

# Células Madre Mesenquimales: una alternativa de tratamiento en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal

Jorge Luis De León Rendón<sup>1a</sup>, Marc Martí Gallostra<sup>2</sup>, Eloy Espin Basan<sup>3</sup>, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho<sup>4</sup>, Enrique Hugo Estrada González<sup>5</sup>, Maricruz Aceves Valdez<sup>6</sup>, Raquel Yazmin López Pérez<sup>7</sup>, Juan Antonio Villanueva Herrero<sup>8</sup>, Billy Jiménez Bobadilla<sup>9</sup>

Servicio de Coloproctología. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México<sup>1</sup>, Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona, España<sup>2</sup>, Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona, España<sup>3</sup>, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México<sup>4</sup>, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México<sup>5</sup>, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México<sup>6</sup>, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México<sup>7</sup>, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México<sup>8</sup>, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México<sup>9</sup>

<sup>a</sup> Autor de Correspondencia Jorge Luis De León Rendón. Correo Electrónico: dr.jorgedeleon@hotmail.com

## Resumen

Los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) pueden desarrollar manifestaciones perianales solitarias o múltiples. La EC perianal fistulizante representa una de las formas más complejas de la enfermedad y, a pesar de los avances en el manejo de la EC su tratamiento es aún un verdadero desafío. La introducción de nuevas perspectivas terapéuticas como las terapias celulares obligan a buscar nuevas estrategias en el manejo de este espectro de la EC. El tratamiento de las fístulas anales en la EC empleando células madre mesenquimales (CMM) ha demostrado ser seguro y eficaz, prometiendo ser una opción terapéutica adicional a las posibilidades de tratamiento de la enfermedad. En el presente trabajo presentamos la evidencia científica existente en el manejo de la EC perianal fistulizante con CMM, así como las indicaciones, protocolo de aplicación y consideraciones especiales del uso de las CMM en la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn, fístula anal, tratamiento, células madre mesenquimales.

## Abstract

Patients with Crohn's disease (CD) may develop solitary or multiple perianal manifestations. Fistulizing perianal CD represents one of the most complex forms of the disease and, despite advances in the management of CD its treatment is still a real challenge. The introduction of new therapeutic perspectives such as cell therapies make it necessary to seek new strategies in the management of this spectrum of CD. The treatment of anal fistulas in CD using mesenchymal stem cells (MSC) has been shown to be safe and effective, promising to be an additional therapeutic option to the possibilities of treating the disease. In this paper we present the existing scientific evidence on the management of fistulizing perianal CD with MSCs, as well as the indications, application protocol and special considerations for the use of MSCs in the disease.

**Keywords:** Crohn's disease, anal fistula, treatment, mesenchymal stem cells.

## Introducción

Los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) pueden desarrollar manifestaciones perianales solitarias o múltiples, las manifestaciones de la enfermedad de Crohn perianal son muy amplias, e incluyen desde la presencia de colgajos cutáneos, fisuras, úlceras, fístulas, abscesos e incluso el desarrollo de cáncer.<sup>1</sup> La enfermedad de Crohn fistulizante es una de las formas más complejas y desafiantes de la presentación perianal de la EC, y requiere de un abordaje multidisciplinario y una optimización oportuna de su tratamiento.<sup>2</sup> La evolución de la EC fistulizante perianal se caracteriza por la presencia de exudado purulento por periodos prolongados a través de los orificios externos de la fístula y recaídas frecuentes de la enfermedad con un efecto negativo importante en la calidad de vida del paciente.<sup>3</sup> La presencia de enfermedad fistulizante perianal es un predictor de mal pronóstico a largo plazo en pacientes con EC. Los avances en el uso de modalidades de imagenología y el desarrollo de nuevas perspectivas terapéuticas, incluidas las terapias celulares, exigen una redefinición del tratamiento de la EC perianal con nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.<sup>4,5</sup>

Un estudio poblacional demostró que las probabilidades acumuladas de desarrollar la EC perianal oscilan entre un 29.5 y 42.7% a los 10 y 20 años después del diagnóstico de EC; particularmente para EC perianal fistulizante fue del 16.9 y 28.3% a 10 y 20 años respectivamente.<sup>6</sup> La presencia de estenosis anorrectal se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad fistulizante: se han observado fístulas perianales en 61% de los pacientes con EC con estenosis rectal en comparación con 34.3% de los pacientes con EC pareados por edad, sexo y duración de la enfermedad, pero sin estenosis anorrectales.<sup>7,8</sup>

