

**nº 10**

Octubre 2016



**EIGA**

# **INFLAMATORIA**

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

[www.eiga.es](http://www.eiga.es)



## COMITÉ EDITORIAL

Manuel Barreiro de Acosta  
Daniel Carpio López  
Javier Castro Alvariño  
Ana Echarri Piudo  
Alberto Fernández Villaverde

## JUNTA DIRECTIVA

**Presidente:** Javier Castro Alvariño  
**Vicepresidente:** Aurelio Lorenzo González  
**Secretario:** Santos Pereira Bueno  
**Tesorero:** Daniel Carpio López  
**1ª Vocal:** Ana Echarri Piudo  
**2ª Vocal:** Manuel Barreiro de Acosta  
**3ª Vocal:** Alberto Fernández Villaverde

## ÍNDICE

- **LA EDITORIAL** ..... 1
- **REVISIÓN**  
Manifestaciones hepáticas, biliares y pancreáticas en la EII.....2
- **TEMAS DEBATE: UNA ENFERMADAD MULTIDISCIPLINAR**  
Pediatría: Crecimiento y enfermedad de Crohn..... 10  
Reumatología: Implantación de una consulta multidisciplinar Reumatología-Digestivo  
en enfermedad inflamatoria intestinal. .... 16  
Dermatología: Manifestaciones cutáneas en la enfermedad inflamatoria intestinal.  
Pioderma Gangrenoso.....20
- **AGENDA** ..... 30

**SECRETARÍA TÉCNICA:**  
Océano Azul Comunicación  
Menéndez Pelayo, 4 - 2º B, 15005 La Coruña  
Teléfono: 981 90 90 12  
congresos@oceano-azul.es - www.oceano-azul.es

“Yo he visto cosas que vosotros no creeríais” .... Así comienza el monólogo del replicante Roy Batty al final de Blade Runner, la mítica película del irregular Ridley Scott. Estábamos en 1982.

Aunque no soy un replicante y espero no estar en el monólogo final, sí que he visto muchas cosas en el mundo de la Enfermedad Inflamatoria durante estos años. He visto cómo el control de los síntomas, siendo muy importante, ha dejado de ser el objetivo final del tratamiento para focalizarlo ahora en la curación mucosa, la posible curación histológica y la mejora en la calidad de vida, objetivos que aunque plantean problemas en el ámbito de la economía de la salud, serán sin duda beneficiosos en cuanto a que la mejora de esa calidad vital se acompañará de un menor gasto sanitario siempre y cuando no se contabilice de manera exclusiva el gasto como exclusivamente farmacéutico. Queda mucho por hacer en el campo de la economía sanitaria.

He visto un enorme esfuerzo en la formulación de nuevas terapias dirigidas a dianas específicas que sólo hemos conocido con los avances en ciencia básica con la que hemos arañado superficialmente el amplio mundo de los mecanismos que disparan y mantienen la inflamación. En este campo queda abierta la puerta a los grandes avances terapéuticos que, sin duda, brotarán con los progresivos avances en biología molecular. Los primeros pasos en la terapia celular principalmente en la terapia de la enfermedad perianal pero también en el reseteo inmunológico son campos con una potencialidad y futuro espectaculares.

Hemos interactuado con los pacientes para que se sientan también responsables de las decisiones que afectan a su enfermedad y su tratamiento. Trabajamos el concepto de adhesión quizá con un punto más de autoritarismo y prepotencia que de convicción, cuando la adhesión es una disposición voluntaria que hay que cultivar y educar sin que para esto valgan disciplinas ni castigos.

La atención sanitaria a estos pacientes ha sido el eje central sobre el que se han estructurado todos los diferentes campos de actuación. Desde las consultas, más o menos monográficas, hemos avanzado hacia Unidades de Atención Integral con equipos multidisciplinares y enfermería especializada que han supuesto un vuelco en el cuidado de los pacientes con mayor dedicación, calidad, atención y comodidad. Desgraciadamente, la expansión de estas Unidades tiene todavía un largo camino que recorrer, como se ha puesto de manifiesto durante estos últimos años con encuestas tanto a médicos como a enfermos. En este campo, la aplicación de las nuevas tecnologías de la comunicación abre un amplio abanico de posibilidades que seguro cambiarán la forma de consultar en los próximos años.

El intestino, que es la razón de ser de nuestra especialidad y de EIGA, es el objetivo de nuestros esfuerzos, pero hasta ahora siempre hemos utilizado herramientas y terapias externas a él. Quizá en el futuro, el conocimiento de la microbiota intestinal en profundidad pueda ofrecer opciones terapéuticas totalmente desconocidas en estos momentos. Las expectativas son prometedoras y por ahí hay que continuar trabajando.

Hemos recorrido un amplio camino, pero la meta no existe porque detrás de cada descubrimiento se abre una nueva incógnita y ahí estaremos siempre para que todos estos hechos no se pierdan como lágrimas en la lluvia.

**Santos Pereira Bueno**

Servicio de Digestivo. Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo  
Secretario de EIGA

## MANIFESTACIONES HEPÁTICAS, BILIARES Y PANCREÁTICAS EN LA EII

**Javier Castro Alvariño**

Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario de Ferrol

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del hígado, tracto biliar o páncreas forman parte en diferentes grados de las manifestaciones extraintestinales (MEI) más comunes asociadas a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y suponen en sí mismo un reto diagnóstico adicional. Típicamente adoptan un curso independiente no relacionable con la actividad inflamatoria y ocurren tanto en la Enfermedad de Crohn (EC) como en la Colitis Ulcerosa (CU)<sup>1,2</sup>.

Desde un punto de vista conceptual, debemos diferenciar aquellas situaciones clínicas condicionadas por la EII per se (relacionadas con el intestino), de aquellas otras causadas por los tratamientos habitualmente empleadas (relacionadas con fármacos) o de enfermedades intercurrentes que ocurren con cierta frecuencia en el curso del proceso (relacionadas fundamentalmente con hepatitis víricas).

Las condiciones que deben descartarse en pacientes con EII cuando presentan datos clínicos, biológicos o estudios de imagen sugestivos de afectación hepática, biliar o pancreática son múltiples (Tabla 1).

**Tabla 1. Manifestaciones extraintestinales hepatobiliares y pancreáticas en EII**

- Colelitiasis
- Colangitis esclerosante primaria
- Esteatosis hepática
- Hepatitis autoinmune
- Colangitis autoinmune IgG4
- Cirrosis biliar primaria
- Amiloidosis hepática
- Absceso hepático
- Trombosis venosa portal
- Hepatitis granulomatosa
- Pancreatitis aguda idiopática
- Pancreatitis autoinmune

Es relevante que más del 30% de pacientes con EII presentan pruebas de función hepática (PFH) alteradas sin relación con el curso de la inflamación intestinal, lo que exigirá su determinación rutinaria al diagnóstico y en diferentes fases evolutivas implicando, una evaluación específica que incluya en su caso, gastroenterólogos, radiólogos y hepatólogos<sup>3,4</sup>.

Durante los últimos años, un incremento considerable del número de trabajos publicados muestra el interés respecto a estas asociaciones y justifica una revisión práctica que actualice los datos disponibles

### Manifestaciones relacionadas con la enfermedad intestinal

#### Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) y enfermedades relacionadas

##### 1. CEP clásica

Se caracteriza típicamente por una inflamación progresiva, fibrosis obliterante, y destrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que terminará induciendo enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal (HTP). Los pacientes con CEP pueden además desarrollar complicaciones de un síndrome colestático, estenosis biliar, colangitis, colelitiasis, colangiocarcinoma (CC) o cáncer de colon

El diagnóstico de CEP suele ser previo a la EII, pero puede establecerse en cualquier momento evolutivo, incluso después de proctocolectomía en casos de CU<sup>5,6</sup>. La EII está presente en el 70–80% los pacientes con CEP, que es la manifestación extraintestinal hepatobiliar más común. Cuando coinciden ambas, 85–90% de casos son CU y solo el resto tienen EC de colon o más raramente ileocolitis<sup>7</sup>.

Su etiología permanece sin aclarar aunque factores de predisposición genética, quizá interactuando

con un agente ambiental parecen contribuir a su aparición provocando una respuesta inmune similar al de otras enfermedades autoinmunes. Se ha sugerido que su patogenia está íntimamente ligada a la propia EII vinculándose el daño intestinal al de los tractos portales intrahepáticos (“leaky gut”), relacionado de algún modo a la microbiota intestinal con la aparición de la enfermedad<sup>8</sup>.

Pueden detectarse a menudo diferentes autoanticuerpos: ANA (25-50%), AML (15 %) y p-ANCA (hasta 80%)<sup>9</sup>. Muchos pacientes están asintomáticos al diagnóstico y este debe considerarse inicialmente en caso de colestasis disociada significativa o progresiva.

