



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES COMO  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN  
PERIANAL”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: GÉNESIS DAYANA JIMÉNEZ CHUINDRA**

**DIRECTOR: DRA. PAOLA VERÓNICA ORELLANA BERNAL**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES COMO  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN  
PERIANAL”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: GÉNESIS DAYANA JIMÉNEZ CHUINDRA**

**DIRECTOR: DRA. PAOLA VERÓNICA ORELLANA BERNAL**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Génesis Dayana Jiménez Chuindra** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1900856962. Declaro ser el autor de la obra: “**Células estromales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de Julio del 2024

F:  .....

**Génesis Dayana Jiménez Chuindra**

**C.I. 1900856962**

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Células estromales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal**" realizado por **Génesis Dayana Jiménez Chuindra** con documento de identidad No. **1900856962**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 15 de Julio del 2024

F: .....



Dra. Paola Orellana B  
Especialista en Gastroenterología  
C.I: 0104166814

**Dra. Paola Verónica Orellana Bernal**

**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

*A Dios, por bríndame la sabiduría en cada paso de mi vida, caminado junto a mi durante 5 años, y escogerme como su instrumento en esta noble profesión durante mi estadía terrenal, gracias por enseñarme que las caídas son parte del crecimiento personal y ser mi fiel guía presente y futura.*

*A mi papá Luis, eres ejemplo y admiración, sin ti nada de esto fuera posible gracias por hacer posible mi sueño de ser médica y tu amor de verme superar, todo esto es más tuyo que mío, cada mañana has sido mi inspiración para levantarme y seguir esforzándome, eso haz echo tu todos los días por darme lo mejor. Estoy orgullosa de ti, juntos lo hemos logrado. Te amo mi Luchito.*

*A mi madre Nancy, tus fuerzas desde arriba me han levantado en mis días dónde pensé que esto no era para mí, sé que estas tan feliz de verme lograr una meta más, tu ausencia física ya no duele tanto porque ahora estás más cerca de mi eres mi amado ángel, estoy segura que desde el cielo me miras con orgullo. Te extraño tanto.*

*A mi mamita Enriqueta, por hacer de mí una mujer con aspiraciones y forjarme una buena educación con valores que me han permitido plantearme objetivos, gracias por tu amor y cuidado, mi corazón siempre estará contigo por todo el amor que me has dado durante mi niñez hasta la actualidad. Te amo.*

*A mi tío Hernan, quién ha sido como mi segundo padre, gracias por su cariño, apoyo incondicional y sus palabras que me impulsaron a seguir esforzándome por cumplir mis objetivos. Lo quiero.*

*A mis hermanas y demás familiares, por cada palabra de ánimo y apoyo para continuar con mi carrera.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco infinitamente a mi directora de tesis Dra. Paola Orellana quién a sido el apoyo fundamental para la cristalización de este proyecto de tesis quién me supo ayudar para que se vea plasmado este trabajo.*

*A los docentes, mi admiración y respeto, por su arduo trabajo y dedicación para enseñar, sepan que han sido un pilar importante durante mi formación académica, los mismos que con sus anécdotas alimentaron más mi deseo por ser médico.*

*A mis amigas y futuras colegas, agradezco haber podido compartir un poquito de mi vida con ustedes, han sido un apoyo incondicional al estar lejos de mi familia, gracias por los momentos compartidos, me llevo los mejores recuerdos. Las extrañaré.*

## 1. RESUMEN

Enfermedad de Crohn (EC) y su manifestación perianal, Enfermedad de Crohn perianal (EPA), representan desafíos clínicos significativos debido a su complejidad y recurrencia. La terapia celular, especialmente con células madre mesenquimales (MSC), ha surgido como una opción prometedora para abordar la EPA compleja.

La fisiopatología multifactorial de la EC y la EPA involucra factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La presentación clínica incluye síntomas perianales como sangrado, dolor y fístulas, con una incidencia mayor en ciertos grupos demográficos. Los métodos diagnósticos, como la resonancia magnética y la ecografía, son esenciales para una evaluación precisa. Mientras tanto, el tratamiento convencional, que incluye terapias médicas y quirúrgicas, a menudo es insatisfactorio.