La presencia de estenosis anorrectal se asocia más a la presencia de fístula perianal en la EC en un 61% de los pacientes.<sup>9</sup>

La EC perianal es una forma compleja de la enfermedad con una dificultad alta de tratamiento dado que el 37% de los pacientes cursan con enfermedad refractaria a tratamiento;<sup>6</sup> y menos del 56% de los pacientes puede lograr una curación completa de la enfermedad independientemente del tratamiento de la enfermedad. Para su tratamiento, los pacientes requieren de la administración de medicamentos inmunosupresores que pueden tener efectos adversos importantes, y más de 90% son sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas,<sup>7</sup> incrementando el riesgo de incontinencia fecal.<sup>10</sup> Estos escenarios hacen que el paciente enfrente una vida de morbilidad debilitante o, alternativamente, requiriendo tratamientos más invasivos, como la realización de una proctectomía.<sup>11,12</sup> Estos resultados han propiciado un interés significativo en identificar mejores opciones de tratamiento que tengan el potencial de mejorar la eficacia sin riesgo de incontinencia fecal.<sup>1</sup>

## Fisiopatología de las fístulas en la Enfermedad de Crohn

Existen dos mecanismos asociados al desarrollo de fístulas anorrectales en EC: la transición epitelial a mesenquimatosa (TEM) y las enzimas remodeladoras de la matriz extracelular.<sup>13</sup> En la TEM las células epiteliales diferenciadas se transforman en células de

tipo mesenquimal y adquieren la capacidad de migrar y penetrar en los tejidos adyacentes;<sup>14</sup> lo que da como resultado la formación de células de transición que expresan marcadores de células epiteliales, como la citoqueratina 8 y la citoqueratina 20 y marcadores mesenquimales como la vimentina y la actina del músculo liso, lo que regula negativamente la expresión de moléculas de adhesión como la E-cadherina y regulan positivamente la expresión de factores de transcripción como SNAI1 y SLUG, esto se sustenta en el hallazgo de células de transición en trayectos fistulosos en pacientes con EC, así como la presencia de TGF- $\beta$ , que es un inductor de TEM.<sup>14</sup> La TEM podría también estar involucrada en la patogenia de neoplasias asociadas a fístulas.<sup>15</sup>

Se ha encontrado que las metaloproteinasas (MMP) tienen una mayor actividad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en particular los niveles de RNA mensajero y proteína de la MMP3 y RNAm en células mononucleares y fibroblastos.<sup>16</sup> Algunos estudios han demostrado que la terapia con antibiótico y derivación fecal pueden ayudar en la EC fistulizante, aunque pocos estudios han evaluado los cambios microbiológicos<sup>1</sup>, aunque se ha visto que los pacientes con EC se colonizan con estreptococos, estafilococos, *Corynebacterium* spp, *Bradyrhizobium pachryzi*, *Pseudomonas azotoformans* y *Prevotella oris*.<sup>17</sup>

Estudios genéticos han demostrado que el gen PUS10 (que codifica la pseudodilato sintasa 10) tiene un efecto protector en el desarrollo de enfermedad perianal, en el mismo estudio genético se ha visto que los factores genéticos asociados con la presencia de fístulas enteroentéricas con respecto al desarrollo de fístulas perianales.<sup>18</sup>

## Evaluación y tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal

Se ha demostrado que el realizar un estudio de imagen, ya sea ultrasonido endoanal (UEA) o resonancia magnética perineal, en conjunto con la exploración anal bajo anestesia tiene un sensibilidad de hasta el 100% en el diagnóstico y clasificación de las fístulas perianales.<sup>19</sup> El UEA evalúa de forma óptima la integridad del complejo esfintérico, así como la presencia de trayectos fistulosos secundarios concordando hasta en 91% con los hallazgos transoperatorios. La resonancia magnética (RMN) se considera el estándar de oro con sensibilidad del 87% como método no invasivo en las fístulas perianales.<sup>20</sup> En EC fistulizante la realización de una RMN puede cambiar hasta el 40% del plan quirúrgico y consideramos que la exploración anal bajo anestesia y un estudio de imagen se asocia a un mejor diagnóstico y clasificación de las fístulas perianales, sobre todo en pacientes con enfermedad grave que no toleran la exploración proctológica sin anestesia.