La confirmación se basa en la demostración de estenosis difusas multifocales y dilataciones de los conductos intra y extrahepáticos. En 41% de casos, puede afectarse la vesícula y el conducto cístico. En estadios precoces el único hallazgo es la presencia de úlceras superficiales en el epitelio. La CPRE se considera la técnica “gold standard” en CEP. Es a la vez diagnóstica y terapéutica, y puede ser útil en la detección precoz de CC. La Colangiografía-RMN es una alternativa no invasiva altamente sensible y específica sin los riesgos añadidos a la CPRE. La biopsia hepática sólo estaría indicada en la rara sospecha clínica de afectación exclusiva de pequeños conductos intrahepáticos<sup>10</sup>.

La progresión de la CEP es variable. Existe un índice específico (Composite Mayo Risk Score) para establecer el grado de progresión y pronóstico de la enfermedad<sup>11</sup>. La presentación y conducta evolutiva de la CU en pacientes con CEP concomitante es diferenciable de la habitual. Se ha demostrado mayor prevalencia de recto no inflamado, ileitis “backwash”, colitis extensa, neoplasia colorrectal, y una tasa de supervivencia absoluta menor que en pacientes con CU sin CEP<sup>12,13</sup>. También se ha observado que pacientes con CEP y proctocolectomía reconstructiva con anastomosis ileoanal (PAIA), tienen mayor afectación endoscópica e histológica de la zona aferente<sup>7</sup>.

Se estima una incidencia anual de CC de 0.6–1% en pacientes con CEP independientemente del estadio de la enfermedad, diagnosticándose hasta el 50% en el primer año de seguimiento. Sin embargo, solo la edad (y no la EII) parece un factor de riesgo independiente para su desarrollo.

La CPRE con citología por cepillado de las estenosis es la clave de la detección con la limitación de su pobre sensibilidad. Existe también un incremento del cáncer de vesícula aunque no hay consenso para recomendar la colecistectomía de rutina en estos pacientes. Adicionalmente se ha descrito riesgo aumentado de cáncer de páncreas respecto a la población general<sup>14,15</sup>.

El tratamiento es independiente de la asociación a EII. No hay fármacos específicos eficaces y el objetivo terapéutico es el manejo sintomático y tratar las complicaciones. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) mejora las PFH pero no tiene efecto sobre la histología hepática, supervivencia sin trasplante hepático (THO), requerimientos de THO, desarrollo de CC, o muerte<sup>16</sup>. En un meta-análisis, AUDC tampoco parece disminuir el riesgo de neoplasias de colon<sup>17</sup>.

El THO es el único tratamiento que puede cambiar la Hª natural inevitable aunque el momento adecuado para efectuarlo es difícil de determinar al no existir siempre daño hepático grave en pacientes con enfermedad avanzada. Las tasas de supervivencia post THO superan el 75% a 10 años aunque en casi 25% de casos la CEP recurre en el injerto<sup>18</sup>. El tratamiento endoscópico está indicado en casos de colangitis, ictericia progresiva o sospecha de CC. La dilatación con balones de las estenosis dominantes con o sin colocación de prótesis puede aliviar la colestasis aunque no previene la progresión. Más de la mitad de pacientes con CEP asociada a EII tienen una estenosis dominante<sup>15</sup>.

La estrecha interacción entre CEP y CU y su impacto evolutivo en relación al THO, colectomía o riesgo de cáncer ha sido bastante bien establecida<sup>7</sup>. (Figuras 1,2 y 3). Es posible a medida que avance la investigación de factores etiopatogénicos comunes

sea posible una mayor comprensión del papel de la genómica y la microbioma intestinal en la CEP y antibióticos o prebióticos puedan jugar un papel terapéutico prometedor.

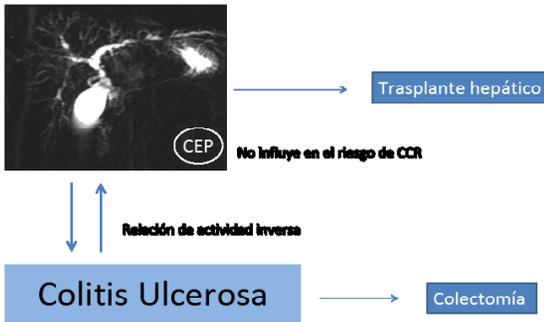


Figura 1. Relación entre la CEP y la actividad de la CU

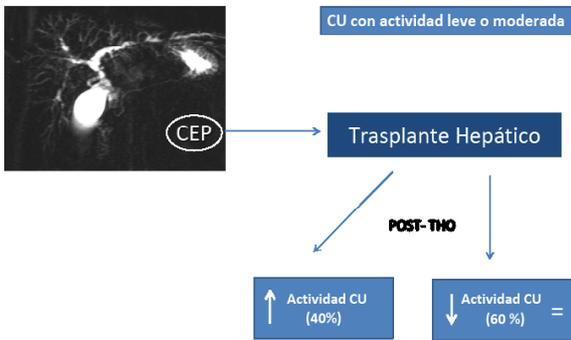


Figura 2. Cambios en la actividad de la CU tras THO por CEP

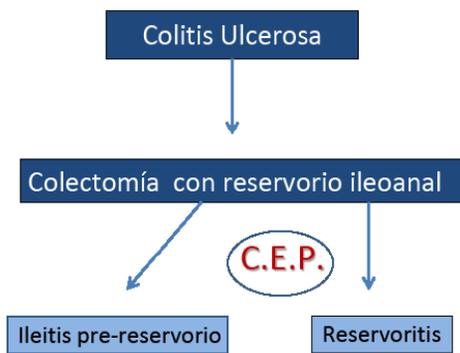


Figura 3. Riesgos de la relación entre CEP y CU tras colectomía

## 2.CEP de pequeños conductos

Puede coexistir una variante de CEP en casos de EII clínica e histológicamente similar pero afectando exclusivamente de los pequeños conductos Se asocia a colangiograma normal, mejor pronóstico

y ausencia de CC aunque ocasionalmente puede ser necesario el THO por daño hepático severo secundario. No obstante su frecuencia es mínima. En un estudio que incluyó 170 pacientes con CEP asociada a EII, la afectación de los conductos biliares de gran tamaño ocurre en 94% de pacientes con CEP-CU y 78% de CEP-EC<sup>19</sup>.

En caso de sospecha (EII con alteración de PFH y estudios de imagen normales) la biopsia hepática (BH) es necesaria para confirmar la enfermedad y el hallazgo más específico es la obliteración fibrosa de los pequeños ductos. Puede progresar a CEP clásica hasta en 20% de casos<sup>20</sup>.

## Hepatitis Autoinmune (HAI) o Síndrome Overlap

El cuadro se ha descrito fundamentalmente en pacientes con CU. Se sospecha cuando hay un diagnóstico definido de hepatitis autoinmune basado en los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune con un score total >15 puntos. La terapia inmunosupresora recomendada por las guías standard para el tratamiento de la HAI sería apropiada en casos de CEP con datos sugestivos de Síndrome Overlap/HAI, a veces incluyendo AUDC. El diagnóstico y tratamiento en todo caso es controvertido y a menudo el pronóstico está condicionado por la colestasis progresiva que puede aparecer en casos de lesión progresiva de conductos biliares<sup>21,22</sup>.

## Colangitis asociada a IgG4 (Colangitis autoinmune)

Se ha descrito en pacientes que presentan también Pancreatitis autoinmune formando parte de la enfermedad sistémica asociada a IgG4 o como entidad separada que puede aparecer en concurrencia con CU<sup>23</sup>.

La elevación sérica de IgG4 significativa (>135mg/dl) aparece en 9% de pacientes con CEP y en un estudio se observan células plasmáticas IgG4+ en casi 25% de los hígados extraídos de pacientes trasplantados por CEP<sup>24</sup>. Estos pacientes experimentan una evolución más agresiva con necesidad de THO más

precoz, lo que ocurre también en todos los casos de CEP con altos niveles de IgG4, más proclives a padecer ileitis backwash y con menor supervivencia libre de colectomía que el resto. Por ello el nivel de IgG4 debe formar parte de la de la evaluación de CEP en la práctica clínica<sup>25</sup>.

### **Pancreatitis autoinmune**

Casi un 6% de los pacientes con diagnóstico demostrado de pancreatitis autoinmune tienen EII en relación a una prevalencia de 0.5 % en la población general, lo que implica un riesgo 15 veces mayor. El hallazgo de IgG4 en la mucosa intestinal de estos pacientes sugiere que puede ser una manifestación extraintestinal de la enfermedad<sup>26</sup>.

Un aumento de amilasa o lipasa puede aparecer en más del 10% de casos de EII asintomáticos. No obstante la afectación pancreática relacionada al intestino en EC puede asociarse con fistulas o EC ampular. También se ha señalado un mayor riesgo de pancreatitis aguda idiopática en estudios epidemiológicos.

Existe evidencia experimental de implicación de las citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-1) en el desarrollo de lesiones pancreáticas pero no está claro su significado patogénico en humanos y no puede concluirse si la terapia con antiTNF es beneficiosa o peligrosa en pacientes con pancreatitis de cualquier origen en EII<sup>27</sup>.

