimas que otras. Es con estas últimas, con las que se ha construido un algoritmo terapéutico completo, aunque actualmente, no haya ninguno oficial establecido. Se basa en la combinación de tratamiento médico, como primera línea y quirúrgico, en algunas ocasiones, como última opción. El uso de estas líneas de tratamiento variará, dependiendo de la complejidad, evolución y actividad de las fístulas (5).

1.2.4.4.1. Tratamiento médico:

- Salicilatos: no efectivos, exceptuando los tratamientos tópicos para mejorar la inflamación rectal en caso de proctitis (5).
- Corticoides: no recomiendan su uso ya que tienen un efecto negativo sobre las fistulas, dificultando su cierre y favoreciendo la aparición de abscesos además de, aumentar la necesidad de cirugía (5).
- Antibióticos: los más usados son el ciprofloxacino y metronidazol, ya que la mayoría de las veces, las fistulas están colonizadas por gérmenes grampositivos. Son útiles si hay signos de sepsis y, además, se usan como primera línea de tratamiento en la cirugía, asociados a tiopurinas y anti-TNF α . Como ya se ha comentado, se usan solos o en combinación y pueden usarse tras 6-8 semanas del cierre de la fístula, viéndose una recidiva clara de la enfermedad cuando se suspende el tratamiento con los mismos. La tolerancia a los mismos es buena, pero cursan con muchos efectos secundarios como intolerancia digestiva a dosis altas o neuropatía a dosis bajas pero mantenidas de metronidazol (5). Se le ha asignado un papel de terapia puente al tratamiento médico de mantenimiento hasta que este último, haga efecto (5).
- Tiopurinas: se trata de la azatioprina y su metabolito la, mercaptopurina. Mejoran los síntomas a largo plazo y reducen el número de intervenciones (5).
- Ciclosporina y tacrolimus: por un lado, se ha determinado que la ciclosporina no es útil en la EC activa por lo que no se suele usar. Por otro lado, el tacrolimus administrado por vía oral (0,1-0,3mg/kg/día) de forma conjunta con mercaptopurina es útil para el cierre de las fistulas sobre todo para aquellas

refractarias al tratamiento biológico. Asimismo, el tacrolimus tópico es útil para bajar la inflamación del ano (5).

- Anti-TNF α : son el Infliximab y Adalimumab. Ambos fármacos, han demostrado eficacia para, bien la inducción de la enfermedad, bien para el mantenimiento de la misma. Existe un tercer fármaco llamado Certolizumab con escasa evidencia y resultados no concluyentes como tratamiento de esta enfermedad (5). Los datos sobre la eficacia de la combinación de los inmunosupresores y los anti-TNF α , son escasos y controvertidos ya que algunos estudios como el ACENT II, no encuentra diferencia en la respuesta en pacientes tratados en combinación de fármacos con pacientes tratados en monoterapia con Anti-TNF α . En otros estudios en cambio, se ha visualizado una asociación positiva entre la combinación de los fármacos y el cierre de las fístulas, siendo la mejoría más notable sobre todo si hay proctitis asociada y naïve a el tratamiento inmunomodulador (5).
- Vedolizumab: se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ administrada por vía intravenosa. No hay estudios suficientes que evalúen la eficacia de este fármaco para la enfermedad fistulizante perianal como terapia de primera línea, aunque los resultados de la práctica clínica sugieren que puede ser útil como tratamiento de rescate en las fístulas complejas (5).
- Ustekinumab: es un anticuerpo monoclonal que actúa frente a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 (IL-12, IL-23). Este fármaco se usa para los casos en los que los pacientes presenten intolerancia a los fármacos de primera línea (5). No hay ningún estudio que evalúe la eficacia del fármaco como tratamiento de primera línea, aunque los resultados de la práctica clínica sugieren que puede ser útil como tratamiento de rescate en las fístulas complejas (5).

1.2.4.4.2. Tratamiento quirúrgico

Hay que asociarlo al tratamiento médico siempre. Como principal objetivo, hay que intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la proctectomía o la ileostomía, intentando siempre, conservar la continencia. Mediante la exploración radiológica se ha debido comprobar con anterioridad la presencia de abscesos, por lo que, en caso de haberlos, se procederá al drenaje de los mismos y poner un sedal

posteriormente (5). En caso de presencia de proctitis, se aconseja ser lo más conservador posible porque las heridas tardan más tiempo en cerrarse. Para valorar si hacer un tratamiento quirúrgico o no, se tiene que tener en cuenta la gravedad de los síntomas y la complejidad de la fistula (5). Dependiendo del tipo de fístula con el que estemos tratando, las opciones terapéuticas serán diferentes (5), (49):

- A. Fístulas simples: la fistulotomía es la técnica de elección, asociándose a una tasa de curación del 80% (5). En los casos en los que la paciente sea mujer y la fístula sea anterior, no se debe realizar este procedimiento ya que el porcentaje de incontinencia es elevado (5). Se estima que la recurrencia tras la intervención es de <20% (5). En caso de presencia de proctitis y/o riesgo alto de incontinencia, se realiza una cirugía de sedales laxos, existiendo otras técnicas como colgajo de avance rectal o ligadura interesfinteriana (LIFT) sin estudios realizados para esta enfermedad (5).
- B. Fístulas complejas: están contraindicados los sedales cortantes y las fistulotomías por el riesgo elevado de incontinencia. En caso de no asociarse proctitis o estenosis anal se debe realizar un colgajo de avance mucoso. Como principal inconveniencia es que la tasa de éxito ronda entre un 25-75% (5) por lo que, muchas veces, hace falta usar una nueva técnica denominada técnica de tratamiento vídeo-asistido de la fístula (VAAFT) que evita provocar incontinencia. Se ha visto en un 81%, el cierre de las fístulas (5). Aun así, la mayoría de los cirujanos optan por usar sedales laxos que actúan en su caso como drenaje siendo usados la mayoría de las veces en conjunto junto con el tratamiento farmacológico (5). Una de las dudas actuales planteadas, es el periodo de extracción del sedal, ya que se ha observado que una vez retirado, la recurrencia de las fistulas es elevada (5). Algunos expertos opinan que debe dejarse de forma indefinida, otros en cambio, dicen que debe ser el primer paso a realizar antes de una operación definitiva (5). Es obligatorio extraerlo cuando este presenta pistas de haberse quedado atrapado (5).

1.2.4.4.3. Tratamiento con células madre mesenquimales (MSCs)

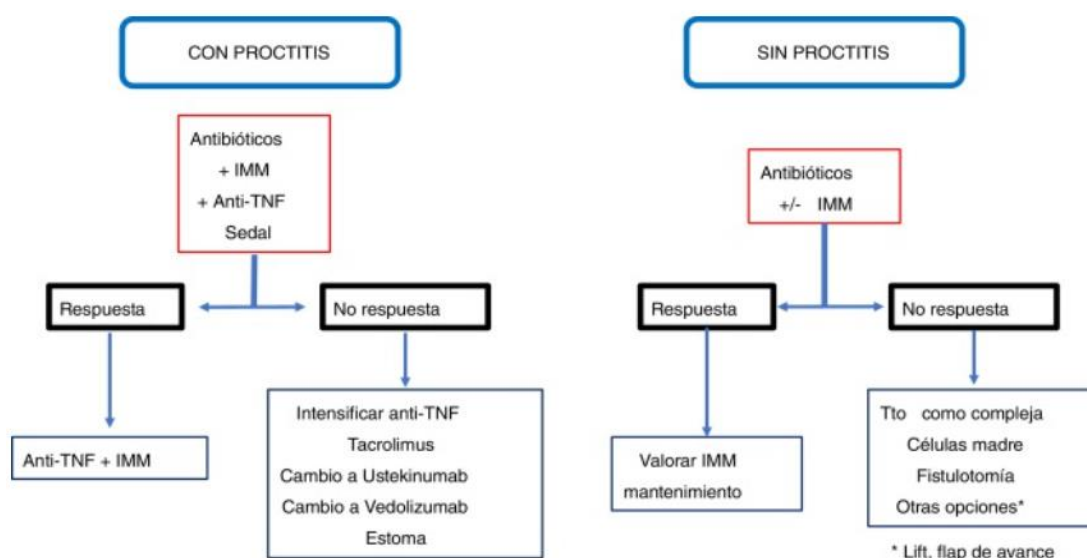
Las células madre mesenquimales tienen la capacidad inmunomoduladora de suprimir la activación y proliferación de las células T, células dendríticas y natural Killer. Debido a la fisiopatología de la enfermedad fistulizante perianal, se ha visto que son

un potencial terapéutico alternativo para dicha enfermedad. Las células madre, pueden obtenerse de dos sitios diferentes: médula ósea y tejido adiposo. En cambio, dependiendo del sitio de extracción, existen dos alternativas: autólogas, del propio paciente o alogénicas, de un donante compatible inmunológicamente (5).