La revisión destaca la eficacia emergente del tratamiento celular con MSC de la EPA compleja, con resultados alentadores en la cicatrización de fístulas perianales refractarias. La administración de MSC, ya sea de médula ósea o tejido adiposo, muestra favorables resultados clínicos y un perfil de seguridad aceptable. Esta terapia celular ofrece una alternativa optimista y esperanzador para los pacientes refractarios a las terapias convencionales, con un potencial notable para mejorar las predicciones y el paciente tenga una vida plena.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn perianal, células estromales mesenquimales, terapia celular, fistulas perianal.

## 2. ABSTRACT

Crohn's disease (CD) and its perianal manifestation, Perianal Crohn's disease (pCD), represent significant clinical challenges due to their complexity and recurrence. Cellular therapy, especially with mesenchymal stem cells (MSCs), has emerged as a promising option to address complex pCD.

The multifactorial pathophysiology of CD and pCD involves genetic, immunological, and environmental factors. The clinical presentation includes perianal symptoms such as bleeding, pain, and fistulas, with a higher incidence in certain demographic groups. Diagnostic methods like MRI and ultrasound are essential for accurate evaluation. Meanwhile, conventional treatments, including medical and surgical therapies, are often satisfactory.

The review highlights the emerging efficacy of cellular treatment with MSCs of complex pCD, with encouraging results in the healing of refractory perianal fistulas. The administration of MSCs, whether from bone marrow or adipose tissue, shows favorable clinical results and an acceptable safety profile. This cell therapy offers an optimistic and hopeful alternative for patients refractory to conventional therapies, with the important potential to improve predictions so the patient can have a better quality of life.

**Keywords:** Crohn's disease, perianal Crohn's disease, mesenchymal stromal cells, cell therapy, perianal fistulas.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>11</b>
<b>3. DESARROLLO DEL TRABAJO.....</b>	<b>12</b>
3.1.Definición.....	12
3.2.Fisiopatología .....	12
3.3.Epidemiología .....	13
3.4.Presentación Clínica.....	13-14
3.5.Diagnóstico.....	14
3.6.Tratamiento .....	15-18
3.7.Pronóstico.....	19
<b>4. CONCLUSIONES .....</b>	<b>20</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21-23</b>
<b>6. ANEXOS.....</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La patología de Crohn se considera como la inflamación transmural intestinal de larga data, incurable y progresiva, se estima que la incidencia de lesiones perianales en pacientes que tienen EC es del 20 al 40% a nivel mundial, siendo potencialmente grave (1).

La plenitud de los pacientes se ve afectada negativamente por la enfermedad perianal, por la zona en que se presentan las lesiones, puede ser más debilitante y difícil de manejar. A menudo se presenta con dolor, secreción, prurito e incontinencia fecal. El 69% de los pacientes presentan problemas familiares por la restricción sexual, el 90% presenta incontinencia fecal, y afectando a nivel laboral, social. En los últimos años se ha planteado el tratamiento con células estromales mesenquimales generando un gran impacto en la evolución de los pacientes mejorando la calidad de vida (2).

Las células madre mesenquimales tienen actividad pluripotencial, están presentes en una variedad de tejidos del organismo como: médula ósea, tejido adiposo y cordón umbilical, entre otros. Se distinguen por su capacidad de autoregeneración y su capacidad para diferenciarse en diversos tipos de células, tienen una influencia significativa en la regulación del sistema inmune, reparación y regeneración de tejidos dañados. Comprender estas células es fundamental para aprovechar su potencial terapéutico en la medicina regenerativa y como terapia de varias patologías como es en la EPA que ha venido siendo una alternativa terapéutica comprometedora (3).

Al ser considerada como una enfermedad con impacto negativo en los pacientes y un problema para la salud pública, por las recidivas de la misma, se ha considerado que tiene un riesgo de carcinogénesis. Por ende, el objetivo de esta investigación es narrar el uso de células estromales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal.