### **Cirrosis biliar primaria**

Se han descrito múltiples casos aislados en CU pero no deja de ser anecdótica la asociación. La naturaleza autoinmune de ambos procesos y algunos haplotipos comunes sugieren una predisposición genética similar<sup>28</sup>.

### **Amiloidosis Hepática**

La amiloidosis sistémica es una complicación rara de la EII, con una prevalencia de 0.5 %, predominando quizá más en EC (1-3%). La mayoría

de los pacientes son varones y suelen presentar otras MEI y enfermedad intestinal más grave y por lo general colónica.

Su patogenia no es clara y no hay estudios sobre factores de riesgo en EII. Fundamentalmente se afecta el riñón pero en algunos casos se ha descrito localización hepática. (11 casos en una serie de 18 pacientes con EII y amiloidosis<sup>29</sup>).

Puede aparecer precozmente en el curso de la EC, incluso antes del diagnóstico, o años después de los síntomas digestivos iniciales. No existe tratamiento específico. La mortalidad está casi siempre relacionada con la enfermedad renal y su aparición condiciona el pronóstico<sup>4</sup>.

### **Absceso Hepático**

Es una complicación rara de la EII y su prevalencia no ha sido establecida pero parece más frecuente en EC, generalmente relacionada con la enfermedad activa del intestino. Tiende a ser múltiple y rara vez la manifestación inicial. Los factores de riesgo que se han identificado incluyen abscesos intrabdominales, enfermedad fistulizante, perforación y secundariamente cirugía abdominal o malnutrición<sup>30</sup>.

### **Trombosis Venosa Portal (TVP)**

Ocurre sobre todo en el contexto de cirugía abdominal reciente. Varios estudios establecen rangos de prevalencia entre en torno al 40 %, sobre todo tras proctocolectomía restauradora con anastomosis ileoanal, incluso aunque los pacientes reciban profilaxis con heparina subcutánea. Suele diagnosticarse por TAC abdominal al aparecer dolor abdominal, fiebre, leucocitosis, íleo y disminución del drenaje del estoma en el postoperatorio.

Se han propuesto como causa la movilización de la raíz del mesenterio y la manipulación de los vasos o la tensión del reservorio. La pouchitis postoperatoria es más frecuente cuando ocurre la TVP<sup>31</sup>.

### **Hepatitis granulomatosa**

Aparece raramente como manifestación

extraintestinal específica de la EC que se refiere al hallazgo de granulomas en la biopsia hepática (BH) de pacientes con alteración de PFH, relacionándose más a menudo con fármacos o enfermedades intercurrentes<sup>3</sup>.

### Colelitiasis

Es una asociación conocida de largo, especialmente en EC y refrendada por múltiples estudios de prevalencia y de incidencia

Han sido investigados numerosos factores de riesgo en EC siendo la resección ileal > 30 cm o múltiple el más frecuente. Se han identificado también la localización, duración, número de brotes u hospitalizaciones, la anastomosis ileoanal y la necesidad de nutrición parenteral. Pocos estudios se asocian sin embargo a un aumento de cáncer de vesícula si excluimos algún caso con CEP y estenosis dominante. También se han reportado varios casos de íleo biliar<sup>32,33</sup>.

La hipomotilidad vesicular, malabsorción de ácidos biliares con incremento de la circulación enterohepática y altas concentraciones de colesterol en bilis se han propuesto como mecanismos contribuyentes

### Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)

El incremento demográfico de la obesidad que puede afectar también a pacientes con EII y la terapia con corticoesteroides hacen difícil una evaluación estricta de la incidencia de EHNA en este contexto aunque en un análisis multivariante la cirugía de intestino delgado se ha considerado un factor independiente a favor y el tratamiento antiTNF un factor en contra. No obstante, aun teniendo en cuenta que puede verse esteatosis en el 50% casos, la AASLD no reconoce la EII como factor de riesgo para la EHNA<sup>34</sup>.

### Manifestaciones relacionadas con fármacos

#### Hepatotoxicidad

La mayoría de fármacos empleados en el manejo de la EII se han asociado con hepatotoxicidad (Tabla 2) aunque la incidencia de eventos graves es escasa y habitualmente remiten con el abandono o reducción de dosis

**Tabla 2. Hepatotoxicidad por fármacos en EII**

- Sulfasalazina y Mesalazina
- Azatioprina y 6-Mercaptopurina
- Metotrexate
- Infliximab y Adalimumab
- Otros : Ciclosporina, Metronidazol

#### Sulfasalazina y Mesalazina

Pueden causar daño hepatocelular o colestático por lo general por un mecanismo de hipersensibilidad. Los nuevos aminosalicilatos libres de sulfasalazina que liberan el principio farmacológicamente activo en el intestino tienen menor toxicidad sistémica. En ensayos clínicos se ha observado hasta un 2% de alteraciones de PFH en pacientes con CU tratados con mesalazina.

En base a un análisis del comité de seguridad de fármacos en el Reino Unido durante los años 90 que observó una incidencia de hepatitis tóxica de 3.2/millón de prescripciones de ambas drogas, no se considera necesaria una monitorización estricta de los pacientes tratados<sup>35</sup>.

#### Tiopurinas: Azatioprina (AZA) y Mercaptopurina (MP)

AZA y en menor grado MP pueden producir un amplio espectro de lesión hepática desde elevación de enzimas citolíticas (5% de casos) a colestasis, enfermedad veno-oclusiva y peliosis hepática por lo que se recomienda la monitorización regular. En la

mayoría de casos pueden resolverse los problemas al retirar la terapia.

Un metabolito activo de la AZA (6-tioguanina) se evaluó como alternativa en EII pero un estudio demostró alteraciones enzimáticas en más de 25 % de pacientes y hasta 2/3 de ellos cirrosis idiopática o hiperplasia nodular regenerativa en BH por lo que se excluyó su uso clínico<sup>36</sup>.

### **Metotrexate**

Se ha asociado a esteatosis microvesicular, fibrosis hepática y cirrosis a través de un mecanismo dependiente de dosis acumulativa de modo que se recomendaba realizar BH de rutina basalmente y a partir de 1.5 -2 gr. Esta actitud sin embargo fue modificada ante la escasa evidencia de daño significativo a largo plazo en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados conforme a las guías del American College Rheumatology<sup>37</sup>. No obstante podría ser útil en caso de alteraciones persistentes de transaminasas que no remiten al reducir dosis o en pacientes con factores de riesgo adicionales. Por otra parte los métodos no invasivos para determinar el grado de fibrosis (elastografía de transición o Fibroscan®) son actualmente la herramienta de monitorización más usada<sup>38</sup>.

### **Fármacos antiTNF**

IFX se ha relacionado con incremento de ALAT hasta 2 veces el basal en pacientes con EC sin secuelas clínicas, aunque se considera potencialmente hepatotóxico al haber ocurrido casos de hepatitis autoinmune o colestática grave requiriendo incluso uno de ellos THO<sup>39</sup>. También Adalimumab puede alterar ocasionalmente las PFH sin mayor relevancia pero se ha descrito la inducción de hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática subaguda<sup>40</sup>.

### **Pancreatitis aguda**

En pacientes con EII los fármacos responsables incluyen fundamentalmente inmunosupresores (AZA y MP) y mesalazina aunque se han descrito

casos con esteroides o metronidazol.

Un trabajo español relaciona la mayoría de pacientes con pancreatitis aguda en EII con la exposición a fármacos (67%) sobre todo inmunosupresores, siendo el resto idiopáticas (21 %) o biliares (12%)<sup>41</sup>. La incidencia de pancreatitis con AZA/MP es del orden del 3 % aunque se ha reportado retirada del tratamiento en 25% de pacientes con EII debido a efectos colaterales diversos etiquetados como intolerancia, que incluyen dolor abdominal, náuseas o elevaciones de enzimas pancreáticas. Un estudio poblacional de casos-controles establece 1 caso/659 prescripciones/año de pancreatitis aguda por AZA<sup>42</sup>. La mayoría de los casos son generalmente leves o moderados.

La probabilidad y carácter del efecto adverso de AZA quizá se relacione con la actividad y polimorfismos del genotipo TPMT pero aunque está claro en la mielosupresión, no se ha demostrado en pancreatitis.

La pancreatitis asociada a mesalazina es muy poco frecuente y el riesgo relativo no supera el 0.7 %<sup>27</sup>.

### **Manifestaciones intercurrentes**

#### **Hepatitis B (VHB)**

La implementación de medidas de salud como los programas de vacunación o la seguridad de las transfusiones y procedimientos quirúrgicos han sido la causa de que la prevalencia de VHB en EII sea similar a la de población general en nuestro país (7-8 % respectivamente en EC y CU)<sup>43</sup> pero la reactivación es el mayor problema en pacientes tratados con medicación inmunosupresora (corticoides, AZA y antiTNF). Un estudio multicéntrico español señala la combinación de 2 o más inmunosupresores independientemente del agente como el factor clave y relaciona la ausencia de reactivación al uso a corto plazo de una sola droga<sup>44</sup>.