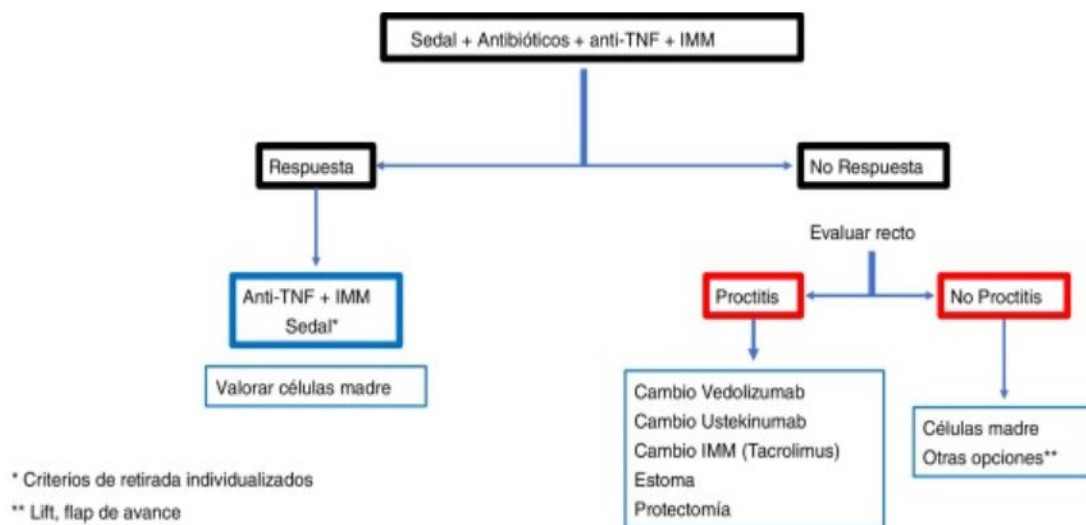
Tras largos años de estudio desde el año 2005, y tras unos resultados prometedores, en la actualidad, se ha aprobado en pacientes adultos para el tratamiento de fístulas perianales complejas con EC luminal activa o leve (con proctitis), un fármaco llamado Darvadstrocel (CX601) que consiste en una terapia celular con una suspensión de células madre alogénicas adultas de origen mesenquimal expandidas de tejido adiposo (eASCs) (5) sobre todo, en casos que presenten una inadecuada respuesta al tratamiento de primera línea (sedal laxo, antibiótico, azatiopina y anti-TNF α) (5).

1.2.5. Algoritmo diagnóstico-terapéutico: resumen

A modo de resumen, agrupando la información descrita anteriormente, el GETECCU, apoyado por el ECCO, han elaborado una escala terapéutica para ayudar al clínico a elegir una buena terapia individualizada (5), (17) (**Algoritmo 1**), (**Algoritmo 2**):



Algoritmo 1. Algoritmo terapéutico para las fístulas perianales simples (5), (17).



Algoritmo 2. Algoritmo terapéutico para las fístulas perianales complejas (5), (17).

2. JUSTIFICACIÓN

Las fístulas perianales suponen una carga emocional importante para los pacientes, cuyos síntomas provocan un deterioro significativo de la calidad de vida, con alteraciones muchas veces de la vida social y sexual de los mismos, causando en muchas ocasiones ansiedad y depresión (8). Esta reducción de la calidad de vida, se ve reflejada en el ámbito personal y laboral, con bajas prolongadas y aumentos de costes indirectos (pérdida de productividad, traslados, etc.) (9), (10), (11), que supone a su vez, una gran carga económica para el estado (12), (13).

Aun así, se ha visto que el seguimiento escalonado de tratamiento de primera línea, muchas veces, no es útil para estos pacientes y en la mayoría de ocasiones se necesitan cirugías de repetición (>5 cirugías) con alta tasa de secuelas (incontinencia fecal) y la necesidad como última instancia de la realización de cirugía radical (proctectomía) deteriorando aún más la calidad de vida de los pacientes. Teniendo todo esto en cuenta, se puede decir que la curación de las fístulas perianales es un reto para los clínicos y que supone una carga emocional importante para los pacientes. A raíz de estos problemas y debido a las limitaciones terapéuticas, en el año 2005 *García-Olmo et al.*, decidieron realizar un primer ensayo clínico fase I/IIa en 6 hospitales españoles, con células madre autólogas mesenquimales derivadas de tejido adiposo expandidas para valorar su uso en la enfermedad fistulizante compleja refractaria a tratamientos convencionales. A lo largo de los años, se ha valorado la eficacia y eficiencia, los beneficios y los efectos secundarios de esta nueva terapia para poder incorporarla como tratamiento a aquellos casos en los que:

- No quede ninguna alternativa de tratamiento médico.
- Pueda verse reducida la necesidad de tratamiento inmunosupresores sistémicos en pacientes con actividad luminal controlada y evitar así, los efectos secundarios derivados de los mismos.
- Pueda verse reducida la necesidad de cirugías invasivas y radicales (proctectomía) y sus complicaciones, así como la disminución de estancia hospitalaria.
- La opción quirúrgica sea la última alternativa.
- Puedan verse reducidas las recidivas.

Teniendo como objetivo final, un mejor manejo del paciente refractario, sometiéndole a una terapia lo más sencilla posible y consiguiendo el menor deterioro en su calidad de vida. Es por esto que otro de los objetivos del tratamiento planteado, se basa en ir sustituyendo parcialmente el tratamiento de primera línea, es decir, mientras que algunos pacientes pueden beneficiarse del esquema clásico de la terapia, otros pueden hacer uso de las células madre mesenquimales desde una primera instancia.

3. OBJETIVOS

Este Trabajo de Fin de Grado, tiene como objetivo general, la revisión sistemática de la literatura disponible sobre el tratamiento con células madre para el tratamiento de las fístulas perianales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Crohn. Asimismo, como objetivos específicos, se pueden considerar los siguientes:

- Revisión bibliográfica y crítica de la literatura.
- Reflexión sobre las indicaciones para tratar a los pacientes con enfermedad fistulizante perianal.
- Análisis de todo el proyecto con conclusiones y recomendaciones generales de tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez fijado tanto el objetivo general, como los específicos, se desarrollará a lo largo de este apartado, el método de búsqueda realizado desde el pasado mes de septiembre hasta febrero de 2022.

El tipo de estudio utilizado para la realización de este trabajo de fin de grado, es una revisión sistemática crítica. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión de la de la literatura disponible, realizando una búsqueda en las siguientes de bases de datos especializadas:

- PubMed/MEDLINE.
- SciELO.
- Cochrane Library.

Así como, la búsqueda en:

- Manual MSD.
- Revista Elsevier.
- CIMA, Centro de Información de Medicamentos.
- EMA, Agencia Europea de Medicamentos.
- ECCO, Guía de Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

Asimismo, se realizó la revisión con algunos artículos que me ofreció mi tutora del trabajo de fin de grado.

Primeramente, para la introducción de la enfermedad, se realizó la búsqueda en el Manual MSD para médicos, además de en la revista Elsevier, sumado a la información de los artículos encontrados en PubMed. La estrategia de búsqueda en PubMed, consistió en una búsqueda avanzada con palabras claves (key words): ‘*perianal complex fistulas*’ AND ‘*mesenchymal cells*’ y fue, sobre todo, provechosa para encontrar los artículos relacionados con el tratamiento de la enfermedad. Los filtros añadidos fueron:

- Abstract.

- Publicados en los últimos 10 años.