Existen clasificaciones estandarizadas de las fístulas perianales como la clasificación de Parks y la clasificación del St. James's Hospital (Cuadro 1), siendo la primera la más recomendada, sobre todo cuando existen orificios interno y externo, aunado a la presencia de absceso y clasificación de la gravedad clínica.<sup>21</sup> El Índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI) es la herramienta de evaluación más utilizada, evalúa la presencia de exudado, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad y grado de inflamación, que se califican en una escala de cinco puntos de acuerdo a la escala de Likert (Cuadro 2).<sup>22</sup>

**Cuadro 2. Índice de actividad de la enfermedad perianal**

Criterios	Puntuación
<b>Incontinencia fecal</b>	
Sin pérdidas de materia fecal	0
Escaso contenido mucoso	1
Moderado contenido mucoso o purulento	2
Severo o importante contenido	3
Incontinencia fecal	4
<b>Dolor y restricción de las actividades</b>	
Sin restricción	0
Incomodidad leve, sin restricción	1
Incomodidad moderada con algunas limitaciones	2
Incomodidad severa con limitación	3
Color severo, limitación de actividades importantes	4
<b>Restricción de la actividad sexual</b>	
Sin restricción	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación grave	3

Imposible mantener actividad sexual	4
<b>Tipo de enfermedad perianal</b>	
Sin enfermedad perianal/colgajos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
Menos de tres fistulas perianales	2
Tres o más fistulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<b>Grado de induración</b>	
Sin induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración severa	3
Fluctuación o absceso	4

A pesar de la terapia médica, la enfermedad anorrectal puede no curarse o reaparecer. En general el tratamiento médico con infliximab más tratamiento quirúrgico con drenaje o colocación de setón han demostrado ser superiores.<sup>20, 21</sup> El tratamiento de las fístulas implica de inicio controlar el proceso séptico y colocar un setón

de drenaje para prevenir la formación de abscesos recurrentes, pudiendo permanecer el dispositivo de drenaje incluso por años sin consecuencias negativas.<sup>23</sup> Los setones de corte no se recomiendan debido al riesgo de daño esfintérico y deformación del ano.<sup>21</sup>

**Cuadro 1. Clasificación de Parks / Clasificación del St. James's Hospital**

Clasificación de Parks		Clasificación del St. James's Hospital	
Superficial	Fistula superficial sin cruzar ningún esfínter o estructura muscular	Grado 1	Fistula interesfínteriana lineal simple
Interesfínterica	Trayecto fistuloso entre el esfínter anal interno y el esfínter anal externo, en el espacio interesfínterico	Grado 2	Fistula interesfínteriana con absceso interesfínteriano o trayecto fistuloso secundario
Transesfínterica	El trayecto fistuloso cruza el esfínter anal externo	Grado 3	Fistula transesfínteriana
Supraesfínterica	El trayecto fistuloso penetra en el espacio interesfínteriano. continúa sobre la	Grado 4	Fistula transesfínteriana con absceso o tracto secundario dentro la fosa

	parte superior del			isquioanal	o
	puborrectal y			isquiorrectal	
	penetra en el				
	músculo elevador				
	antes de llegar a la				
	piel				
Extraperianal	El trayecto	Grado 5		Fistula que	
	fistuloso se			involucra la	
	encuentra fuera			región del	
	del esfínter anal			supraelevador o	
	externo y penetra			el transelevador	
	en el músculo				
	elevador				

La fistulotomía se puede ejecutar en fístulas superficiales o bajas aunque hay tasa de incontinencia de hasta el 50%, se puede realizar de forma alternativa una fistulotomía parcial y colocación de setón de drenaje.<sup>21, 23</sup> El avance de colgajo endorrectal (CAER) es una opción razonable de tratamiento en pacientes con EC sin proctitis o estenosis, sus ventajas son la ausencia de heridas externas de difícil cicatrización; esta alternativa se asocia a una tasa de curación del 65%, incluso pudiendo realizarse un segundo CAER si falla el primero aunque la tasa de falla aumenta con intentos repetidos.<sup>20, 21</sup> El estudio ADMIRE-CD, un ensayo clínico aleatorizado con inyección de células madre mesenquimales reportó una tasa de resolución de la enfermedad fistulosa en 50% contra el 36% en un grupo control con placebo en 24 semanas de seguimiento.<sup>24</sup>