Las guías de ECCO y posteriormente de EASL45 establecen la profilaxis de reactivación de la VHB con las siguientes recomendaciones:

- Realizar estudio de marcadores al diagnosticar la

## EII

- Vacunación de pacientes serológicamente negativos
- Tratamiento con antivirales (tenofovir o entecavir) de HBsAg(+) con DNA viral > 2000 IU/mL como en hepatitis crónica VHB
- Tratamiento con antivirales (tenofovir o entecavir) de HBsAg(+) con DNA viral <2000 IU/mL o HBsAg(-) con DNA viral(+) durante 6-12 meses tras suprimir IMS
- Monitorización durante 1-3 meses con ALAT y DNA viral de HBsAg(-) con antiHBc(+), con o sin Anti-HBs, hasta 6-12 meses tras cese de IMS, introduciendo antivirales en caso de incremento de carga viral

## Hepatitis C (VHC)

Las tasas de prevalencia en EII actualmente son similares a la población general y el impacto de la inmunosupresión es cuando menos controvertido. Los esteroides se han utilizado incluso terapéuticamente en hepatitis crónica VHC sin efectos adversos y otros IMS como AZA, MTX o Ciclosporina se han utilizado tras THO a largo plazo mostrando incluso moderada actividad antiviral. De igual modo los anti-TNF pueden ser más beneficiosos que perjudiciales si consideramos un efecto de clase y la experiencia previa en AR<sup>46,47</sup>. Por tanto no hay recomendaciones terapéuticas profilácticas ni existe una vacunación específica.

Tampoco se ha demostrado que el tratamiento de la hepatitis VHC con los regímenes empleados hasta el momento influya en la historia natural de la EII por lo que los nuevos fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VHC estarían indicados en estos casos.

## Conclusiones

- Las manifestaciones hepatobiliares y pancreáticas en la EII son comunes siendo la CEP la más prevalente y característica entre ellas aunque la mayoría de los estudios publicados se focalizan en la toxicidad por los diferentes fármacos habitualmente empleados y en las hepatitis virales intercurrentes
- La alteración de PFH es manifiesta hasta en 30% de

los pacientes con EII y supone un reto diagnóstico adicional

- En general las complicaciones graves asociadas a toxicidad hepática o pancreática son raras o incidentales
- Debe insistirse en la profilaxis de reactivación de la HVHB como la norma preventiva más importante a este respecto requiriéndose la implicación de gastroenterólogos y hepatólogos
- En los últimos años se ha documentado una mayor relación de EII y afectación pancreática de modo que deben considerarse otras causas diferentes de las asociadas con fármacos

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel J-F et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289–97.
2. Venkatesh PGK, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases* 2011; 12:245–56.
3. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. Nov 14, 2013;19:7327-
4. Gizard E, Ford A. C, Bronowick J.-P et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3-5,
5. Broomé U, Olsson R, Lööf L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38:610-5.
6. Mendes FD, Levy C, Enders FB et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel diseases *Am J Gastroenterol* 2007;102-34
7. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598–619.
8. Worthington J, Cullen S, Chapman R. Immunopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005 ;28:93-103.
9. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2000;32:182-7.
10. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing colangitis American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2010;51:660-78.
11. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:688-94. .
12. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005;54:91–6

13. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:854–62
14. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002;36:321-7.
15. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P et al. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *Hepatology* 2010;53:313-7.
16. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
17. Ashraf I, Choudhary A, Arif M et al. Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;31:69-74.
18. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:1121-7.
19. Halliday JS, Djordjevic J, Lust M, et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:174–81.
20. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008;134:975-80.
21. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
22. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:326-43.
23. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-54.
24. Zhang L, Lewis JT, Abraham SC et al. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:88-94.
25. Navaneethan U, Venkatesh PG, Choudhary M, et al. Elevated immunoglobulin G4 level is associated with reduced colectomy-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e35-41.
26. Ravi K, Chari ST, Vege SS et al. Inflammatory Bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1326-30
27. Triantafyllidis JK, Merikas E. Pancreatic involvement in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Annals of Gastroenterology* 23 (2) ; 105-112
28. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2003;9:878-80
29. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2006;7:295–300.
30. Margalit M, Elinav H, Ilan Y et al. Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1338–42.
31. Ball CG, MacLean AR, Buie WD et al. Portal vein thrombosis after ileal pouch anal anastomosis: its incidence and association with pouchitis. *Surg Today* 2007;37:522-7
32. Kratzler W, Haenle MM, Mason RA, et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:6170.
33. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267–74.
34. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:e279–e285.
35. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51:536–39.
36. Ferlitsch A, Teml A, Reinisch W, et al. 6-thioguanine associated nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease may induce portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2495
37. Kremer JM. Liver toxicity does not have to follow methotrexate therapy of patients with rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:194.
38. Barbero-Villares A, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, Taxonera C et al. Madrid Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease ENICMAD. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:575-9.
39. Lerardi E, Dekla Valle N, Nacchiero MC et al. Infliximab single administration followed by acute liver injury. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1089
40. Hage S, Bruns T, Theis B et al. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44 :e20
41. Bermejo F, López-Sanromán A, Taxonera C et al. Acute pancreatitis in IBD with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:623-28
42. Floyd A, Pedersen I, Nielsen GL et al. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 1305-08
43. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:57–63.
44. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340–46
45. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
46. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078–82
47. Horn TL, Reynolds J, de Villiers W, et al. Hepatitis C virus and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1171–77.

## CRECIMIENTO Y ENFERMEDAD DE CROHN

**Ana Moreno Álvarez. Alfonso Solar Boga**

Servicio de Pediatría.

Complejo Hospitalario Universitario

A Coruña

### INTRODUCCIÓN

El cuidado del paciente pediátrico con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) conlleva la atención a una serie de aspectos específicos. El retraso de crecimiento es una de estas características diferenciadoras de la infancia, en especial de la Enfermedad de Crohn (EC), siendo en ocasiones la manifestación inicial que lleva al diagnóstico<sup>1</sup>.

En la EC pediátrica la talla baja se ha asociado a una peor calidad de vida, relativa sobre todo a la percepción de la imagen corporal<sup>2</sup>. A largo plazo, la no recuperación del crecimiento puede condicionar no solo la talla final sino también la salud mineral ósea<sup>3</sup>.

Los efectos de la inflamación crónica en el crecimiento son desde hace años una de las áreas de investigación en la EII pediátrica<sup>4</sup>. Un reflejo de esta importancia es la inclusión del retraso de crecimiento como un parámetro a valorar en la clasificación de París de la EC<sup>5</sup>. Este hecho traduce como la afectación del crecimiento es un factor predictivo de mal pronóstico<sup>6</sup> y como su resolución debe ser uno de los objetivos del tratamiento<sup>3</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

De forma general, aproximadamente una tercera parte de los niños con EC experimentan algún tipo de retraso de crecimiento<sup>7,8</sup>, persistiendo hasta en un 15% de los casos en la edad adulta<sup>9,10</sup>. El porcentaje de pacientes en los que talla se ve afectada es variable y depende de distintos factores:

-Localización de la enfermedad: La afectación del intestino delgado<sup>11</sup>, especialmente del yeyuno<sup>1,12</sup>, se ha asociado a mayor retraso de crecimiento.

-Sexo: en la mayoría de estudios<sup>2,13,14</sup>, los niños son más vulnerables que las niñas, posiblemente debido a que en ellos el estirón puberal es más tardío, de mayor intensidad y duración.

-Factores genéticos: según algunos trabajos<sup>15</sup> uno de los factores más influyentes en la talla final de los niños con EC es la talla de sus padres. Por otra parte, determinados polimorfismos del gen de la IL-6<sup>16</sup> y de la región promotora del TNF-alfa<sup>17</sup> parecen tener un efecto negativo en el crecimiento.

Más allá de los diferentes factores citados, la evidencia disponible es variable y las diferencias encontradas pueden estar condicionadas por la definición utilizada, por la población y por el periodo de estudio<sup>13</sup>. En una revisión sistemática<sup>18</sup> el porcentaje de pacientes afectados era inferior en los estudios posteriores al año 2000, posiblemente por la disponibilidad de nuevos tratamientos. Algunos trabajos más recientes cuestionan las cifras de afectación de la talla previas, estando presente el retraso de crecimiento grave en un porcentaje menor, en torno al 4-8%<sup>8, 14, 19</sup>. El mayor intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico<sup>1,12</sup> y la presencia de retraso de crecimiento al diagnóstico<sup>12</sup> condicionan un peor pronóstico de talla.

### FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales la relación entre la Hormona de Crecimiento (Growth Hormone, GH) y el Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1 (Insulin Growth Factor, IGF-1) es la principal reguladora del crecimiento postnatal<sup>13</sup>.

En los niños con EII y alteración del crecimiento se producen cambios en el eje GH-IGF-1 que dan lugar a un descenso en los niveles de IGF-1 a pesar de una producción normal de GH basal<sup>20</sup> y tras estímulo<sup>21</sup>. Estos cambios condicionan un estado de "resistencia" o insensibilidad funcional a la GH<sup>13, 22, 23</sup> debido en parte al aumento de citocinas por el estado inflamatorio<sup>1, 22</sup>.