Cuando se necesitaron de resultados de los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, para estudiar la optimización del tratamiento, se aplicaron, además, los siguientes filtros:

- Ensayos clínicos (clinical trials).
- Metaanálisis (Meta- Analysis).

Se pudo acceder a todos los artículos mediante la licencia de la UPV/EHU a pesar de que fuesen de pago.

La estrategia de búsqueda fue igual en las demás bases de datos, obviando aquellos artículos repetidos.

Para consultar información sobre el fármaco en cuestión, se consultaron tanto la EMA como el CIMA.

5. RESULTADOS

5.1. RECOMENDACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO

5.1.1. Extracción de células madre: tejido abdominal vs médula ósea

Para elegir el tejido propicio para la obtención de las células madre, en una primera instancia se plantearon dos posibles lugares anatómicos como puntos de extracción; uno, la médula ósea y otro, el tejido adiposo abdominal.

La extracción de células madre de la médula ósea es un proceso mucho más agresivo e invasivo para el paciente/donante, además de ser peligroso por la complejidad que conlleva el mismo (41), mientras que la obtención de las células madre del tejido adiposo abdominal es un procedimiento conocido como liposucción, donde se pueden obtener una cantidad abundante de células madre sin apenas efectos adversos ni molestias para el paciente/donante (41).

5.1.2. Elección del tipo de células madre: alogénicas vs. autólogas

En los ensayos clínicos realizados a lo largo de los años, se ha estudiado el uso, tanto de MSCs alogénicas como el de MSCs autólogas, como tratamiento alternativo para pacientes con fistulas perianales complejas.

Por un lado, las MSCs autólogas son células que se obtienen del propio paciente. Se ha objetivado un beneficio teórico de disminución de rechazo y mejor tolerancia, aunque aún no haya sido demostrado. Recientemente, se ha demostrado que las células obtenidas de la grasa del mesenterio del paciente, tienen la capacidad de ser proinflamatorias, tener menor capacidad de proliferación de los linfocitos B y T y ser capaces de transformar los macrófagos en células antiinflamatorias con expresión IL-10. La alteración de la capacidad antiinflamatoria, podría repercutir en la eficacia del tratamiento por lo que se prefiere el uso de células alogénicas al de las autólogas (37).

Por otro lado, teniendo en cuenta lo citado anteriormente, se puede decir que las MSCs alogénicas, ofrecen la ventaja de librar al paciente de una intervención quirúrgica (liposucción) para la extracción de las mismas. Se observan las principales ventajas y desventajas de ambos tipos de células en la **Tabla 2** (24), (37), (38), (39), (40).

Los donantes suelen ser seleccionados en función de la mayor capacidad inmunosupresora de sus células por los que, suelen ser donantes sanos y jóvenes. Tras la selección de donantes y extracción de las mismas mediante liposucción, se expanden in vitro para posteriormente, someterlas a controles exhaustivos de calidad, para permitir la homogeneidad y almacenamiento de los lotes de forma eficiente (24), (37), (38), (39), (40).

Tabla 2. Pros y contras del uso de células madre autólogas vs alogénicas (24), (37), (38), (39), (40).

	Autólogas	Alogénicas
PROS	Buena tolerabilidad No rechazo	No necesaria extracción del propio paciente Derivadas de donantes sanos Fácil disponibilidad y accesibilidad Potencial tratamiento para muchos pacientes Buena tolerabilidad Expandidas y almacenadas en bancos celulares con garantías de calidad Producto final dosificado y contenido fijo Coste y tiempo efectivos No rechazo
CONTRAS	Dificultad en la extracción de donantes con poca grasa	Necesarios más estudios a largo plazo para estudiar el efecto de retratamiento

5.1.3. Células madre mesenquimales vs. placebo

Para demostrar la eficacia de las células madre mesenquimales, se han ido comparando los resultados obtenidos entre los grupos de pacientes tratados con las mismas y aquellos tratados con placebo. Si bien se ha observado que la curación de las fístulas

ha sido 4 veces superior en pacientes tratados con células madre (42), en el estudio realizado por Molendijk et al., se observó durante un periodo de 6 semanas, una diferencia entre grupos control y placebo, de exactamente 3'3% personas con fistulas curadas, a favor del grupo control (45). Esa diferencia se revirtió, cuando se realizó el seguimiento de la remisión en la semana 24 y, se objetivó que, un 33% de las personas tratadas con placebo habían conseguido la curación de la fístula frente a un 20% de personas, tratadas con 90 millones de células madre (45).

A pesar de este resultado en la semana 24, trascurridas unas semanas más, concretamente en la semana 52, se observó que la diferencia entre los grupos tratados con células madre mesenquimales y el placebo, no fue solo significativa, si no que se incrementó 15,9 puntos porcentuales desde la semana 24 a los 17,7 puntos, volviendo a demostrar la eficacia de la terapia a largo tiempo y la relevancia clínica (23), (24), (25).

Además, es en esta semana 52, cuando se observa una remisión combinada mayor en los pacientes tratados con el fármaco, como bien se muestra en la **Figura 1** (23), (24).

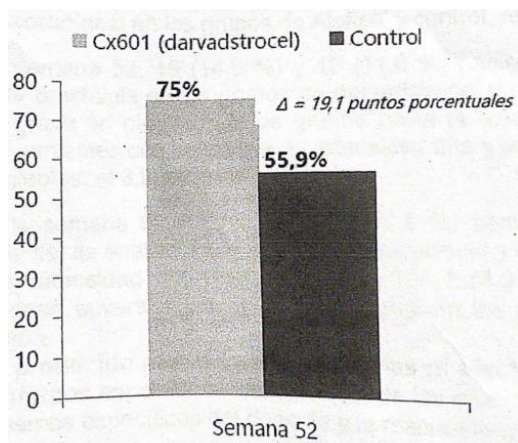


Figura 1. Valoración de remisión en el estudio ADMIRE-CD (23), (24). Observación de remisión combinada en semana 52. 75% de los pacientes tratados con células madre mesenquimales (darvadastrocel) siguen en remisión vs 55,9% del grupo control.

Es por ello, que se concluye que, el uso de células madre mesenquimales tiene una

mayor tasa de curación de las fístulas sobre aquellos pacientes que han recibido únicamente placebo, sobre todo entre las semanas 6-24 y 24-52 (29), (42).

5.1.4. Remisión

5.1.4.1. Remisión clínica combinada

Se ha demostrado que sólo un tercio de los pacientes tratados con fármacos de primera línea se mantiene en remisión clínica completa (19), (20), por lo que se ha instado en la necesidad de buscar otras alternativas que consigan una remisión combinada más duradera y satisfactoria para los pacientes.

Se considera que una fístula está curada o ha conseguido la remisión completa, cuando se ha valorado su seguimiento postratamiento de forma combinada, tanto de forma clínica como de forma radiológica:

1. En la valoración de la eficacia de tratamiento de forma clínica, se toma como fístula cerrada, aquella que, en la exploración física, no se observan orificios externos en la región perianal, además de, ausencia de secreción a pesar de compresión digital suave (5), (49).
2. En la valoración de la eficacia del tratamiento de forma radiológica, se ha sugerido como definición de fístula cerrada, un margen de 12 meses posterior al mismo con visualización del cierre mediante RM pélvica con hallazgos no indicativos de actividad fistulosa ni de absceso mayor a 2cm (5), (49).

Si valoramos los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, después de la administración de la terapia en los trayectos fistulosos y orificios internos, observamos que, tanto en periodos cortos como en largos de tiempo, en la mayoría de las ocasiones, se ha conseguido una remisión combinada completa de las fístulas perianales complejas. A las 8 semanas de tratamiento, se observó, que un 75% de las fístulas totales curaron (41) consiguiendo en la mitad casos, un cierre completo de los trayectos fistulosos y de los orificios internos (44). En esas mismas semanas, el estudio de Choi et al., visualizó el cierre total de las fístulas, en un 69'2% de los casos (47). A los 6 meses postratamiento, se observó que un 69,2% de los pacientes redujo el número de fístulas supurativas y que un 56'3% de los pacientes había conseguido el cierre

completo de las mismas (22). En cambio, otro estudio que valoró la remisión en el mismo periodo temporal, observó la curación en un 51,5% de los casos (23), observándose una diferencia del 4'8% entre estudios. En la RM se observó, una disminución estadísticamente significativa de la puntuación de la intensidad de las fístulas (MSS) respecto a semanas previas (22). Si avanzamos aún más en el tiempo, el estudio ADMIRE-CD (23), (24), observó una remisión combinada en un 56,3% de las pacientes pasadas las 52 semanas (24), además de una reducción de CDAI y PDAI (43).