**Fundamento del tratamiento con células madre mesenquimales**

Las células madre mesenquimales (CMM) pueden aislarse de la médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, placenta y tejido conectivo,<sup>25</sup> son células que expresan niveles bajos de antígeno leucocitario humano (HLA) tipo I y no expresan moléculas de HLA tipo II.<sup>26</sup> Su mecanismo de acción no es claro a la fecha pero se sabe que tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores importantes, inhiben la maduración de células dendríticas, suprimen las células CD4+ vírgenes y de memoria, suprimen la diferenciación de linfocitos T CD8+ y promueven la generación de células T reguladoras;<sup>27</sup> estas últimas se encuentran pobremente expresadas en EC y hay una generación de respuesta inmunitaria desencadenada por células T a partir de la maduración de las células dendríticas.<sup>27</sup> Las CMM inhiben la maduración de las células dendríticas y promueven la proliferación de células T reguladoras, lo que favorece un componente importante de inmunomodulador por las CMM creando un patrón inmunorregulador importante como fenotipo.<sup>28</sup> Las CMM migran a los sitios de lesión e inflamación tisular para

llevar a cabo la reparación del tejido,<sup>29</sup> existe evidencia de que en colon las CMM permanecer 15 días después de la inyección;<sup>30</sup> para ejercer todo su potencial las CMM deben activarse primero mediante señales inflamatorias y después establecer un estrecho contacto con las células diana en los sitios de inflamación.<sup>31</sup>

**Células mesenquimales como tratamiento de la Enfermedad de Crohn perianal**

En 2003 se reportó el primer caso exitoso de uso de CMM para el tratamiento de una fístula rectovaginal en el contexto de EC,<sup>32</sup> lo que dio pauta para estudiar con seguridad y eficacia el uso de CMM en el tratamiento de EC perianal.

El hallazgo anterior conllevó a que se realizarán diversos estudios, reportándose desde el 2009, la eficacia de la inyección local de CMM en fístulas perianales de pacientes con EC utilizando células autólogas de origen adiposo<sup>33-35</sup> o de médula ósea<sup>36</sup>. En principio, la terapia celular se había centrado en el trasplante de células autólogas para evitar los fenómenos de rechazo, sin embargo, la utilización de células madre heterólogas supondría una mejor opción clínica que el uso de células autólogas por su obtención y disponibilidad inmediata.

Múltiples estudios han comparado el cierre de los trayectos fistulosos, comprobando la eficacia de las CMM derivadas de tejido adiposo<sup>37</sup> o CMM derivadas de médula ósea<sup>38</sup>. En 2016 Panés y colaboradores realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado donde compararon la eficacia de CMM alogénicas derivadas de tejido adiposo en comparación con placebo en 107 y 105 pacientes respectivamente, en donde todos los pacientes fueron sometidos a dos procedimientos quirúrgicos: una primera cirugía de preparación, en donde se legró la fístula y se colocó seton de ser necesario y una segunda cirugía con el objetivo de retirar el o los setones y el cierre del orificio interno. En el grupo control se inyectaron 60 millones de

CMM alrededor del orificio interno, y otros 60 millones de CMM distribuidos en el tejido adyacente a todo el trayecto fistuloso.<sup>39</sup> El éxito del tratamiento se logró en una proporción significativamente mayor ( $P = 0.024$ ) de pacientes tratados con CMM (50%) en comparación con los controles (34%), y este beneficio se mantuvo hasta la semana 52, alcanzando el criterio de valoración en 56.3% de los pacientes tratados con CMM en comparación con 38.6% de los que recibieron placebo. Es importante destacar que la mayoría (> 78%) de los pacientes habían fracasado previamente con la terapia anti-TNF.<sup>39</sup>

Dentro de los diversos estudios que se han realizado y siguen aún en curso de investigación, mencionaremos el estudio dirigido por García Olmo y colaboradores, el cual es un estudio Fase III, que ha reportado avances del estudio previo ADMIRE-CD, en donde realizaron una vigilancia extendida del tratamiento con CMM a las 104 semanas posteriores al tratamiento con CMM<sup>33, 34, 40</sup>, en el que 37/40 pacientes completaron la extensión de seguimiento, reportando remisión clínica en 56% pacientes del grupo tratado con CMM y 40% de los pacientes en el grupo de control.