La malnutrición es otro de los factores que tiene un efecto negativo en el crecimiento en la EC y existen distintos factores que la producen. Por una parte, la disminución de la ingesta producida por el propio estado inflamatorio o para evitar síntomas<sup>24</sup>. Por otra, se produce una malabsorción de nutrientes y una pérdida de los mismos a nivel intestinal<sup>25</sup>. También existe un aumento de requerimientos y una incapacidad para disminuir el gasto energético en reposo a pesar del estado de malnutrición<sup>26</sup>, lo que parece condicionar un descenso de la masa magra<sup>27</sup>.

La alteración del crecimiento está intrínsecamente relacionada con el retraso puberal. En los niños sanos, durante la pubertad la velocidad anual de crecimiento se multiplica como consecuencia de la acción de los estrógenos<sup>2,24</sup>. En la EC pediátrica se ha demostrado que existe un retraso puberal que puede oscilar entre los 0,8 años en las niñas y 0,5 años en los niños<sup>11</sup>. Aunque el retraso puberal podría teóricamente preservar el potencial de crecimiento, el estirón puberal más tardío en estos casos es de menor intensidad, condicionando una menor talla final<sup>11</sup>. Además, el retraso puberal puede exacerbar otras secuelas como la disminución de la densidad mineral ósea y disminuir la autoestima. Para algunos autores el retraso de crecimiento observado no se asocia a cambios en la duración de la pubertad de modo que la diferencia en la talla final de estos pacientes es mayor que la que sería esperable sólo por un retraso puberal<sup>28</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El crecimiento lineal se puede representar por la estatura final o talla alcanzada o bien por la velocidad de crecimiento. Mientras que la talla alcanzada representa la culminación del crecimiento en los años precedentes, la velocidad de crecimiento refleja el estado del crecimiento en un momento puntual.

De forma general los niños sanos crecen de forma progresiva en el mismo percentil de altura, es decir,

mantienen la misma puntuación Z score para la talla a lo largo del tiempo<sup>13</sup>. Para estimar el potencial de altura de cada niño (talla diana), se puede utilizar la combinación de la talla de los padres. La fórmula es distinta en el caso de los niños  $-(\text{talla del padre} + \text{talla de la madre} + 13)/2$ , que en las niñas  $-(\text{talla de la madre} + (\text{talla del padre} - 13))/2$ <sup>12</sup>.

A diferencia de la puntuación Z score de la talla, la velocidad de crecimiento descende con la edad, salvo por el estirón puberal que ocurre justo antes de finalizar el crecimiento<sup>12</sup>. Así, al considerar la normalidad de la velocidad de crecimiento ésta debe relacionarse con la edad y con el estadio puberal.

En el caso de la EII, el parámetro más sensible para definir el retraso de crecimiento es la puntuación Z score de la velocidad de crecimiento<sup>3</sup>. Aunque existen diferentes definiciones, la más adoptada es la de las guías ECCO/ESPGHAN que consideran un retraso de crecimiento severo aquel en el que el Z score de la velocidad de crecimiento es inferior a 2.5DS y moderado cuando se encuentra entre -1 y -2.5DS<sup>3</sup>. Debido al propio curso de la enfermedad y la evolución del crecimiento normal, la medición del impacto que producen las distintas intervenciones en la velocidad de crecimiento no debe realizarse en periodos menores de seis meses<sup>2,26</sup>. Una radiografía de la mano para conocer la edad ósea puede proporcionar información útil adicional<sup>13</sup>.

Tabla 1

SISTEMÁTICA BÁSICA PARA VALORAR EL RETRASO DE CRECIMIENTO EN LA EICI	
<b>AL DIAGNÓSTICO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición precisa del peso y la talla por personal entrenado y valoración en gráficas adecuadas para su edad y sexo</li> <li>• Cálculo de IMC e índices nutricionales</li> <li>• Estadio puberal de Tanner</li> <li>• Obtención de curvas de peso y talla previas</li> <li>• Cálculo del Z score de la velocidad de crecimiento en los 6-12 meses previos</li> <li>• Edad ósea</li> <li>• Cálculo de talla diana en base a la talla de los padres</li> <li>• Registro dietético</li> </ul>	
<b>EN EL SEGUIMIENTO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución de peso y talla en cada consulta</li> <li>• Cálculo de IMC e índices nutricionales</li> <li>• Estadio puberal de Tanner cada 2-3 meses</li> <li>• Cálculo de Z score de velocidad de crecimiento cada 6 meses</li> <li>• Considerar edad ósea si cambios en la velocidad de crecimiento</li> <li>• Mantener la sistemática hasta alcanzar talla adulta (Tanner 5)</li> </ul>	

Adaptado de Heuschkel et al<sup>13</sup> y Griffiths et al<sup>26</sup>

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL RETRASO DE CRECIMIENTO

La normalización del crecimiento debe ser uno de los principales objetivos del tratamiento en la EC pediátrica<sup>3,29</sup>, además de ser un marcador de su eficacia. En ocasiones puede ser necesario un tratamiento intensivo inicial para conseguir este objetivo, especialmente antes de la pubertad<sup>2,3</sup>. A continuación se describen los efectos sobre el crecimiento de los diferentes fármacos así como otras estrategias posibles para mejorarlo.

### Nutrición enteral

A pesar de que los diferentes metanálisis que comparan la nutrición enteral exclusiva (NEE) frente a los corticoides para la inducción a la remisión<sup>30,31</sup> indican una eficacia similar de ambos tratamientos, existe un beneficio específico sobre la talla en el caso de la NEE<sup>30,32</sup>. Este tratamiento se asocia a un descenso de citocinas proinflamatorias (IL-6)<sup>24,26</sup> y a un aumento en IGF-1, aportando un beneficio superior al que cabría esperar sólo por la mejoría nutricional. Su utilización produce una mejoría en la masa magra<sup>33</sup> y en los marcadores de densidad mineral ósea<sup>2</sup>. Las evidencias disponibles del efecto a largo plazo de la NEE sobre la talla son más limitadas<sup>22</sup>.

Por otra parte, estudios iniciales sugieren que la utilización de ciclos intermitentes de NEE o NE parcial en los pacientes en remisión pueden ser beneficiosos para el crecimiento a largo plazo<sup>34,35</sup>.

### Corticoides

A pesar de los efectos conocidos de este tratamiento sobre el crecimiento y la salud mineral ósea, no existen evidencias claras de la afectación del crecimiento a largo plazo en aquellos pacientes que reciben un ciclo de tratamiento con corticoides<sup>36</sup>. Sin embargo, el crecimiento compensador que cabe esperar tras su retirada no llega a solucionar los déficits de crecimiento existentes<sup>24</sup>. Como grupo, los trastornos de crecimiento son más frecuentes en el

conjunto de pacientes que ha precisado corticoides para su EI que en los que no<sup>36</sup>. La utilización de budesonida no ha logrado demostrar un menor efecto deletéreo sobre el crecimiento<sup>37</sup>.

### Inmunosupresores

En el estudio randomizado de Markowitz<sup>38</sup> que valoraba la utilización de mercaptopurina (MP) frente a placebo no se observaron diferencias en el crecimiento lineal entre ambos grupos a los 18 meses, aunque la dosis total de esteroides sí se redujo en el grupo de MP. Hay distintos factores que pueden explicar este resultado: el pequeño tamaño muestral, el elevado grupo de pacientes que tuvieron que recibir tratamiento en el grupo placebo, el retraso de crecimiento mínimo en la randomización de los grupos, el no tener en cuenta el estadio puberal o que se comparasen las velocidades de crecimiento con las normales<sup>23</sup>. Sin embargo, cabe considerar que las tasas de remisión encontradas en este trabajo no se han reproducido en otros estudios<sup>3</sup> aunque sí se ha demostrado una curación mucosa asociada al uso de azatioprina<sup>39</sup>. Si consideramos el tratamiento de inducción empleado y el periodo de seguimiento, la utilización de NEE y azatioprina precoz tampoco ha demostrado un beneficio en la altura a los dos años<sup>40</sup>.

### Biológicos

Tanto el estudio REACH en el caso de Infliximab<sup>41</sup> como el estudio IMAGINE<sup>42</sup> en el caso de Adalimumab demuestran una mejoría en la altura a corto y a largo plazo en los pacientes con EC tratados. Existe también un aumento en la densidad mineral ósea<sup>43</sup>.

Para otros autores<sup>22</sup> la mejoría en el crecimiento es controvertida, ya que asociado al tratamiento existe una mejoría nutricional general, no sólo específica en altura<sup>29</sup>. Parecen existir una serie de factores específicos que condicionan la respuesta favorable en crecimiento con estos fármacos. Los pacientes en los que ya existía un fracaso de crecimiento previo, que se encuentran en fases tempranas de la pubertad y que alcanzan una remisión clínica

completa son los que más se beneficiarían. El efecto es más marcado si el tratamiento se administra de manera precoz, pudiendo en este caso restablecer su patrón de crecimiento al de la población normal<sup>44</sup>. La administración de biológicos en fases más avanzadas de la pubertad, al finalizar el crecimiento, aportará otros beneficios diferentes a los específicos del crecimiento.