## 2. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de artículos científicos del 12 al 16 de abril del 2024 en las bases de datos: PubMed, Web of Science y Springer Link empleando las siguientes palabras claves: "Crohn's disease", "Perianal Crohn's Disease", "mesenchymal stem cells", "cellular therapy", y "perianal fistulas", las cuales fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencias de la salud DECS/MESH, además se utilizó el operador booleano "AND" Los algoritmos de búsqueda que se usaron fueron: Springer Link (MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND TREATMENT AND PERIANAL CROHN'S AND DISEASE); PubMed (MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND TREATMENT AND PERIANAL CROHN'S AND DISEASE); Web of Science (MESENCHYMAL STROMAL CELLS AND TREATMENT AND PERIANAL CROHN'S AND DISEASE).

Se obtuvieron un total de 170 artículos dónde se aplicaron los criterios de inclusión:

- Publicaciones establecidas de artículos científicos, revisiones bibliográficas, revisiones sistémicas, estudios de cohorte.
- Publicaciones entre el año 2019-2024
- Publicaciones científicas en español o inglés

Obteniendo un total de 34 artículos que cumplía con los mismos, se analizó los títulos, contenido e información a esta revisión, sin embargo, se excluyeron 5 artículos, de los cuales 4 documentos no eran relevantes para el estudio y 1 documento no aportaba datos necesarios. Finalmente se realizó la exclusión, teniendo un total de 29 artículos de calidad científica para la realización de la revisión bibliográfica, como se muestra en el anexo 1.

### **3. DESARROLLO DEL TRABAJO**

#### **3.1.DEFINICIÓN**

La "Enfermedad Inflamatoria Intestinal" (EII), incluye enfermedades inflamatorias de origen desconocido que son mediadas por la inmunidad y tienen una duración prolongada y afecta al tracto digestivo (4).

La enfermedad de Crohn (EC) se define como una inflamación intestinal, que afecta a cualquier parte del tracto digestivo, involucrando la boca hasta el ano, debido a una respuesta inmune deficiente. La enfermedad de Crohn perianal (EPA) se caracteriza por lesiones en el ano y el recto junto con repliegues cutáneos, fisuras, fístulas y abscesos en la región perianal (4).

Las células estromales mesenquimales son multifuncionales y se pueden encontrar en una variedad de tejidos del cuerpo humano, como: médula ósea, tejido adiposo y cordón umbilical, entre otros. Tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, así como la disposición de diferenciarse en una multiplicidad de tipos celulares (5).

#### **3.2.FISIOPATOLOGÍA**

La génesis de la EC es complicada y tiene múltiples factores, se dice que depende de la combinación de factores hereditarios, ambientales e inmunes. Varios cambios genéticos relacionados con la EC incluyen genes que afectan, las células epiteliales, células T y la fabricación de citocinas de la inflamación, así como se ha demostrado que el tabaquismo, la dieta, contaminación del ambiente y exponerse a virus o bacterias están relacionados con la enfermedad. Por otro lado, la patogénesis de la EPA es similar, comienza en personas genéticamente predispuestas que tienen una respuesta inmune a los microorganismos lumbinales que provocan la inflamación en los intestinos (6). Se ha manifestado que los niveles elevados de factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento, citocinas e IL-13 están asociados con la formación de fístulas (7).

### **3.3.EPIDEMIOLOGÍA**

Norteamérica tiene la mayor incidencia anual de EC (20,2 por 100000 personas/año). La mayor tasa de repercusión se ha observado a los 20 y 40 años de vida, y entre los 20 y 39 años, y otro aumento a los 60 años. La EC es más habitual en los países con mayor desarrollo económico, especialmente en Europa occidental y América del Norte. Se ha observado que tiene mayor prevalencia en el sexo femenino (8).

Aproximadamente el 5 al 9 % de los pacientes con EC desarrollan problemas anales o perianales. Además, el 70% de los casos, los pacientes con EC muestran cambios en la piel que pueden ser asintomáticos (9).

### **3.4.PRESENTACIÓN CLÍNICA**

A menudo los pacientes con EPA llegan a manifestar: sangrado, dolor perianal, drenaje o incontinencia, las fisuras frecuentemente exteriorizan con dolor intenso, que se agrava con la defecación y esporádicamente sangrado de color rojo brillante, incluso algunos pacientes presentan fiebre, aunque en ocasiones esta es ausente, además pérdida de peso, fatiga, y las úlceras perianales se presentan con dolor intenso (10).