Actualmente, en la Unión Europea se cuenta ya con una terapia de CMM, darvadstrocel (Alofisel®, Takeda) para el manejo de la EC perianal, y se continúa valorando su eficacia en el manejo de las fístulas en conjunto con la colocación de injerto de tejido adiposo fresco, otros agentes oclusivos o el uso de *plugs* absorbibles, llevando al estudio y creación de nuevas técnicas para el manejo de estos pacientes.<sup>41</sup>

#### Indicaciones y protocolo de tratamiento con células mesenquimales en la Enfermedad de Crohn perianal

Es difícil saber si la fístula de un paciente con EC sin proctitis y con orificio interno en línea pectínea, es de origen criptoglandular o por progresión de su enfermedad, con alteraciones en la cicatrización de las heridas secundario a la respuesta inflamatoria alterada del paciente.<sup>42, 43</sup>

Se deben cumplir los siguientes criterios para el tratamiento con células madre:<sup>43</sup>

1. Ausencia de infección.
2. Ausencia de proctitis/enfermedad luminal activa.
3. Fracaso de tratamiento médico con anti-TNF según ficha técnica.
4. Presencia de neoplasia en el tejido presente en el trayecto fistuloso.

No se recomienda el uso de células madre para tratar a pacientes en los que el orificio interno (OI) del trayecto fistuloso no es accesible debido a estenosis u otras afecciones que dificultan el cierre hermético del orificio interno.

Si un paciente tiene una estenosis que dificulta la inserción de un anoscopio, probablemente no sea el candidato adecuado para la terapia con CMM. A su vez, no existen contraindicaciones para la terapia con células madre una vez que se haya resuelto la estenosis.<sup>43</sup>

Es fundamental considerar que el efecto del tratamiento puede ser a largo plazo, a diferencia de otros medicamentos, la curación se puede observar de 6 a 12 meses después del tratamiento.<sup>43</sup>

#### Fases del procedimiento (aplicación de células madre mesenquimales)

Los pasos a seguir sugeridos para realizar la colocación de las CMM son los siguientes:<sup>43</sup>

- Se deben localizar y preparar los trayectos fistulosos a tratar mediante la colocación de setones de drenaje de dos a tres semanas previo a la aplicación de las CMM. Se deben legar los trayectos fistulosos y enviar el tejido resultante a estudio histopatológico para identificar la con la finalidad de identificar células malignas, ya que en caso de encontrarlas será una contraindicación para utilizar la terapia con CMM (Figura 1). En esta fase de preparación, el uso de peróxido de hidrógeno o azul de metileno están permitidos para la correcta identificación del OI.



**Figura 1.** Trayectos fistulosos preparados mediante la colocación de seton / setones, sin evidencia de células neoplásicas. Identificación del OI de la fístula

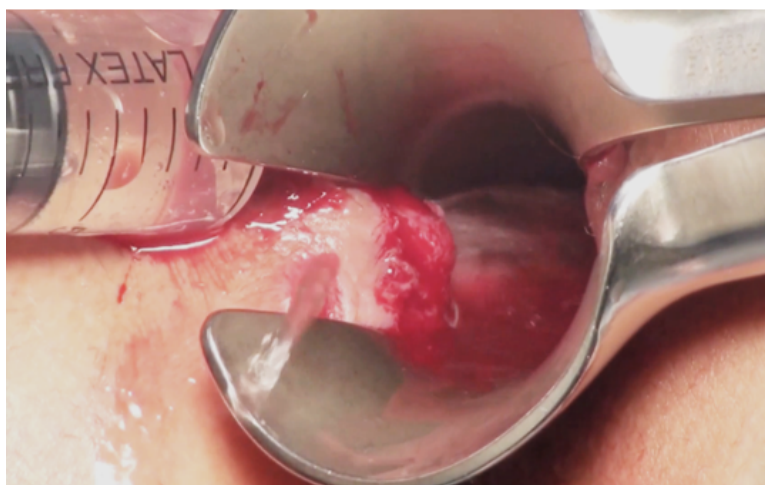
- Ya en la fase de colocación de las CMM: Evite suspender o agitar la solución que contiene las CMM al inicio de la intervención; si lo hace las células se precipitarán y/o lisarán.
- Se puede realizar la asepsia y antisepsia de la región perianal con soluciones con clorhexidina (sin alcohol) o agua y jabón.

- No es necesario utilizar profilaxis antibiótica. Sin embargo, no existe ninguna contraindicación contra el uso de la misma.
- Debe evitarse el uso de anestesia local dado que altera el pH del tejido.
- Identificar correctamente el OI de la fístula, sin utilizar peróxido de hidrógeno para evitar que se altere el pH del tejido.
- Posterior al retiro del setón o setones de drenaje, se legrará enérgicamente el trayecto fistuloso con ayuda de una legra o un cepillo acorde. Deberá remover la mayor cantidad de tejido del trayecto fistuloso (Figura 2).