### **Hormona de crecimiento**

En nuestro país, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (r-hGH) está aprobado para diferentes entidades específicas<sup>45</sup>. Como se comentó, los pacientes con EC y retraso de crecimiento no muestran un déficit de esta hormona, sino un cierto grado de resistencia o insensibilidad, por lo que el tratamiento a priori no sería eficaz.

Sin embargo, existen estudios que muestran un cese en el deterioro del crecimiento y en ocasiones una mejoría a corto plazo con r-hGH<sup>2</sup>, especialmente si el proceso inflamatorio de base está controlado. Debido a que los estudios son limitados, el tratamiento debe ser considerado sólo en casos seleccionados. La guía ECCO considera este fármaco en el caso del retraso de crecimiento grave, con datos de inflamación controlada y donde otros tratamientos previos, como los biológicos, han fracasado<sup>3</sup>.

Otras dianas terapéuticas que se encuentran en fase de investigación son la administración de IGF-1<sup>46</sup> o bien de anticuerpos monoclonales anti IL-6<sup>47</sup>.

### **Cirugía**

A pesar de la inevitable tendencia a la recurrencia propia de la EC, la cirugía en un momento determinado puede ser una estrategia adecuada en determinadas situaciones de retraso de crecimiento<sup>3</sup>. Diferentes revisiones retrospectivas<sup>23,48</sup> demuestran como el periodo de remisión postoperatoria en estos pacientes se asocia a una aceleración del crecimiento. De este modo, la cirugía puede considerarse en casos de retraso de crecimiento

grave con enfermedad localizada y fracaso a otros tratamientos previos, siempre y cuando se realice antes del desarrollo puberal<sup>3</sup>.

### **Otros tratamientos hormonales**

Estudios aislados no controlados muestran que el tratamiento con testosterona durante 3-6 meses en niños con EC con retraso puberal grave se asocia a una aceleración del crecimiento<sup>48</sup>. Sin embargo, el momento de la pubertad tiene un impacto en la talla final. Por una parte, la utilización de hormonas de una manera precoz puede producir una rápida progresión en la edad ósea con el cierre definitivo de las epífisis de crecimiento. Por otra, el excesivo retraso puberal puede hacer que el periodo de máxima velocidad de crecimiento sea menor, condicionando también la talla final<sup>13</sup>. De este modo, la decisión debe ser muy individualizada y siempre bajo la supervisión de un endocrinólogo pediátrico.

### **Soporte nutricional**

En muchas ocasiones, el retraso en la talla se encuentra asociado a una situación de malnutrición resultando primordial proporcionar un apoyo nutricional adecuado. La mejoría en el estado nutricional se ha asociado a cambios favorables en los marcadores del eje GH/IGF-1 y en el crecimiento<sup>49</sup>. Además del beneficio ponderal, en pacientes seleccionados la utilización de la nutrición enteral parcial puede ser una opción de tratamiento para el mantenimiento de la remisión asociada a otros tratamientos<sup>3</sup>.

Debe investigarse también la presencia de otros déficits específicos, como es el caso de la vitamina D, por su repercusión en la densidad mineral ósea entre otros aspectos. Por otra parte, la ferropenia también puede suponer un obstáculo para el crecimiento en estos pacientes, existiendo guías específicas para su diagnóstico y tratamiento<sup>50</sup>.

### **CONCLUSIONES**

El retraso de crecimiento en la EC constituye una

característica específica de la edad pediátrica, que debe valorarse al diagnóstico y en el seguimiento. La mejor estrategia para revertirlo es el propio control de la actividad de la enfermedad. Además del tratamiento de la enfermedad, debe considerarse una valoración nutricional y antropométrica así como la investigación de posibles déficits de micronutrientes. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante se encuentra en investigación y no está aprobado en nuestro medio para esta indicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:601-10.
2. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014;20:13219-33.
3. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8:1179-207.
4. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S et al. Challenges in Pediatric IBD Study Groups: Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12: 885-913.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.
6. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1893-900.
7. Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:156-61.
8. Ashton JJ, Coelho T, Ennis S et al. Presenting phenotype of paediatric inflammatory bowel disease in Wessex, Southern England 2010-2013. *Acta Paediatr*. 2015;104:831-7.
9. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:168-74.
10. Shamir R. Nutritional aspects in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 2: S86-S88.
11. DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr* 2013;163: 17-22.
12. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006;118: 124-9.
13. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis*. 2009;27:404-11.
14. Song SM, Kim Y, Oh SH. Nutritional status and growth in Korean children with Crohn's disease: a single-center study. *Gut Liver*. 2014;8: 500-7.
15. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1669-1677.
16. Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J et al. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:13260 -65.
17. Levine A, Shamir R, Wine E et al. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1598-1604.
18. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:581-9.
19. De Greef E, Mahachie JM, Hoffman I et al. Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohns Colitis* 2013;7:588-98.
20. Braegger CP, Torresani T, Murch SH Urinary growth hormone in growth-impaired children with chronic inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:49-52.
21. Farthing MJ, Campbell CA, Walker-Smith J et al. Nocturnal growth hormone and gonadotrophin secretion in growth retarded children with Crohn's disease. *Gut* 1981;22: 933-8.
22. Altowati MA, Russell RK, Ahmed SF. Endocrine therapy for growth retardation in paediatric inflammatory bowel disease. *Paediatr Drugs*. 2014;16:29-42.
23. Newby EA, Sawczenko A. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003873.
24. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:513-23.
25. Griffiths AM, Drobniec A, Soldin SJ et al. Enteric protein loss measured by fecal alpha 1-antitrypsin clearance in the assessment of Crohn's disease activity: a study of children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:907-11.
26. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49.
27. Thangarajah D, Hyde MJ, Konteti VK et al. Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:142-57.
28. Mason A, Malik S, McMillan M. A prospective longitudinal study of growth and pubertal progress in adolescents with inflammatory bowel disease. *Horm Res Paediatr* 2015;83:45-54.
29. Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:3191-7.
30. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8-15.
31. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R et al. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ;26: 795-806.

32. Grogan JL, Casson DH, Terry A et al. Enteral feeding therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a double-blind randomized controlled trial with two years follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:246-53.
33. Gerasimidis K, Talwar D, Duncan A et al. Impact of exclusive enteral nutrition on body composition and circulating micronutrients in plasma and erythrocytes of children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1672-81.
34. Belli DC, Seidman E, Bouthillier L et al. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:603-610.
35. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P et al. Enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38:543-48.
36. Duchatellier CF, Kumar R, Krupoves A et al. Steroid Administration and Growth Impairment in Children with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:355-63.
37. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 47-54.
38. Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
39. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
40. Cameron F, Gerasimidis K, Papangelou A et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:622-629.
41. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132: 863-73.
42. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143:365-74.
43. Griffin LM, Thayu M, Baldassano RN Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Pediatric Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100: 2630-9.
44. Church PC, Guan J, Walters TD. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1177-86
45. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. En: López Siguero JP, Chueca Guindulaín M (eds). *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Madrid: Exlibris; 2011. p. 236-54.
46. Zatorski H, Marynowski M, Fichna J. Is insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system an attractive target inflammatory bowel diseases? Benefits and limitation of potential therapy. *Pharmacol Rep* 2016;68:809-15.
47. Ito, H, Takazoe M, Fukuda Y. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004.126:989-96.
48. Ballinger AB, Savage, MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr. Res*. 2003;53:205-10.
49. Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:270-275.
50. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-222.

## IMPLANTACIÓN DE UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR REUMATOGÍA-DIGESTIVO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Eva Perez-Pampín<sup>a</sup> , Manuel Barreiro-de Acosta<sup>b</sup>,  
Rocío Ferreiro<sup>b</sup>.

a Servicio de Reumatología

b Servicio de Aparato Digestivo,

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO PRINCIPAL:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa (CU) son un grupo de enfermedades en el que las manifestaciones clínicas se centran fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, pero hasta un tercio de los pacientes presentan manifestaciones extraintestinales (MEI). Las MEI más frecuentes son las que afectan al aparato locomotor, a la piel, al ojo o al hígado. Es, por tanto, relativamente frecuente que el gastroenterólogo precise la colaboración de otros especialistas para identificar y tratar de la forma más adecuada a estos pacientes.

Las manifestaciones articulares son las más comunes e incapacitantes, llegando a afectar a un 20-30% de los pacientes, sin claras diferencias en función del sexo<sup>1</sup>, alterando la calidad de vida de los pacientes y sin que necesariamente cursen de forma paralela a la actividad de la EII<sup>2</sup>. Las MEI que afectan al aparato locomotor podemos encontrarlas como enfermedad articular periférica o en forma de espondiloartritis, pero no debemos olvidar otros problemas asociados como son la alteración en la densidad mineral ósea<sup>3</sup> o formas de dolor de origen miofascial asociados a la EII que podemos llegar a observar hasta en un tercio de los pacientes.