Se debe buscar la presencia de fístulas estas son crónicas e indoloras, en el 10% de las mujeres se presentan fístulas rectovaginales, por otra parte, los abscesos anorrectales que provocan dolor y secreción de pus llegando a provocar una sepsis. La presentación clínica puede variar significativamente entre los individuos, la atención médica y el seguimiento regular son esenciales para gestionar satisfactoriamente esta condición. El problema primordial del dolor de las personas con EPA es el absceso anorrectal. El 78% son abscesos fáciles, el 22% son abscesos complejos. Otras causas de dolor anal que pueden coexistir con la EC incluyen lesiones anales como: fístulas, fisuras, hemorroides complejas, hidrosadenitis de tipo supurativa y tumor de ano (11).

La Organización Mundial de Gastroenterología acordó en Montreal en 2005 una categorización de las formas clínicas de la EC. Esta clasificación se modificó a partir de la clasificación previa de Viena. Dónde toma en cuenta la edad de la persona, ubicación, y conducta o comportamiento de la patología (11).

**Tabla 1.** Categorización ALB de Montreal de la EC

<b>EDAD DE COMIENZO</b>	<p>A1: comienzo hasta los 16 inclusive.</p> <p>A2: comienzo entre los 17 y los 40 años</p> <p>A3: comienzo por encima de los 40 años.</p>
<b>LOCALIZACIÓN</b>	<p>L1: afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad.</p> <p>L2: afecta al colon.</p> <p>L3: afecta al íleon distal y colon.</p> <p>L4: se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto.</p>
<b>COMPORTAMIENTO</b>	<p>B1: comportamiento no estenosante, ni perforante.</p> <p>B2: comportamiento estenosante.</p> <p>B3: comportamiento perforante (incluye masa abdominal)</p> <p>p: se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal.</p>

**Fuente:** elaboración propia en base a (11).

### 3.5.DIAGNÓSTICO

La EPA demanda una correcta exploración física, valorar la parte anal, perianal y del periné. Generando una anamnesis detallada, más imágenes que permitan determinar el grado o lugar de la enfermedad (12).

*Tabla 2. Métodos Diagnósticos de la EPA*

<b>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD PERIANAL (EPA)</b>		
<b>MÉTODO</b>	<b>UTILIDAD</b>	<b>PRECISIÓN DIAGNÓSTICA</b>
<b>Exploración anorrectal bajo anestesia (EBA)</b>	Gold estándar para diagnosticar y clasificar las fístulas perianales.	90%
<b>Ecografía endorectal (EEA)</b>	Diagnóstico de abscesos, trayecto de fístulas, integridad del esfínter, detección de carcinoma.	95%
<b>Resonancia Magnética (RM) pélvica.</b>	Evalúa la enfermedad perianal.	80-100%

*Fuente: elaboración propia en base a (13).*

Así, la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) detalla que la RM pélvica de alta resolución utilizando contraste se maneja para el diagnóstico inicial (13). La ecografía endoanal se ha posicionado como una alternativa en la imagenología debido a su asequible costo, alta resolución y capacidad para proporcionar resultados en tiempo real, siendo especialmente útil en individuos sin estenosis rectal o anal. Por lo tanto, la mejor manera de valorar la gravedad es usar una técnica de imagen en lugar de limitarse con índices clínicos (14).

### **3.6. TRATAMIENTO**

A pesar de los avances en los tratamientos biológicos en los últimos años, la gama de tratamientos disponibles para su manejo es relativamente limitada. Entre ellos se encuentran principalmente los salicilatos, los corticoides, los inmunomoduladores y los tratamientos biológicos (15).

Aunque en ocasiones estas opciones terapéuticas solo logran una remisión clínica, disminuyendo el dolor o la sintomatología, su objetivo es lograr una remisión profunda de la patología. Sin embargo, no impiden por completo la aparición de crisis intermitentes, que son una característica de la misma, que requiere recursos sanitarios y tienen un efecto característico en el bienestar de los pacientes que padecen la enfermedad (15).