**Figura 2.** Retiro de seton o setones y legrado del trayecto fistuloso mediante cucharilla.

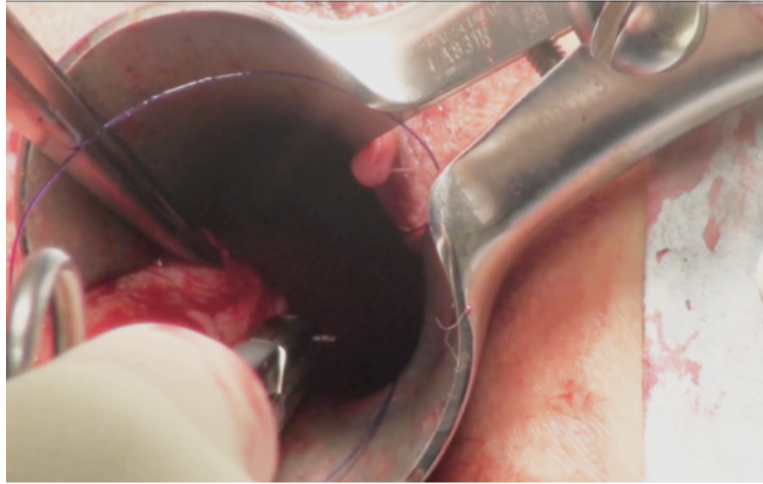
- Una vez que se realice el legrado del trayecto fistuloso, se realizará un lavado con solución salina para eliminar el remanente de tejido (Figura 3)



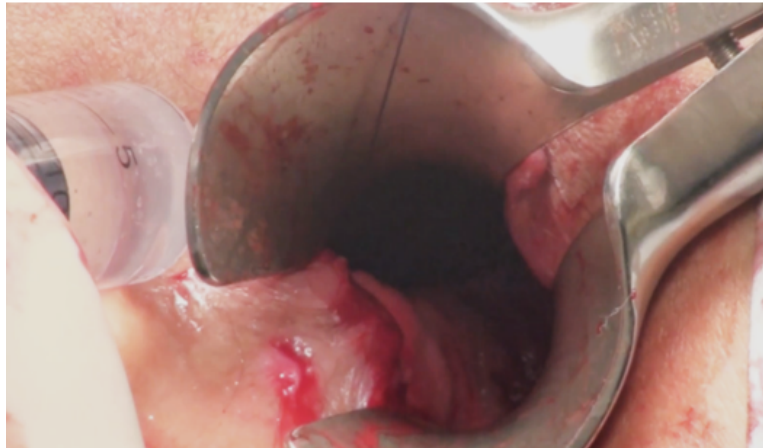
**Figura 3.** Lavado del trayecto fistuloso con solución salina.

- Posteriormente deberá identificar nuevamente y cerrar el OI. Se sugiere utilizar una aguja de 5/8 con una sutura barbada de material absorbible, o bien, pueden utilizarse puntos sueltos de polig lactina como se indica en el estudio ADMIRE. Lo importante es que el OI quede ocluido, lo cual se puede corroborar instilando solución salina a través del orificio externo (Figura 4 y 5). Este paso es fundamental y evitará fallas del tratamiento secundarias a la técnica.