En cuanto a las artritis periféricas, su prevalencia es del 10-20% y su diagnóstico es básicamente clínico, excluyendo otros tipos de artritis inflamatorias. Un motivo frecuente de consulta son las artralgiás sin evidencia de datos de inflamación, con una prevalencia de entre un 5.3-16%. En los pacientes

con enfermedad inflamatoria articular, es frecuente que previamente presenten artralgiás de ritmo inflamatorio, es decir, de predominio matutino, con rigidez articular prolongada y mejoría con la actividad física.

Dentro de las artritis periféricas se pueden clasificar en dos tipos:

- Tipo 1 (3.6-6%): Se caracteriza por una forma de presentación oligoarticular, asimétrica, afectando generalmente a grandes articulaciones, y con un curso agudo y autolimitado. Este tipo de artritis se asocia a la presencia de HLA-B27. Habitualmente se correlaciona con la actividad de la enfermedad propiamente intestinal y se resuelve con la resolución de la actividad de la EII.

En caso de ser preciso el uso de antiinflamatorios, se aconseja el uso de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (etoricoxib o celecoxib). En una revisión del grupo Cochrane en la que se comparó la seguridad de los inhibidores de COX-2 frente placebo en los pacientes con EII. Se observó que no hubo un aumento de las exacerbaciones de la enfermedad ni los acontecimientos adversos. Los estudios incluidos indican que el celecoxib y el etoricoxib no causan exacerbaciones de los síntomas de EII, Sin embargo, debe señalarse que ambos estudios tuvieron tamaños de la muestra relativamente pequeños y una duración corta del seguimiento, por lo que debemos seguir comparando los riesgos y los beneficios de estos fármacos al tratar a pacientes con EII y manifestaciones reumatológicas para evitar posibles exacerbaciones de la enfermedad y otros efectos adversos. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para determinar la tolerabilidad y la seguridad del celecoxib y el etoricoxib en estos pacientes<sup>4</sup>.

En algunos casos la terapia local con corticoesteroides intraarticulares puede ser una alternativa eficaz y en aquellos pacientes con sintomatología más persistente, se debería evaluar el cambio de

mesalazina por sulfasalazina<sup>5</sup>.

- Tipo 2 (2.5-4%): se caracteriza por afectación poliarticular, generalmente de pequeñas articulaciones de las manos (metacarpofalángicas) de forma simétrica y crónica e independiente de la propia actividad inflamatoria intestinal. Su curso es crónico, pudiendo presentar enfermedad erosiva y sin que tenga relación con HLA-B27. En ocasiones, la enfermedad articular puede preceder a las manifestaciones gastrointestinales y en otras ocasiones aparece en cualquier momento de la enfermedad. En el caso de la CU, habitualmente no tiene correlación con la extensión de la enfermedad, pero en la EC aparece con mayor frecuencia cuando la enfermedad afecta a colon.

En cuanto al tratamiento, en ocasiones puede ser preciso el uso de antiinflamatorios, con las precauciones que se comentaron con anterioridad. En otros casos puede ser necesario el uso de corticoesteroides tipo prednisona o metilprednisolona a dosis bajas y si la sintomatología persistiese podría ser necesario el uso de sulfasalazina a dosis variables hasta 3 gramos/día o metotrexato semanal (dosis 10-30 mg/semanal, preferentemente por vía subcutánea). En algunos casos, la severidad de la enfermedad articular puede ser independiente de la actividad de la EII, requiriendo del uso de terapias biológicas, con buenos resultados<sup>5,6</sup>.

La afectación axial asociada a la EII se basa en unos criterios clínicos que incluyen dolor lumbar inflamatorio de más de tres meses de evolución, rigidez matutina prolongada, alivio del dolor con el ejercicio y limitación de la movilidad de la columna, asociados o no a una sacroilitis radiográfica<sup>7</sup>. Las formas de presentación más habituales son:

- Lumbalgia inflamatoria (17-22%): generalmente de inicio insidioso en pacientes menores de 45 años, con dolor lumbar de características inflamatorias mayor de 3 meses, asociado a rigidez matutina prolongada y sin evidencia de cambios radiográficos.
- Sacroilitis (16-46%): los estudios radiográficos

muestran datos de esclerosis y erosión a nivel de sacroiliacas. Su curso puede ser asintomático y asociado a HLA-B27 negativo.

- Espondilitis anquilosante (EA) (1-11.4%): Dolor lumbar de ritmo inflamatorio, asociado a sacroilitis radiográfica bilateral  $\geq$  grado 2 o sacroilitis unilateral grado 3-4. El inicio suele ser independiente del debut de la EII, antes de los 45 años y sin diferencia entre sexos<sup>8,9</sup>.

El tratamiento se basa en ejercicio regular moderado tipo natación o un programa de ejercicios adaptado, así como el uso de tratamiento médico en función de la sintomatología. Los AINEs a dosis altas son el tratamiento de elección en la EA y, aunque pueden utilizarse en ausencia de actividad de la EII, su uso a dosis altas y de manera persistente es poco recomendable en la EII. Los COX-2 son una alternativa a los AINEs convencionales. El uso de corticoesteroides, sulfasalazina o metotrexato no ha demostrado eficacia en la afectación axial, quedando restringido su uso para pacientes con artropatía periférica asociada. Los fármacos biológicos han demostrado ser eficaces en EA y espondiloartritis axial no radiográfica, por lo que en el caso de pacientes con EII se recomienda el uso de los fármacos aprobados para ambas patologías<sup>5,10</sup>.

En los últimos años los objetivos terapéuticos clásicos en las enfermedades inflamatorias crónicas se han visto modificados (Tabla 1) y para poder adecuarnos a estos objetivos debemos buscar nuevas estrategias de actuación en los pacientes con enfermedades sistémicas crónicas<sup>11-13</sup>.

Tabla 1. Paradigma de tratamiento

OBJETIVOS CLÁSICOS	OBJETIVOS ACTUALES
Reducir la actividad de la enfermedad	Suprimir la actividad de la enfermedad o remisión
Disminuir la incapacidad funcional	Mejorar la calidad de vida
Retrasar o prevenir el daño estructural	Prevención de la discapacidad
	Remisión mantenida
	Control de las comorbilidades
	Disminuir las tasas de mortalidad

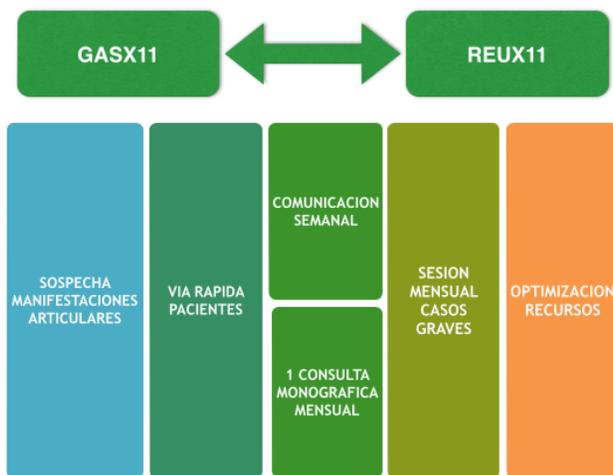
Dada la prevalencia de las manifestaciones articulares y el nuevo paradigma de tratamiento, nos planteamos la creación de una consulta multidisciplinar, con el objetivo de poder garantizar un diagnóstico precoz tanto de la patología inflamatoria articular como de

otras patologías asociadas y llevar a cabo un manejo integral del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico.

Como objetivos secundarios se planteó la detección de complicaciones de las terapias biológicas como el lupus-like, el evitar un empleo innecesario de AINEs clásicos y decidir cambios de tratamiento de forma precoz, sin demoras en las consultas.

### Material y métodos

Se evaluaron consecutivamente todos los pacientes remitidos desde la unidad monográfica de EII a la consulta multidisciplinar desde abril de 2015 hasta febrero de 2016. Tras la valoración en la consulta de Reumatología, se evalúa y discute de forma conjunta los nuevos diagnósticos y los posibles cambios terapéuticos (Figura 1).



\* Figura 1: Algoritmo consulta multidisciplinar

En la historia clínica se recogen datos demográficos de los pacientes, datos en relación con la EII y datos relacionados con el motivo de consulta a Reumatología.

### Resultados

Se remitieron 59 pacientes con EII, con una edad media de 46 años (rango 28-73), con predominio de mujeres (69,5%). Un 18% de los pacientes eran fumadores activos y otro 18% eran ex-fumadores. El 52% de los pacientes presentaban EC y el 48%

CU. El tiempo medio desde que son remitidos de la consulta de EII hasta ser vistos y comentados en sesión multidisciplinar fue de 3 semanas. Tras la primera consulta se dieron de alta el 45% de los pacientes al descartarse patología articular inflamatoria.