La EPA no tiene una cura establecida, lo que significa que la enfermedad y los tratamientos continúan. Por ello, cualquier terapia que llegue a mejorar la salud y vida del paciente es un avance significativo (15).

El tratamiento celular apareció como una elección terapéutica prometedora para la enfermedad perianal (EPA) compleja de la EC. Las células madres, son células multipotentes que se localizan en el tejido conectivo de órganos diferentes. En la actualidad, el tratamiento médico se basa principalmente con anti-TNF (factor de necrosis tumoral), solos o en conjunto con antibióticos e inmunosupresores, pero la tasa de recuperación después de tratamientos o intervenciones quirúrgicas aplicadas sigue siendo insatisfactoria (15).

La terapia basada en células estromales se ha transformado en una alternativa favorable al tratamiento médico y quirúrgico tradicional para la regeneración y reparación de tejidos. Dado que la EPA es difícil de tratar y el 40% de los pacientes tienen recidivas después de una cirugía compleja y una terapia médica avanzada, la capacidad que tienen las MSC para controlar los procesos inflamatorios ha llamado la atención (16).

Las pautas para la EII sugieren como tratamiento la ciprofloxacina y/o el metronidazol estos deben ser los antibióticos de elección para la fístula perianal simple sintomática como la fístula perianal compleja. Sin embargo, hasta la fecha, no existe evidencia de ensayos controlados aleatorios que respalden la eficacia de los antibióticos en este contexto (17).

Los inhibidores del TNF alfa, como el Infliximab, representa el primer anticuerpo monoclonal de esta categoría aprobado para tratar la enfermedad de Crohn y son esenciales en la terapia para la EPA. Un estudio de RM diseñado para evaluar los efectos del Infliximab reveló un notable éxito en el tratamiento de la lesión alrededor de los trayectos sin embargo este no cerró el tracto (18).

Otro enfoque terapéutico se basa en la utilización de inmunosupresores, principalmente tiopurinas como mercaptopurina o azatioprina. Aunque se carece de evidencia sólida acerca de la seguridad de estos medicamentos en el tratamiento del patrón perianal (19). El tratamiento quirúrgico, los procedimientos agresivos como incisiones extensas, suturas abundantes y movilización excesiva de tejidos conllevan que los pacientes estén en riesgo de experimentar una cicatrización deficiente de las heridas, y es probable que muchos requieran más de una intervención quirúrgica, lo que aumenta la posibilidad de lesiones en el esfínter y la eventual aparición de incontinencia fecal (20).

El tratamiento con Darvadstrocel (Cx601), es una solución que contiene células madres mesenquimales alogénicas diseñada como una única inyección local con una cantidad total de 120 millones en 24 ml para abordar las fístulas perianales complejas en individuos con EC (21). En un estudio que se realizó la aplicación de darvadstrocel después de la limpieza del trayecto de la fístula y el cierre de la abertura interna, mostró ser efectiva en pacientes con EC con su patrón perianal compleja, que no respondieron adecuadamente a tratamientos previos y fue tolerado eficazmente (22).

Los análisis preclínicos han evidenciado que las células (MSC) poseen la capacidad de liberar moléculas con propiedades antiinflamatorias, emitir señales paracrinas con el fin de mantener un entorno local antiinflamatorio (22). Las (MSC) pueden controlar efectivamente las células T reguladoras CD4+, ya que estas se encuentran bajas en la enfermedad de Crohn (22).

Las células madre mesenquimales también disminuyen la acción proinflamatoria de las células dendríticas y exhiben propiedades antiinflamatorias en las células B, lo que da como respuesta la disminución de la activación y elaboración de anticuerpos. Así mismo, reducen la toxicidad de las células natural killer (NK) (22).

En consecuencia, estas células madre mesenquimales despliegan diversas acciones inmunomoduladoras para atenuar la respuesta inflamatoria, abarcando situaciones como la inflamación intestinal y las complicaciones vinculadas a las fístulas perianales (23).

Para el tratamiento se han empleado dos fuentes de células estromales mesenquimales: el tejido adiposo y médula ósea (23).