Teniendo en cuenta todos los datos recabados, y como conclusión final, se estimó que aproximadamente un total de 57% de pacientes alcanzaron la remisión completa tras la administración de MSCs (28).

Para valorar en la práctica clínica la remisión combinada y, por tanto, las posibles recidivas post-administración, en el año 2019 (año de aprobación del darvadstrocel), el Ministerio de Sanidad, bajo la supervisión de distintos grupos clínicos, ofreció un protocolo farmacoclínico sobre el uso de las células madre para el tratamiento de las fístulas perianales complejas. En este protocolo, se establecieron unas fechas recomendadas para realizar el seguimiento post-administración (49):

- 6 meses post-administración (+/- 15 días): se debe evaluar el cierre clínico y radiológico (*ver punto 1 y 2 anteriores*). Esta revisión debe ser obligatoria.
- 12 y 24 meses post-administración: se debe evaluar la persistencia del cierre clínico y radiológico. Estas revisiones, son opcionales.

5.1.4.2. Remisión clínica

Según los resultados obtenidos en el estudio de ADMIRE-CD tras la inyección de las células madre mesenquimales, se observó una remisión clínica del 55'3% en la semana 24 y de un 59,2% en la semana 52 (23), (24). Al igual que se ha observado en la remisión clínica combinada, se observó una curación profunda de la fistula derivada el efecto antiinflamatorio y regenerador tisular a largo plazo (23), (24).

5.1.5. Células madre mesenquimales vs tratamientos de 1ª línea

Si comparamos la remisión clínica obtenida entre los pacientes con fístulas perianales

complejas tratados, por un lado, con células madre mesenquimales y por otro, con infliximab (fármaco de 1º línea), se observó que el 48% de los pacientes tratados con infliximab, mostraron una remisión clínica completa en la semana 14, pero solo un 23% continuó con la misma remisión clínica en la semana 52, a contraposición de la terapia con MSCs, que como bien se ha comentado antes, demostró un 56'3% de remisión combinada en la semana 52. Teniendo esto en cuenta, se concluyó que este fármaco es eficaz en la inducción, pero no en el mantenimiento de la enfermedad en contraposición a la terapia con células madre mesenquimales, útiles para ambas situaciones (24), (26), (30).

5.1.6. Rapidez de acción

En el estudio ADMIRE-CD (23), (24), se demostró la rapidez de acción de las células madre mesenquimales ya que como bien se observa en la **Figura 2**, la mitad de los pacientes alcanzó la remisión clínica en la 6-7 semana con la terapia, mientras que el grupo control necesitó más del doble de tiempo (23). Se puede afirmar por tanto que las células madre mesenquimales, son capaces de acelerar el proceso de cicatrización y curación de las fístulas (23).

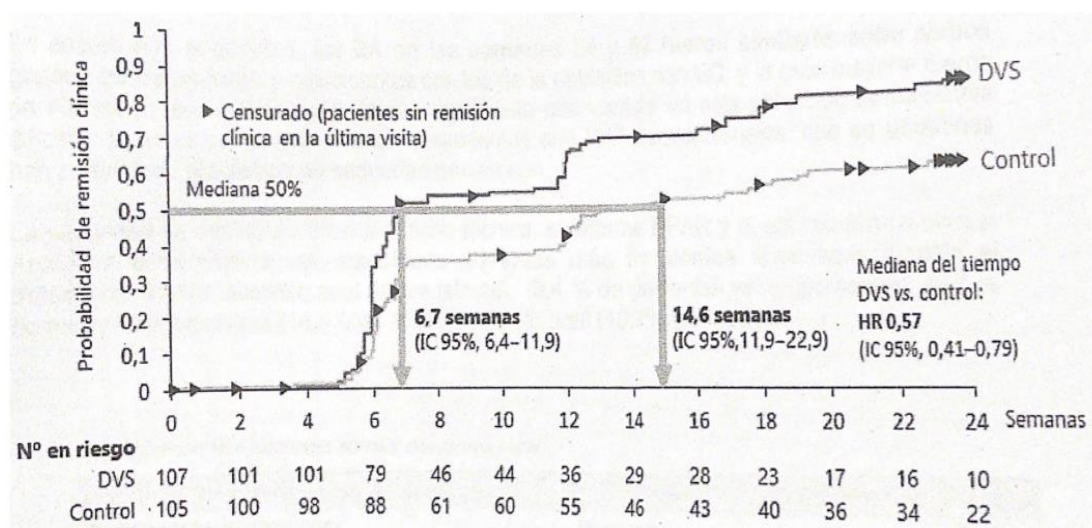


Figura 2. Rapidez de acción de las células madre mesenquimales (Darvadstrocel): tiempo, en semanas, enfrentado a la probabilidad de remisión clínica en los grupos activo y control. Obsérvese mediana del tiempo y semanas transcurridas hasta conseguir dicha remisión.

5.1.7. Seguridad y eficacia de la terapia con células madre mesenquimales

La seguridad del fármaco se estudió en base al estudio ADMIRE-CD, ficha técnica del fármaco y el informe EPAR (18), (23), (24), (27) y tras la revisión de la evolución del tratamiento a los 6 meses, no se observaron problemas de seguridad del mismo (22) y se mantuvo la tendencia hasta finalizar el estudio completo.

Teniendo en cuenta la demostración de la remisión combinada completa en los pacientes y los escasos efectos adversos presentados por los pacientes, se puede decir que el tratamiento con células madre mesenquimales, ha demostrado ser una buena opción terapéutica, debido a su seguridad, eficacia y viabilidad (41), (43), (47). El estudio de Panés-Rimola, et al., sugiere que las MCSs son una alternativa local eficaz que, además, no solo podrían serlo para pacientes con enfermedad luminal activa, sino también para aquellos pacientes con enfermedad luminal inactiva no tratados previamente con inmunosupresores o anti-TNF α , para pacientes no respondedores a los tratamientos médicos, pudiendo evitarse la exposición a inmunosupresores sistémicos (31) y para pacientes en estadios tempranos de la enfermedad o cuya manifestación principal es la enfermedad perianal asociada a enfermedad de Crohn (32).

5.1.8. Posología recomendada

Actualmente, la dosis del fármaco aprobada (Darvadstrocel) por el Sistema Nacional de Salud español, consiste en una única dosis constituida de 120 millones de células por cada vial. En cada lote hay un total de 4 viales, haciendo un total de 30 millones de células por mililitro en cada dosis (18), (23), (24).

Se han probado la eficacia de diferentes dosis a lo largo de los años, variando en la cantidad, dependiendo del tipo de estudio realizado y número de pacientes estudiados. Las diferentes dosis usadas en los estudios, variaron entre los 10 millones de células madre (22), (48), siendo estas las mínimas dosis administradas, hasta los 120 millones (23), (24). La curación de las fístulas fue alcanzada independientemente de la dosis usada, pero se demostró que, en una mayor muestra de pacientes, era necesaria una mayor dosis de terapia para conseguir una remisión combinada, en aproximadamente de la mitad (51,5 y 56,3%) de los casos (23) y (24). Asimismo, se demostró que, con

esta cantidad superior de dosis celular, no aumentaban los efectos adversos en ningún paciente (23) y (24).

5.1.9. Poblaciones especiales

Se ha demostrado que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y renal (18), haciéndose así, una terapia más accesible y cómoda para este grupo de pacientes. Por el contrario, es preferible, usarlos con precaución en mujeres embarazadas y pacientes ancianos, por ser dos grupos no incluidos en los ensayos clínicos y con características fisiológicas especiales.

5.1.10. Recidivas

Los resultados obtenidos sobre la recidiva de la enfermedad tras el tratamiento, siguen dos líneas de hallazgos.