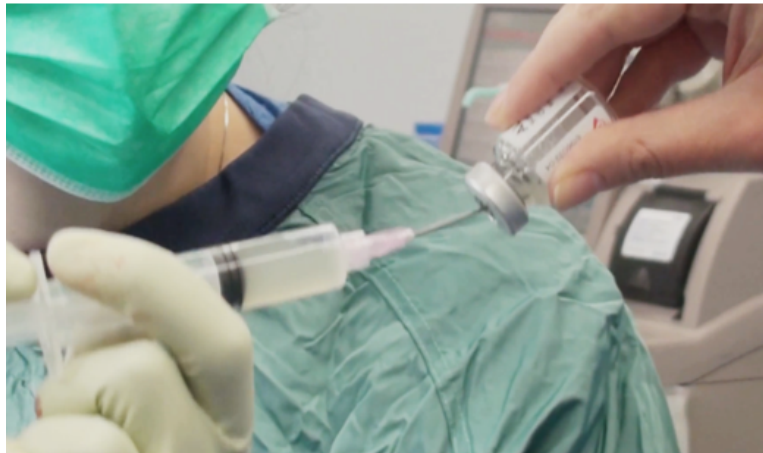


**Figura 4.** Cierre del orificio primario de la fístula



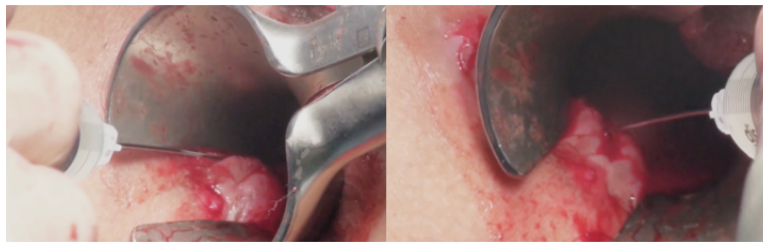
**Figura 5.** Comprobación de cierre adecuado del orificio interno mediante la instilación de solución salina a través del orificio externo

- Una vez que haya corroborado el cierre del OI, debe resuspender las CMM con movimientos suaves y pequeños golpes en la base del vial. No sacuda el vial. La agitación produce lisis celular y formación de espuma que dificulta la extracción del producto.
- Invierta el vial y extraiga el producto con una aguja 22G. Haga esto lentamente, evitando succionar el contenido rápidamente o fuerte, dado que esto puede conllevar a una lisis celular (Figura 6)



**Figura 6. Preparación y extracción cuidadosa de las CMM contenidas en el vial**

- Divida toda la solución en dos jeringas. La muestra en una jeringa (la mitad de la dosis, 12 mL) se inyectará alrededor del OI, y el resto, en la región adyacente al trayecto fistuloso (Figura 7 y 8).
- Tenga presente que, si hay más de un trayecto fistuloso, o más de un OI, se deberá repartir el producto entre todos. Siempre dar preferencia a los OI, por ejemplo: 1 OI 12 ml y 2 trayectos 6ml en cada trayecto; si dos OI y 2 trayectos, 6 ml en cada uno.
- Evite depositar el medicamento en el lumen del trayecto, ya que se perderá.



**Figura 7. Aplicación de las CMM en el OI de la fístula**



**Figura 8. Aplicación de las CMM en el tejido adyacente al trayecto fistuloso**

- Considere que puede encontrar zonas con tejido fibroso y esto podría dificultar la aplicación de las CMM. Nuestra recomendación es buscar un tejido más elástico, incluso si eso significa alejarse de la ubicación del OI. Si usted intentara aplicar las CMM sobre el tejido fibroso tendría que aumentar la presión para inyectar las células, lo que hace que se lisen, así como puede desconectar la aguja de la jeringa y perder una gran cantidad de dosis de células en el proceso, o bien el medicamento se pierde a través de los orificios de punción.
- Después de la aplicación del producto haga un ligero masaje en la zona de aplicación para homogeneizar el producto en la zona de aplicación (Figura 9).



**Figura 9.** Masaje suave en el sitio de aplicación para homogeneizar el producto aplicado

### Consideraciones postoperatorias

El paciente suele tener unas expectativas muy altas del tratamiento y resultados por lo que debe indicarle y explicarle de manera sencilla que:<sup>43</sup>

1. La tasa de curación después de un año de seguimiento es de alrededor de 60%.
2. Considere la curación como la ausencia de exudado a través del orificio externo de la fístula después de una compresión suave del canal anal.
3. La curación no es inmediata. La evolución del paciente en los primeros días es buena, pero es frecuente que falle el cierre del OI y vuelva a presentar exudado. Debemos recordar a nuestros pacientes que el efecto del tratamiento a menudo se observa meses después de la aplicación de las CMM. La presencia de un absceso en los primeros días no es equivalente a fracaso.
4. El tratamiento se considera un fracaso no antes de un año después de la administración del tratamiento.

La combinación de terapia médica y procedimientos quirúrgicos puede mejorar los efectos beneficiosos de ambos tratamientos. No se han publicado estudios que comparen cohortes de pacientes tratados con terapia con CMM con y sin tratamiento médico.

Es fundamental mantener niveles bajos de inflamación sistémica. Si la enfermedad luminal requiere tratamiento médico para estar bajo control, no es necesario retirar el tratamiento médico previo a la cirugía. El tratamiento médico debe utilizarse de acuerdo con las directrices ECCO<sup>44</sup> o PANCCO.<sup>45</sup>

### Conclusiones

El tratamiento de las fístulas perianales en el contexto de EC continúa siendo un reto y la eficacia de los tratamientos convencionales sigue siendo limitada. El tratamiento con CMM en este tipo de pacientes ha demostrado ser seguro y eficaz, así como promete ser una adición al armamento que tenemos de tratamiento en la EC fistulizante perianal.