Un ensayo clínico de fase 3 que utilizó células madre derivadas del tejido adiposo demostró una eficacia equiparable a la observada en ensayos previos de fase 2 que emplearon células madre provenientes de la médula ósea. Esto sugiere que el origen de las células no influye en su eficacia para tratar la enfermedad perianal (23).

En el estudio de Ciccocioppo y su equipo, se emplearon inyecciones repetidas, hasta un máximo de 6, de células madre mesenquimales solo en casos donde las fístulas no mostraban mejoría. Se observó un aumento en la cantidad de personas que consiguieron el cierre de sus trayectos fistulosos a medida que se incrementaba el número de inyecciones. Por lo tanto, puede ser beneficioso considerar la repetición de una inyección si el cierre no se alcanza con la primera aplicación. En cuanto a la eficacia, siete de diez pacientes informaron "remisión", lo que se refiere al cierre completo. Tres de los diez pacientes dijeron que la enfermedad había mejorado y que el cierre incompleto del 50% de los trayectos fistulosos había mejorado (24).

Se inyectaron 20 millones de ADSC alogénicas intralesionales en dos ensayos de fase I y II, con un seguimiento de 12 semanas. Después, se inyectó una segunda vez con 40 millones de estas células. El 69,2% de los pacientes experimentó una disminución en la cantidad de fístulas, mientras que el 30% de los pacientes experimentó un cierre completo en el trayecto de la misma (25).

Después de recibir el tratamiento, los pacientes se evaluarán anualmente. El 88% de los pacientes experimentaron una recidiva al año del tratamiento, a los 2 años el 50% y el 37% después de 4 años. Se registraron efectos secundarios como cefalea, náuseas, proctalgia, eritema, diarrea, dolor abdominal, y fiebre, pero no estaban relacionados por la terapia durante todo el período de evaluación (26).

En pacientes refractarios a la terapia convencional, se recomienda su utilización como tratamiento complementario en lugar de terapia principal o monoterapia. Se ofrece una alternativa a la cirugía de la fístula, lo que evita las complicaciones asociadas y la gravedad. Su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador es particularmente notable (27)

### 3.7.PRONÓSTICO

El uso de inyecciones de células estromales mesenquimales locales en la fístula perianal de la EC, es un método comparativamente seguro en relación con las terapias convencionales, según la literatura revisada. El uso de MSC para tratar la EPA es efectivo y no presenta riesgo de incontinencia anal o estenosis anal (EA). La terapia local con MSC ha demostrado ser más efectiva en las fístulas asociadas con EC que en las fístulas sin EC (28).

Varios tipos de células MSC y fuentes pueden mejorar el proceso de curación. Para evaluar la curación, la resonancia magnética (RM) es más precisa y objetiva. Parece que la tasa de curación de la fístula no aumenta con el tratamiento local con dosis más altas de MSC. La administración de MCS en la EPA de la EC, autólogas o heterólogas, es un tratamiento que ha estado desarrollándose desde principios de siglo y se ha confirmado su eficacia para tratar las fístulas perianales de la EC (29).

La utilización de tratamientos celulares en la EPA de la EC se perfecciona como un procedimiento atrayente y esperanzador en la medicina (29).

#### 4. CONCLUSIONES

La enfermedad de Crohn, junto con su manifestación perianal, constituyen condiciones inflamatorias intestinales multifactoriales con implicaciones inmunológicas y genéticas. La presentación clínica varía, pero suele incluir síntomas perianales como sangrado, dolor y fisuras, con potencial para complicaciones graves como fístulas y abscesos.

Los métodos diagnósticos, como la resonancia magnética, son cruciales para la evaluación precisa. El tratamiento actual se centra en terapias médicas y quirúrgicas, pero el tratamiento celular con células madre mesenquimales emerge como una elección prometedora, demostrando capacidad de modular la respuesta inflamatoria y mejorar la cicatrización de las fístulas perianales complejas en pacientes refractarios a tratamientos convencionales. Aunque aún hay desafíos y áreas por explorar, el pronóstico muestra resultados alentadores en la gestión de esta compleja afección.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