Por un lado, tenemos los resultados que demuestran una recidiva de la enfermedad en sus resultados. Un estudio demostró, primeramente, que en la semana 12, no se observaron recidivas en ningún paciente, pero en cambio, en la valoración posterior de la semana 24, se observó la recidiva de la enfermedad en 5 de los 24 pacientes tratados (22), suponiendo un 20'83% de pacientes totales recidivados. Se observaron resultados numéricos parecidos en otro estudio, en el que se vio que un 83,3% de los pacientes no tuvieron ninguna recurrencia (47).

Por otro lado, tenemos los resultados que demuestran la recidiva mínima de la enfermedad. Entre ellos, destacamos dos estudios (44), (48) en los que no se observaron recurrencias a las 52 semanas de tratamiento.

Como los resultados de los estudios que demuestran la no recidiva a largo plazo fueron estadísticamente más significativos, se concluyó que la terapia con células madre, demostraba la suficiente fuerza estadística suficiente, para considerarse una terapia sólida y eficaz para la enfermedad (44), (47), (48).

Para valorar en la práctica clínica de la posibilidad de recidivas post-tratamiento, se sigue el protocolo de seguimiento, compartido con la valoración de la remisión completa de la fístula (*ver apartado 5.3. Protocolo de tratamiento con células madre en pacientes con enfermedad de Crohn con fístulas perianales complejas*).

5.1.11. Costo-efectividad

Como ya se ha comentado anteriormente, actualmente, existe un fármaco financiado por el sistema nacional de salud español (Darvadstrocel), del que pueden disponer los pacientes con fístulas perianales compleja que cumplan los criterios de inclusión (*ver apartado 5.2. Indicaciones terapia de células madre mesenquimales*). El fármaco, es vendido por lotes, en los que se viene una suspensión inyectable con 4 viales de 6mL por lote, que supone un coste total de 60.000 euros por cada lote (23), (24), (27), (49).

5.1.12. Efectos adversos

Una de las ventajas que ofrece el tratamiento de células madre mesenquimales respecto a otros tratamientos de primera línea, son la infrecuencia de efectos adversos y en caso de presentarse, la levedad de los mismos (18), (23), (24), (27). Se ha visto que un 63% de los pacientes con tratados con fármacos de primera línea necesitan una intensificación del tratamiento, suponiendo, a su vez, un aumento de los efectos adversos (19), (20).

Los efectos adversos tras la administración de la terapia, aproximadamente comenzaron a observarse alrededor de la semana 30 de tratamiento (41), si bien un estudio anterior, los valoró en la semana 8, no encontrando efectos adversos de altos grados en ninguno de los pacientes (48). Fue en las semanas 24 y 52, cuando se observaron efectos adversos, que resultaron ser similares a los que presentan estos pacientes con EC de forma basal. Los efectos adversos hallados en la mayoría de las ocasiones, fueron de intensidad leve o moderada (23), (24). Además, se han observado más efectos adversos en los grupos clínicos tratados con placebo (18), (42):

- Absceso anal: hasta la semana 52, 20 y 14 (19,4% y 3,7% respectivamente) de los pacientes, presentaron 21 y 19 reacciones adversas, de abscesos anales en los grupos tratados con células madre mesenquimales y control, respectivamente, de los cuales, 4 y 5 pacientes a los grupos respectivos, fueron de intensidad alta.
- Proctalgia: hasta la semana 52, 15 y 12 (14,6% y 11,8% respectivamente) de los pacientes presentaron 20 y 17 reacciones adversas, de proctalgia en los grupos tratados con células madre mesenquimales y control, respectivamente, no habiendo ningún caso de intensidad alta en el grupo de tratamiento con las células madre.

- Fístula anal: hasta la semana 52, 11 y 8 (10, 7% y 7,8% respectivamente) pacientes presentaron 12 y 8 reacciones adversas de fístulas anales en los grupos tratados con células madre mesenquimales y control, respectivamente, de los cuales, 5 y 1 pacientes a los grupos respectivos, fueron de intensidad alta.
- Dolor causado por el mismo procedimiento.

Asimismo, no se han observado reacciones inmunitarias ni formación de anticuerpos derivados de la interacción donante-receptor y no se objetivó relación de positividad de anticuerpos específicos del donante y respuesta al tratamiento (8).

5.2. INDICACIONES DE LA TERAPIA CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

5.2.1. Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de la terapia con células madre, quedan recogidas, primeramente, en el protocolo de uso realizado por diferentes clínicos (por el Ministerio de Sanidad) (49), tanto como en su ficha técnica, como en plataformas farmacológicas como la EMA o CIMA (23), (24), (27). Estas indicaciones, son las siguientes:

El uso de células madre mesenquimales, es una terapia aprobada para pacientes ≥ 18 años que cumplan todos los siguientes criterios clínicos (23), (24), (27), (49):

- Presencia de fístulas complejas asociadas a la enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve ($CDAI \leq 220$), con supuración en las últimas seis semanas. Las fístulas complejas se definen por cumplir ≥ 1 criterio de los siguientes:
 - Interesfinteriana alta, transesfinteriana, extraesfinteriana o supraesfinteriana.
 - ≥ 2 orificios externos.
 - Abscesos ≤ 2 cm, a no ser que se resuelvan en el momento de acondicionamiento.
- No respuesta a mínimo una línea de tratamiento convencional o aquellos en los que el mismo no se considere adecuado.

5.2.2. Alternativas a las indicaciones terapéuticas

A pesar de que las indicaciones actuales para el uso de la terapia estén restringidas

para pacientes con las características comentadas anteriormente, se han realizado diversos estudios que demuestran que aquellos pacientes comprendidos entre los 16-60/65 años (43), (46) con fístulas no complejas como, por ejemplo, rectovaginales (41) o transesfinterianas bajas (47), son también candidatos a la terapia, por obtener resultados de eficacia y seguridad parecidos a los del grupo con indicación en los ensayos clínicos.

Aun así, hoy en día, la terapia queda restringida únicamente para los pacientes que cumplen las características del apartado anterior.

5.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN CON FÍSTULAS PERIANALES COMPLEJAS

Tras la aprobación del Darvastrocel en 2019, y tras establecer puntos de uso de la terapia a lo largo de estos años, diferentes hospitales referentes en el manejo de las fístulas perianales complejas, han desarrollado protocolos de tratamiento internos, siguiendo tanto las recomendaciones, como las indicaciones de la terapia. Dos de los hospitales de referencia de la región norte de la Península Ibérica, son bien, por un lado, el Hospital Universitario Cruces, situado en Baracaldo (Bizkaia) y bien por otro, el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, situado en Zaragoza. En los protocolos internos de dichos hospitales, se recogen los pasos a seguir, para la administración del fármaco en una persona candidata a la terapia.

Como bien hemos visualizado a lo largo de la revisión, el esquema de protocolo se basa, primeramente, en una visita con el digestivo, donde se pedirán las pruebas de imagen y endoscópicas correspondientes, para posteriormente, ser evaluado por el cirujano, que será el encargado de realizar una descripción anatómica de la fístula con ayuda de las pruebas realizadas, para finalizar con la preparación quirúrgica del paciente, administración de la terapia y posterior seguimiento del mismo.

5.3.1. Protocolo Hospital Universitario Cruces

A. Visita no presencial.

- El paciente debe cumplir la indicación de ficha técnica aprobada (*ver apartado 5.2. Indicaciones terapia de células madre mesenquimales*).
 - Antes de acudir al digestivo, el paciente, debe realizarse una sigmoidoscopia (confirmación inactividad recto), analítica con calprotectina (confirmación inactividad enfermedad) y RM pélvica (descripción trayecto fistuloso y descartar absceso).
 - Se cita al paciente en consultas externas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- B. Visita presencial: se valora al paciente, para posteriormente remitirle al Servicio de Cirugía General para realizar una revisión bajo anestesia (descripción anatómica e identificación de orificios). Una vez realizado este paso, se decide una fecha del inicio del proceso y se cita para valoración preanestésica.
- C. Fase de acondicionamiento: el Servicio de Cirugía General, es el encargado de citar al paciente para realizar el acondicionamiento un par de semanas antes para preparar al paciente antes de la cirugía.
- D. Fase de tratamiento: administración de células madre mesenquimales en quirófano.
- E. Visitas de seguimiento:
- 2 semanas post-administración: valoración clínica.
 - 4 y 12 semanas post-administración: valoración clínica y programación de una RM (no realizar antes de las 24 semanas, salvo complicaciones).
 - 24 semanas post-administración.