### Referencias Bibliográficas

1. Panés J, Rimola J: Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652-664.
2. Beaugerie L, Seksik P, Nion Larmurier I *et al.*; Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):650-656.
3. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, *et al.* Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2067-74. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9006-5>.
4. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, *et al.* American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025>.
- Lewis RT, Bleier JL. Surgical treatment of anorectal crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013 Jun;26(2):90-9. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1348047>.
6. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, *et al.* The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):773-7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0>.
7. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32362>.
8. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, *et al.* Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525-7. <https://doi.org/10.1136/gut.21.6.525>.
9. Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:486-495.
10. Fields S, Rosainz L, Korelitz BI, *et al.* Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):29-31. <https://doi.org/10.1002/ibd.20264>.
11. Steele SR, Kumar R, Feingold DL, *et al.* Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1465-1474.

12. Wolff BG, Culp CE, Beart RW Jr, et al. Ano-rectal Crohn's disease: a long-term perspective. *Dis Colon Rectum* 1985;28:709-711.
13. Siegmund B, Feakins RM, Barmias G et al.: Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohns Colitis* 2016;10 (4):377-386.
14. Scharl M, Frei S, Pesch Tet al.: Interleukin-13 and transforming growth factor  $\beta$  synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut* 2013;62(1):63-72.
15. Scharl M, Frei S, Frei SM et al.: Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(1):114-118.
16. Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E et al.: Expression and localization of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut* 2004;53(5):701-709.
17. Yassin NA, Hendy P, Horder C et al.: The gut microbiome-immune system interaction as an aetiological factor for fistulizing perianal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015;9, S81-S82.
18. Cleyne I, González JR, Figueroa C et al.: Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556-1565.
19. Boschetti G, Laidet M, Moussata D et al.: Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):865-872.
20. Regueiro M, Velayos F, Greer JB et al.: American Gastroenterological Association Institute Technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152(1):277-295.e3.
21. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC: Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006873.
22. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D et al.: Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98 (2):332-339.
23. Novello M, Stocchi L, Holubar S et al.: Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018.
24. Peyrin Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al.: Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089-2096.
25. Lv FJ, Tuan RS, Cheung KM et al.: Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2014;32:1408-1419.
26. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al.: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-317.
27. Chao K, Zhang S, Yao J et al.: Imbalances of CD4+ T-cell subgroups in Crohn's disease and their relationship with disease activity and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29: 1808-1814.
28. Lightner AL, Faubion WA: Mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn's disease: what we have accomplished and what we still need to do. *J Crohns Colitis* 2017;11(10):1267-1276.
29. Devine SM, Cobbs C, Jennings M et al.: Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003;101: 2999-3001.
30. Liang L, Dong C, Chen X et al.: Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate mice trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Cell Transplant* 2011;20:1395-1408.
31. Ciccocioppo R, Cangemi GC, Kruzliak P et al.: Ex vivo immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indoleamine 2,3-dioxygenase activity and cell-cell contact. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:137.
32. García Olmo D, García Arranz M, García LG et al.: Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:451-454.
33. García Olmo D, García Arranz M, Herreros D et al.: A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1416-1423.
34. García Olmo D, Herreros D, Pascual I et al.: 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.
35. Guadalajara H, Herreros D, De La Quintana P et al.: Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(5):595-600.
36. Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A et al.: Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2011;60(6): 788-798.
37. De la Portilla F, Alba F, García Olmo Det al.: Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(3):313-323.
38. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H et al.: Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):918-927.e6.
39. Panés J, García Olmo D, van Assche G et al.: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;24;388(10051):1281-1290.
40. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(5):713-720.
41. Ko, J. Z., Johnson, S., & Dave, M. (2021). Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy for Inflammatory Bowel Diseases: An Up-to-Date Systematic Review. *Biomolecules*, 11(1), 82.
42. Guadalajara H, García Arranz M, Herreros MD et al.: Mesenchymal stem cells in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2020;24(8):883-889.

43. De León Rendón JL, Martí Gallostra M, Espin Basany E, et al. Utilidad de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal. En: Yamamoto Furusho JK, ed. by. Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. . 1.<sup>a</sup> ed. Ciudad de México, México.: Editorial Alfil. ; 2021. pp. 371 – 395.
44. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al.: ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. J Crohns Colitis 2020;14(1):4--22.
45. Yamamoto Furusho JK, Bosques Padilla F, de Paula J et al.: Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization. Rev Gastroenterol Mex 2017;82(1):46--84.