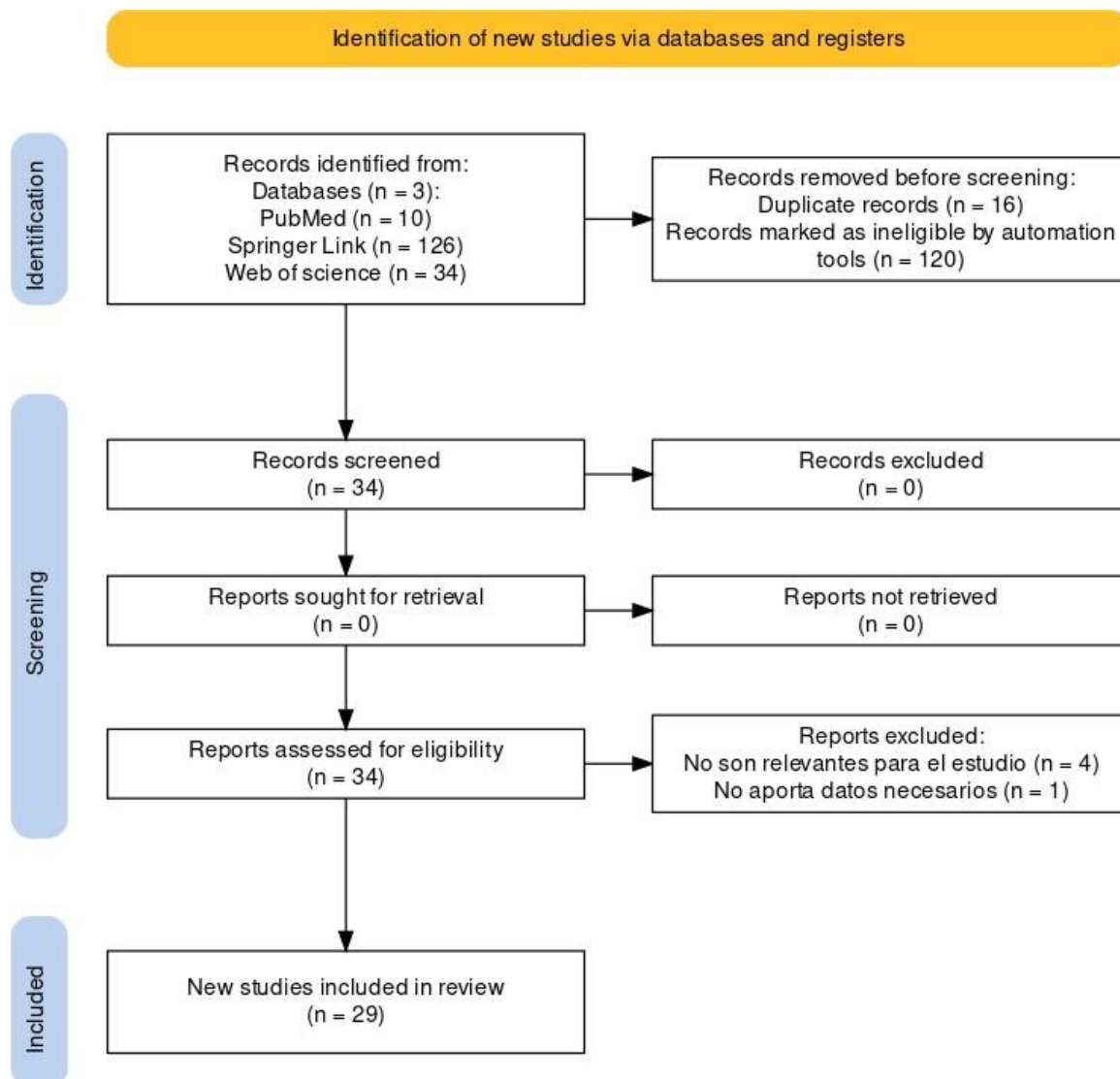
1. Ballester M, Boscá M, Mínguez M. Enfermedad de Crohn. Med. clín, 2023.
2. Luzoro A, Guzmán L, Frias F. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Médica Clínica Las Condes, 2019.
3. Alcolea N. Situación Actual en el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn Perianal. Archivos de coloproctología.2019.
4. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn's disease. Clin Colon Rectal Surg. 2019;32(05):377–85.
5. Vizoso F, Costa L, Eiro N. Nueva era de la medicina basada en las células madre mesenquimales: bases, retos y perspectivas. *Revista clínica española*.2023: 223 (10), 619–628.
6. Cheng F, Huang Z, Li Z. Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol . 2019;23(7):613–23.
7. Tian C-M, Zhang Y, Yang M-F, Xu H-M, Zhu M-Z, et al. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: A review of achievements and challenges. J Inflamm Res. 2023;16:2089–119.
8. Scott LJ. Darvadstrocel: una revisión de las fístulas perianales complejas refractarias al tratamiento en la enfermedad de Crohn. BioFármacos . 2018;32(6):627–34.
9. Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, et al.Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). J Crohns Colitis. 2023;17:1193-1206.
10. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A. Mesenchymal stem cells for perianal Crohn's disease. Cells. 2019;8(7):764.