5.3.2. Protocolo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

- A. Visita al especialista digestivo:
- Se deberá realizar una historia clínica completa completado con un examen físico detallado. Es importante preguntar el calendario vacunal del paciente en caso de toma de tratamientos biológicos, calcular el PDAI y la cantidad de tratamientos llevados por el paciente.
 - Se debe realizar analítica básica y un cuestionario de calidad de vida.
 - Se debe realizar la programación de primero, la RM de pelvis menor y luego, una

prueba endoscópica (rectosigmoidoscopia o colonoscopia completa).

- B. Visita al cirujano: se recomienda realizar el mismo día que la visita al digestivo. En esta visita, se valora la clínica de la fistula y clasificación de la misma.
- C. Valoración preanestésica.
- D. Programar preparación de la fístula en el quirófano:
- Se debe realizar una valoración bajo anestesia, seguido de curetaje de la fístula y colocación de un sedal si el paciente está clínicamente estable.
 - Obtención del material necesario para la administración de las células madre mesenquimales.
- E. Administración del tratamiento en quirófano:
- Primeramente, se debe volver a realizar una exploración bajo anestesia.
 - A continuación, se procederá a administrar localmente las células madre mesenquimales. No es necesario el ingreso hospitalario, a no ser que, el proceso se realizara por la tarde o el paciente no perteneciese a la provincia de Zaragoza. En caso de ingreso, será como máximo, 24 horas.
- F. Visitas de seguimiento: se recomienda que sean llevadas a cabo de forma conjunta por el digestivo y cirujano. En cada revisión, se deberá realizar un examen clínico, calcular de nuevo el PDAI, posibles efectos adversos y registro de la evolución del paciente. Se realizará el seguimiento en las siguientes semanas, diferenciándose las siguientes actuaciones propias en cada semana:
- 8 semanas post-administración: análisis de laboratorio con valores parecidos a los pedidos al inicio del manejo.
 - 24 y 52 semanas post- administración: análisis de laboratorio con calprotectina, realización de test de calidad de vida y RM de pelvis menor.

6. DISCUSIÓN

En la última década, el tratamiento de la enfermedad fistulizante perianal compleja, ha ido cambiando radicalmente, debido a la complejidad del manejo terapéutico del mismo. Durante los primeros años, el tratamiento quirúrgico tomó mayor relevancia, pero luego se observó un cambio de tendencia hacia el uso de fármacos inmunosupresores y biológicos como tratamiento de primera línea.

Este cambio, se debe a que, en la mayoría de las ocasiones, el tratamiento ha sido refractario o ha causado deterioro grave en la calidad de vida de los pacientes, instando a buscar alternativas, para intentar mejorar, sobre todo, este último aspecto comentado.

La medicina regenerativa, ha brindado la oportunidad de estudiar la posible eficacia de las células madre mesenquimales de origen adiposo para el tratamiento de fístulas perianales complejas para aquellos pacientes en los que la primera línea de tratamiento no ha resultado eficaz, ha sido muy agresivo debido a los efectos adversos y se hubiese requerido en su caso, la realización de cirugías muy agresivas, limitando la calidad de vida del paciente en la mayoría de los ámbitos de la vida cotidiana.

Las células madre mesenquimales, ya han demostrado en otras ocasiones, la ventaja inmunológica que suponen, debido a sus funciones de reparación de tejidos y tolerancia inmunológica. Así pues, debido a la fisiopatología de la enfermedad fistulizante perianal, se empezó a estudiar la utilidad de las mismas para la enfermedad, llegando a la conclusión, tras varios años de investigación, que son una alternativa eficaz para el tratamiento de enfermedad fistulizante perianal en algunos tipos de pacientes.

Primeramente, se ha visto que la forma de obtención de las mismas, supone una ventaja terapéutica para el paciente. Las células son obtenidas del tejido adiposo de un donante sano, evitando intervenciones innecesarias para el paciente. Supone una alternativa accesible y disponible en todo momento y, además, se ha observado una buena tolerancia hacia las mismas por parte del receptor, sin observarse efectos secundarios derivados de la autoinmunidad. Más aún, los donantes, suelen ser sanos y jóvenes, para que, por un lado, se intente conseguir la máxima capacidad regeneradora y cicatricial posibles, para por otro lado, alcanzar el potencial reparador de estas células, para

conseguir el mayor efecto posible. La liposucción a la que se someten los donantes, se basa en una intervención accesible, inocua y sencilla en la que se consiguen obtener una cantidad abundante de células. La principal desventaja que supone la intervención es cuando el donante presenta poca cantidad de grasa abdominal, pero esto se evita, realizando una buena selección de donantes en los procesos de selección.

Además, se ha visto que hay una clara tasa de curación en los pacientes beneficiados con esta terapia, ya que se ha observado el cierre de las fístulas en más de la mitad de los casos, mientras que las terapias de primera línea solo ofrecen una remisión completa de la enfermedad en un tercio de los casos. Actualmente, los fármacos de primera línea se usan, sobre todo, para la inducción de la enfermedad siendo poco eficaces para el mantenimiento de la enfermedad, a contraposición de la terapia con células madre, que supone una ventaja clínica tanto para la inducción como para el mantenimiento de la enfermedad, demostrando ser así, debido a sus propiedades antiinflamatorias y de cicatrización, ser una terapia eficaz para la rápida curación de las fístulas.

Más aún, se ha observado el mantenimiento del cierre de las fístulas a largo plazo. Este hallazgo, supone un paso más en el tratamiento de la enfermedad, ya que los tratamientos de primera línea, han demostrado ser eficaces únicamente en periodos cortos de tiempo, necesitando así, más dosis de refuerzo, aumentando a su vez, los efectos adversos sistémicos en los pacientes. Supone una clara ventaja respecto a los mismos ya que, no sería necesario administrar dosis de refuerzo, velando así, no solo por la comodidad de los pacientes, si no por la economía del estado, suponiendo así a priori, una ventaja económica a largo plazo, por el menor coste que supondría la administración por paciente de una única dosis.

Los efectos adversos de la terapia, son infrecuentes y de gravedad leve o moderada, suponiendo los casos graves una rareza. Uno de los interrogantes que quedan actualmente sin contestar es que, estos efectos adversos son similares a los que presenta el paciente de base por la fístula perianal compleja, por lo que, esto, hace plantearnos si estos efectos adversos son debido a la terapia con MSC o son cambios evolutivos propios de la enfermedad de Crohn de los pacientes. Para responder a esta cuestión, es necesario seguir estudiando la evolución de los pacientes en los siguientes

años, para comprender la verdadera etiología de los mismos. Otra cuestión reseñable, es la aparición de fístula anal como complicación al tratamiento, ya que, si reflexionamos, el tratamiento, está dirigido para tratar las fistulas complejas. Esto nos debe hacer pensar que puede ser debido a una recidiva al tratamiento enmascarada como complicación, o pueda ser una remisión de la enfermedad enmascarada también como complicación. Los autores de los ensayos clínicos, no pronuncian respecto a este hallazgo nada al respecto, por lo que, sería recomendable tener en cuenta este hallazgo en un futuro y que sea valorado individualmente en la práctica clínica por cada profesional.

Teniendo en cuenta el punto anterior, la terapia ha presentado en los estudios realizados, dos variables contradictorias respecto a la recidiva de la enfermedad. Por un lado, se han observado en unos pocos estudios, que un 21% de los pacientes ha tenido recidivas. Por otro lado, en la mayoría de los estudios restantes, no se ha observado recidiva alguna. A pesar de que los resultados de este último grupo fueron más significativos estadísticamente, debemos tener precaución en la práctica clínica por la posible aparición de los mismos, por lo que, es necesario realizar revisiones periódicas para valorar la aparición de los mismos.

El manejo de las MSCs supone una ventaja táctica respecto a los fármacos biológicos de primera línea de tratamiento porque no es necesario su ajuste en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Estos fármacos, presentan una clara desventaja en cuanto al manejo práctico, ya que los pacientes, deben realizarse estrictos controles antes de su uso, suponiendo un inconveniente. Además de estos controles iniciales, han de realizarse estrictos controles posteriores para valorar la activación de infecciones latentes (tuberculosis o VHB), además de tener que ser muy estrictos con la cumplimentación del calendario vacunal por riesgo de infecciones de repetición.

Desde el año 2019, el sistema nacional de salud español, financia la terapia a aquellas personas que cumplan las indicaciones establecidas. Aunque al principio, pueda parecer una terapia muy costosa, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes, como bien se ha comentado antes, van a necesitar de su uso, una única vez en la vida, suponiendo a largo plazo, una inversión económica ventajosa. Además, es un fármaco muy estricto en cuanto a las indicaciones de uso, por lo que muchos

pacientes no van a ser candidatos al mismo, suponiendo una limitación. Es por ello, que la mayoría de los posibles candidatos, van a verse desprovistos del posible beneficioso de la terapia.

Vistos los buenos resultados obtenidos en la práctica clínica, los expertos de la materia, están empezando a sugerir la extensión del uso de la terapia como primera opción, en pacientes que no respondan a ningún tratamiento médico, en aquellos que tengan tanto enfermedad activa o como inactiva, e incluso en pacientes que no hayan sido tratados nunca con inmunosupresores y en las primeras manifestaciones de la enfermedad. Como ventaja, se ha observado en diferentes estudios, la posibilidad de poder aplicar la terapia en este tipo de pacientes, fuera de indicación clínica, demostrándose un efecto terapéutico igual de beneficioso que los de los pacientes con la indicación clínica actual. La principal desventaja que esto supone es que, al ampliar las indicaciones, supondría un gasto económico mayor para el sistema de salud nacional. Aun así, como en muchas otras circunstancias clínicas parecidas, sería conveniente evaluar cada caso individualmente y ver la repercusión de la calidad de vida de cada paciente, para pedir de uso compasivo la terapia, en aquellas personas con mayor repercusión en su calidad de vida o que verdaderamente pudiesen beneficiarse de la terapia.

Otro de los puntos llamativos, es que, globalmente, e incluso dentro de un mismo país, en hospitales diferentes, no se disponga de un algoritmo diagnóstico-terapéutico común para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja. Esto, puede suponer una disparidad entre los pacientes tratados y resultados obtenidos dentro de un mismo país, por lo que sería conveniente la realización de un protocolo conjunto de base que los hospitales tuvieran de referencia, para enfocar de la mejor manera posible el manejo completo de la enfermedad.

En caso contrario, sí que existe, desde la aprobación del Darvastocel en 2019, un protocolo de uso del fármaco y posteriores modificaciones de protocolos internos hospitalarios. Uno de los aspectos objetivados en la revisión, es la disparidad existente entre los protocolos de tratamiento de los distintos hospitales y el ofrecido por el ministerio:

1. Observando, primeramente, las similitudes entre los dos protocolos hospitalarios,

ambos dictan la necesidad del cumplimiento de las indicaciones por parte del paciente para optar a la terapia. Asimismo, siguen el mismo patrón de manejo, primero, pasando por una visita por el digestivo, para seguir, con una exploración por parte del cirujano, habiéndose realizado, pruebas de imagen y endoscópicas complementarias, finalizando por la administración del tratamiento y posterior seguimiento. Es importante destacar que, en los dos protocolos, el paciente es doblemente evaluado de forma clínica (por el digestivo y por el cirujano) para describir de la forma más completa posible, la anatomía fistulosa de cara al posterior tratamiento. Asimismo, la fase de preanestesia, acondicionamiento y tratamiento es igual.

2. Observando las diferencias entre los protocolos, se observa que el protocolo del Hospital Universitario Cruces, parece a priori, más flexible en cuanto a sus exigencias, debido a la innecesidad de efectuar un cuestionario de calidad de vida, ni la petición del calendario vacunal en caso de toma de fármaco inmunosupresor, ni la realización del PDAI, mientras que en el ofrecido por el Ministerio y por el Clínico, lo llevan a efecto. A pesar de no ser aclarado en ningún apartado, hace cuestionarse, si se debe a que, en efectos prácticos, sí se realiza por parte del clínico, pero luego a la hora de redactarlo, no se ha incluido. Habida cuenta, sería oportuno, una mayor profundización de los apartados del protocolo.

A la hora de evaluar el seguimiento de los pacientes, se atisban discrepancias entre el protocolo ofrecido por el Ministerio de Sanidad y los llevados a cabo internamente en cada hospital. Mientras que el ofrecido por el Ministerio, marca la revisión a los 6, 12 y 24 meses, los del Hospital Universitario Cruces y el Clínico Universitario Lozano Blesa, ofrecen seguimiento en diferentes periodos a los propuestos en el protocolo del ministerio (2, 4, 12 y 24 semanas y 8, 24, 52 semanas, respectivamente). Este hecho, puede ser debido a la experiencia clínica de los clínicos y la visualización de sus efectos en la práctica clínica, y, por tanto, haber hecho un intento de mejoría del protocolo en base a la experiencia clínica.

También es por eso conveniente, insistir en la importancia de poner en común los distintos hallazgos encontrados en la práctica clínica entre los distintos profesionales, para poder mejorar el manejo de la enfermedad en un futuro.

En conclusión, el uso de las células madre mesenquimales para el tratamiento de las fístulas complejas perianales refractarios a tratamientos de primera línea, ha demostrado ser una terapia eficaz, segura, muy bien tolerada, fácil de administrarse, con pocos efectos adversos, rentable a largo plazo, además de ser una posible alternativa a los tratamientos de primera línea. Aun así, se deberían seguir estudiando algunos puntos inciertos del mismo, como son, el estudio de las posibles recidivas a largo tiempo y del significado de los efectos secundarios del tratamiento, así como el de realizar un algoritmo diagnóstico-terapéutico de calidad común a todos los hospitales nacionales y la necesidad del compartimiento de la información recabada por los distintos clínicos para poner un enfoque común a mejorar el manejo de estos pacientes en la práctica clínica.

7. CONCLUSIÓN

1. La enfermedad fistulizante perianal compleja es una enfermedad muy incapacitante para los pacientes, suponiendo una disminución en la calidad de vida.
2. El tratamiento médico de primera línea de la enfermedad fistulizante perianal compleja, en muchas ocasiones, no tiene el éxito esperado, por lo que muchas veces, se llega a situaciones donde se requieren mayores dosis del mismo, aumentando así, los efectos adversos en los pacientes o incluso, dándose situaciones como la necesidad de realizar cirugías agresivas (proctomía).
3. La administración de células madre mesenquimales de origen adiposo alogénicas expandidas, supone una ventaja para el tratamiento de pacientes con enfermedad fistulizante perianal complejo sujeto a indicación. Es un avance para la calidad de vida de los pacientes y mayor rentabilidad para el estado y bienestar de los mismos y una inversión socio-económica para la sociedad a largo plazo.
4. Se debe seguir estudiando el beneficio del fármaco en pacientes que no cumplan los criterios de indicación del fármaco, por la posible ventaja terapéutica que pueda suponer, individualizando siempre a cada paciente.
5. Se debe seguir estudiando los posibles efectos secundarios a largo plazo y la remisión de la enfermedad en un futuro.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad de Crohn: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Medlineplus.gov. 2021 [citado 3 noviembre 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000249.htm>
2. Walfish A, Ching Companioni R. Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [citado 4 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd>
3. Ballester Ferré M, Boscá-Watts M, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica [Internet]. 2018 [citado 7 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317308448?via%3Dihub>
4. García Sánchez V, Iglesias Flores E. Enfermedad de Crohn perianal. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2007 Julio [citado 14 noviembre 2021] ; 99 (7): 420-420. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000700012&lng=es.
5. Boscá M, Alós R, Maroto N, Gisbert J, Beltrán B, Chaparro M. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn. Elsevier [Internet]. 2020 [citado 23 noviembre 2021];43 (3):155-168. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0210570519302596?token=57B41982C7B4C7D5C4C6BE1F603151AD886C6E4EF5B3D26660E56E2AA5E54E3D4AE74CFCD7EFCA801053865FD90E5085&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211123194050>
6. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Grueso MJ. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn: Prevalencia y factores relacionados [Internet]. Scielo.isciii.es. 2021 [citado 23 noviembre 2021].

Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082006000700004&script=sci_arttext&tIng=es

7. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. PubMed [Internet]. 2017 [citado 23 noviembre 2021];11:652-664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790453/>
8. Norton C, Dibley L.B, Basset P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. J Crohns Colitis. 2013;7(8):302-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228710/>
9. Mahadev S, Young JM, Warwick S, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what the patients consider important? Dis Colon Rectum. 2011;54(5);579-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471759/>
10. Ramos A, Calvet X, Sicilia B, Vergara M. IBD-related work disability in the community: prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study. United European Gastroenterol J. 2015; 3(4):335-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528207/>
11. Lundqvist A, Ahlberg I, Hjalte F, Ekelund M. Direct and indirect costs for anal fistula in Sweden. Int J surg. 2016;35:129-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671704/>
12. Chaparro M, Zanotti C, Burgueño P, Vera I. Health care costs of complex perianal fistula in Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2013; 58:3400-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026400/>
13. Cohen RD, Waters HC, Tang B, Rahman MI. Effects of fistula on healthcare costs and utilization for patients with Crohn's disease treated in a managed care environment. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14(2);1700-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18618630/>
14. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut. 2014; 63(9)1381-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24951257/>

15. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016; part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(2):135-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660342/>
16. Safar B, Sands D. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(4):282-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780223/>
17. Algorithms | ECCO E-Guide [Internet]. *E-guide.ecco-ibd.eu*. 2018 [citado 2 diciembre 2021]. Disponible en: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/fistulating-perianal-disease-0>
18. FICHA TECNICA ALOFISEL 5 MILLONES DE CELULAS/ML SUSPENSION INYECTABLE [Internet]. *Cima.aemps.es*. 2020 [citado 4 diciembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171261001/FT_1171261001.html
19. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7):933-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28211593/>
20. Nguyen DL, Flores S, Sassi K, Bechtold M. Optimizing the use of anti-tumor necrosis factor in the management of patients with Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(3):147-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416970/>
21. Geltzeiler CB, Wieghard N, Tsikitis VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(4): 320-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188928/>
22. De la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, Herrerías JM. Expanded allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (CX601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J*

- Colorrectal Dis. 2013; 28:313-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23053677/>
23. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF. Expanded allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016; 388:1281-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477896/>
24. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018; 154:1334-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277560/>
25. Olivera P, Sandborn WJ, Panés J, Baumann C. Physicians' perspective on the clinical meaningfulness of inflammatory bowel disease trial results: an International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(6):773-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29349829/>
26. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(9):876-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985485/>
27. EMA. Alfisel®, European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309667>
28. Qui Y, Li MY, Feng T, Feng R. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. *Stem Cells Res Ther*. 2017; 8:136. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583202/>
29. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A systematic review and meta-analysis of mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn's disease: progress made and future directions. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61(5):629-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578916/>
30. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L. Efficacy of medical therapies for fistulizing Crohn's disease: systematic review and metaanalysis. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2018; 16(12):1879-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374617/>
31. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:652-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28790453/>
 32. Bermejo F, Guerra I, Algaba A, López-Sanromán A. Pharmacological approach to the management of Crohn's disease patients with perianal disease. *Drugs*. 2018; 78(1):1-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29139091/>
 33. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(1):1-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498901/>
 34. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM. Clinical Practice Guideline for the management of anorectal abscess, fistula-in-ano, an rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum*, 2016; 59:1117-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824697/>
 35. NICE. Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556>
 36. Scott LJ. Darvadstrocel: a review in treatment-refractory complex perianal fistulas in Crohn's disease. *BioDrugs*. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298387/>
 37. Serena C, Keiran N, Madeira A, Maymó-Masip E. Crohn's disease disturb the immune properties of human adipose-derived stem cells related to inflammasome activation. *Stem Cell Reports*. 2017; 9(4):1109-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28966116/>
 38. Ciccocioppo R, Corazza GR. Mesenchymal stem cells for fistulimng Crohn's disease. *Lancet*. 2016;388 (10051): 1251-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477895/>
 39. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *J Cell Immunother*. 2016; 2(1): 3-20.

Disponibile en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352177515000047>

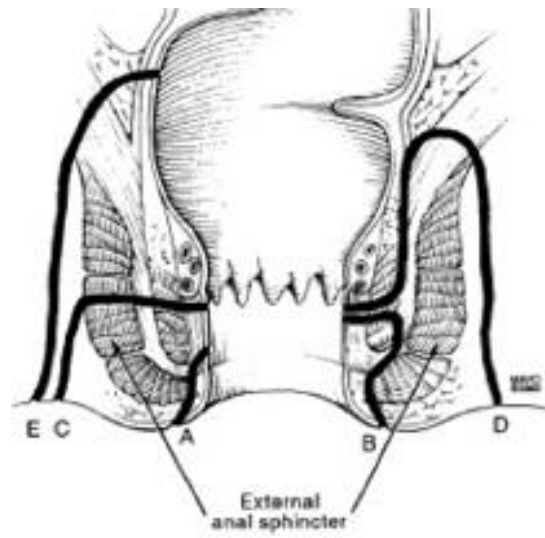
40. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 104; 32(3):252-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561556/>
41. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantatrion. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(7):1416-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15933795/>
42. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52(1):79-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273960/>
43. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2011; 60(6):788-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257987/>
44. Cho YB, Lee WY, Park KJ, Kim M. Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: a phase I clinical study. *Cell Transplant.* 2013;22(2):279-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006344/>
45. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, Peeters KCMJ. Allogenic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(4):918-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116801/>
46. Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, Butler GW. Autologous Mesenchymal Stem Cells Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patiemts With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2017; 153(1):59-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484717/>
47. Cho S, Ryoo SB, Park KJ, Kim DS. Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistulas not associated with Crohn's disease:

- a phase II clinical trial for safety and efficacy. *Teach Coloproctol.* 2017; 21(5):345-353. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567691/>
48. Park KJ, Ryoo SB, Kim JS, Kim TI. Allogenic adipose-derived stem cells for the treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a pilot clinical trial. *Colorectal Dis.* 2016; 18(5):468-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603576/>
49. Alós, R., Barreiro de Acosta, M., Beltrán, A. and García-Granero, E., 2019. PROTOCOLO FARMACOCUÍNICO DEL USO DE DARVADSTROCEL EN EL TRATAMIENTO DE FÍSTULAS PERIANALES COMPLEJAS EN ENFERMEDAD DE CROHN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. *Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.*, [online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ca/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20191212_Protocolo_farmacoclinico_darvadstrocel.pdf

9. ANEXOS

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

Anexo I. Criterios diagnósticos de Leonard-Jones (2), (3). Usados en su conjunto para la aproximación diagnóstica de la enfermedad de Crohn.



Anexo II. Clasificación de Parks, clasificación anatómica de las fistulas (5). (A) Fistula superficial (B) Fistula interesfinteriana (C) Fistula transesfinteriana (D) Fistula supraesfinteriana (E) Fistula extraesfinteriana.

	Puntuación
<i>Escapes</i>	
No escapes	0
Mínimos mucosos	1
Moderados mucosos o purulentos	2
Escapes importantes	3
Incontinencia fecal	4
<i>Dolor / Restricción de actividades</i>	
No restricción	0
Leve disconfort, no restricción	1
Moderado disconfort, algunas limitaciones	2
Marcado disconfort, marcada limitación	3
Dolor severo, limitación severa	4
<i>Restricción de la actividad sexual</i>	
No restricción	0
Leve restricción	1
Moderada limitación	2
Marcada limitación	3
Imposible mantener actividad sexual	4
<i>Tipo de enfermedad perianal</i>	
No enfermedad perianal / colgajos	0
Fisura anal o desgarros mucosos	1
Menos de 3 fistulas perianales	2
3 ó más fistulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<i>Grado de induración</i>	
No induración	0
Mínima induración	1
Moderada induración	2
Marcada induración	3
Fluctuación / Absceso	4

Anexo III. Índice de actividad de la enfermedad perianal, PDAI (5), (7). Valoración de la actividad de la enfermedad y repercusión en la calidad de vida del paciente. Actualmente, no está establecido el punto de corte para valorar clínicamente la actividad de la enfermedad.