11. Castro-Poceiro J, Fernández-Clotet A, Panés J. Células estromales mesenquimales en el tratamiento de las fístulas perianales en la enfermedad de Crohn. *Inmunoterapia*. 2018;10(14):1203–17.
12. Bastida G, Garrido A, Valero E, del Pozo P. Enfermedad de Crohn. *Medicine*. 2020;13(11):603–
13. Sánchez E, Wong ÓF, Fung M. Enfermedad de Crohn: un enfoque integral en su patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Medica Sinerg* . 2023;8(8):e1092.
14. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and natural history of perianal Crohn’s disease: A systematic review and meta-analysis of population- based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(10):1477–84.
15. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, Pedersen BG, Tencerova M, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2208-2216.e1.
16. Wang X, Shen B. Advances in perianal disease associated with Crohn’s disease- evolving approaches. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019; 29(3):515–30.
17. Bisleri G, Wolthuis A, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M, D’Hoore A. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn’s disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(7):607–16.
18. Franco DL, Holubar SD, Lightner AL, Lashner BA, Shen B. Local stem cell therapy for Crohn’s perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5):816–9.
19. Williams JL, Shaffer VO. Modern management of perianal Crohn’s disease: A review. *Am Surg*. 2021;87(9):1361–7.
20. Li R. Approaches in the treatment of perianal fistula in Crohn disease. *J Coloproctology*. 2023;43(01):043–8.

21. Garcia D, Gilaberte I, Binek M, D'Hoore AJL, Lindner D, Selvaggi F, 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):713–20.
22. Meng ZW, Baumgart DC. Darvadstrocel for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(6):405–10.
23. Molendijk I, van der Meulen - de Jong AE, Verspaget HW, Veenendaal RA, Hommes DW, Bonsing BA, et al. Standardization of mesenchymal stromal cell therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1148–54.
24. Ciccocioppo R, Klersy C, Leffler DA, Rogers R, Bennett D, Corazza GR. Systematic review with meta-analysis: Safety and efficacy of local injections of mesenchymal stem cells in perianal fistulas. *JGH Open*. 2019;3(3):249–60.
25. Parian AM, Obi M, Fleshner P, Schwartz DA. Management of perianal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(8):1323–31.
26. Gallo G, Tiesi V, Fulginiti S, De Paola G, Vescio G, Sammarco G. Mesenchymalstromal cell therapy in the management of perianal fistulas in Crohn's disease: Anup-to-date review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):563.
27. Panes J. Stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016;12(10):637
28. Lan N, Wu X, Shen B. Stem cell therapy: light in the tunnel for penetrating Crohn's disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;11:goac085.
29. Tavares MMR, Barbosa LER. Adipose tissue-derived stem cells: a new approach to the treatment of Crohn's disease-associated perianal fistulae. *J Coloproctology*. 2018;38(03):240–5.

## 6. ANEXOS

### Anexo 1. Diagrama de flujo selección de estudios



*Fuente:* Elaboración propia en la aplicación PRISMA Flow  
Diagram [https://estech.shinyapps.io/prisma\\_flowdiagram/](https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/)

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Génesis Dayana Jiménez Chuindra** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1900856962. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Células estromales mesenquimales como tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de Julio del 2024

F: .....  


**Génesis Dayana Jiménez Chuindra**  
C.I. 1900856962