Los principales motivos de consulta fueron sospecha de enfermedad inflamatoria articular en el 43% y artromialgias en el 38%. Los diagnósticos más comunes establecidos tras la consulta fueron enfermedad inflamatoria articular en el 40% (62,5% presentaba afectación axial y el 37,5% afectación periférica) y fibromialgia en el 15%.

Respecto al tratamiento de los pacientes, el 69% de los pacientes que acudieron a la consulta se encontraban en monoterapia siendo los fármacos más comúnmente empleados mesalazina y terapias biológicas. Tras la consulta multidisciplinar se indicó un cambio de tratamiento a 14 pacientes, siendo las opciones más empleadas añadir metotrexato (n=6) como tratamiento combinado con las terapias biológicas (bien en pacientes en monoterapia, o bien sustituyendo a las tiopurinas) e introducir sulfasalazina en vez de mesalazina. Asimismo se ajustaron dosis de terapias biológicas según ficha técnica de reumatología (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Tratamiento en la visita basal

MONOTERAPIA	n= 39
MESALAZINA	13 (33.3%)
AZATIOPRINA (AZA)	8 (20.5%)
SULFASALAZINA (SSZ)	4 (10.25%)
METOTREXATO (MTX)	1 (2.5%)
INFLIXIMAB (IFX)	5 (12.8%)
INFLIXIMAB biosimilar	1 (2.5%)
ADALIMUMAB (ADA)	4 (10.25%)
CERTOLIZUMAB (CTZ)	1 (2.5%)
USTEKINUMAB (UST)	1 (2.5%)
ETANERCEPT (ETN)	1 (2.5%)

COMBO	n= 11
AZA + MESALAZINA	2 (18.18%)
AZA + IFX	2 (18.18%)
AZA + ADA	2 (18.18%)
MESALAZINA + ADA	1 (9.1%)
MESALAZINA + IFX	1 (9.1%)
MTX + IFX	2 (18.18%)
AZA + MESALAZINA + ADA	1 (9.1%)

Tabla 3. Cambios de tratamiento tras evaluación consulta multidisciplinaria.

TRATAMIENTO	n= 14	%
SSZ	2	14,28 %
MTX	1	7,1 %
MTX SC	1	7,1 %
IFX 3 mg/kg/8S	1	7,1 %
ADA	1	7,1 %
MTX + IFX	1	7,1 %
MTX + IFX biosimilar	1	7,1 %
MTX + CTZ	1	7,1 %
AZA + IFX	1	7,1 %
AZA + IFX biosimilar	1	7,1 %
SZP + ADA	1	7,1 %
MTX + ADA	1	7,1 %
Suspensión tratamiento	1	7,1 %

## Conclusiones

La consulta multidisciplinaria de enfermedad inflamatoria intestinal - reumatología representa una vía de acceso rápida para pacientes con patología inflamatoria potencialmente grave, permitiendo la detección precoz de patología articular inflamatoria, evitando las demoras de las listas de espera, e indicando el inicio consensuado de un tratamiento de forma precoz. Además, el inicio precoz de tratamiento permite mejorar el pronóstico, disminuyendo la incapacidad funcional de los pacientes a largo plazo.

En aquellos pacientes con enfermedad establecida es posible realizar cambios terapéuticos o ajustes de tratamiento de forma consensuada. Es necesario emplear los tratamientos disponibles en común para ambas entidades (Infliximab, Adalimumab o Golimumab en el caso de pacientes con CU) y evitar aquellos contraindicados o ineficaces como pueden ser los AINEs u otros agentes biológicos no indicados en la EII. Las terapias biológicas y en concreto los anti-TNF son la alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedad moderada-grave.

La fibromialgia es común entre los pacientes con EII y no debe confundirse con enfermedad inflamatoria articular.

Por último, destacar que estas consultas permiten una mejor optimización de los recursos disponibles, evitando exploraciones innecesarias o derivaciones incorrectas a otros servicios. Igualmente, permiten optimizar los recursos económicos relacionados con

el uso de tratamientos, favoreciendo el tratamiento combinado en aquellos pacientes en que sea posible, lo cual permite una mayor supervivencia del agente biológico y un menor número de acontecimientos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *W J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
- Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:73-8.
- Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, et al; Spanish Society of Rheumatology. [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin*. 2011;7:357-79.
- Miao XP, Li JS, Ouyang Q, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD007744.
- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239-54.
- Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the Management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2007;13:1424-9
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25-31.
- Generini S, Giacomelli R, Fulminis A, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1664-9
- Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Management of Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:387891.
- Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:822-30.
- Van der Heijde D. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: does it reflect outcome? Does it reflect treatment? *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60 Suppl 3:iii47-50.
- Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:607-20.
- Mease PJ. Improving the routine management of rheumatoid arthritis: the value of tight control. *J Rheumatol*. 2010;37:1570-8.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: PIODERMA GANGRENOSO.

Álvaro León-Mateos, Raquel Pardavila Riveiro, Javier Concheiro Cao, Iria Montero Pérez, Iosu Antón Badiola\*

Servicio de Dermatología.

\*Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital POVISA. Vigo.

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Hasta un 40% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden presentar manifestaciones extraintestinales<sup>1</sup>. Entre los órganos más frecuentemente afectados se encuentra la piel y mucosas, que llegan a presentar alteraciones hasta en un 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y un 11% de los que padecen colitis ulcerosa (CU)<sup>2,3</sup>.

Las manifestaciones cutáneas asociadas a la EII se clasifican en 5 grupos<sup>1,4,5</sup> (Tabla 1):

Tabla 1. Enfermedades cutáneas asociadas a EII.

<b>Enfermedades específicas</b>	
Enfermedad Crohn contigua/continua periorificial y periestomal Enfermedad Crohn metastásica	
<b>Enfermedades reactivas</b>	
Pioderma gangrenoso Eritema nodoso Pioestomatitis vegetante Síndrome de Sweet Síndrome dermatitis-artritis asociada a enfermedad intestinal Aftas y úlceras orales Síndrome de abscesos asépticos	
<b>Manifestaciones cutáneas asociadas a EII</b>	
Psoriasis Vitiligo Vasculitis (vasculitis de pequeño vaso y C-PAN) Epidermolisis ampollosa adquirida Acrodermatitis enteropática	
<b>Manifestaciones cutáneas secundarias a malnutrición o malabsorción</b>	
Acrodermatitis enteropática Diátesis hemorrágica por déficit de vit. K Frinoderma (por déficit vit. A) Alopecia, queilitis angular, glositis y alteraciones ungueales por ferropenia Dermatitis seborreica por déficit de vit. E	
<b>Manifestaciones cutáneas secundarias a tratamientos sistémicos</b>	
Rash/prurito/dermatitis Urticaria/angioedema/anafilaxia Eritema multiforme/NET/Sd. Stevens-Johnson Celulitis/foliculitis/infecciones fúngicas y vírica Úlceras orales/glositis/hiperplasia gingival Neoplasias cutáneas no melanoma Alopecia/hirsutismo/hipertricosis Alteración pigmentación cutánea y ungueal	Vasculitis Eritema nodoso Sd Lupus-like Fotosensibilidad Psoriasis Acné Alteraciones ungueales

- Lesiones cutáneas específicas, con la misma histología que la enfermedad intestinal subyacente.
  - Lesiones cutáneas reactivas, que presentan un mecanismo histopatológico común con la EII.
  - Cuadros cutáneos asociados a EII.
  - Manifestaciones cutáneas secundarias a malnutrición y malabsorción.
  - Manifestaciones cutáneas en relación con las terapias usadas en la EII. En la tabla 1 se recogen los efectos secundarios más frecuentes relacionados con los siguientes terapias empleadas en la EII: mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, corticoides sistémicos, infliximab, adalimumab, ciprofloxacino, metronidazol y tacrólimus.
- En la tabla 1 se enumeran los diferentes cuadros cutáneos asociados a EII.

### PIODERMA GANGRENOSO

El pioderma gangrenoso (PG) es el segundo tipo de manifestación cutánea más frecuente en EII, tras el eritema nodoso, presentándose hasta un 20% asociada a colitis ulcerosa y en un 2% de los casos de enfermedad de Crohn. Es más frecuente en mujeres y en la franja de entre los 20 y 50 años de edad<sup>4</sup>.

### ETIOPATOGENIA

El PG se trata de una rara dermatosis neutrofílica encuadrada dentro del espectro de las manifestaciones cutáneas reactivas. Aunque se desconocen multitud de aspectos sobre la etiopatogenia y fisiopatología de esta enfermedad, desde un punto de vista puramente patogénico se podría considerar un prototipo de enfermedad autoinflamatoria cutánea cuya fisiopatología se discute de manera global dentro del modelo de las dermatosis neutrofílicas.

Diversos estudios histológicos han evidenciado que el lugar del reclutamiento de neutrófilos se produce

en el lecho de la herida, en donde se observa una sobreexpresión de IL-8, mientras en el borde, los linfocitos T y los macrófagos facilitan la formación de la úlcera mediante el incremento de IL-17 a expensas de los linfocitos Th17<sup>4</sup>.

## CLÍNICA

Aunque el aspecto característico de esta entidad consiste en una única pústula, vesículo-pústula, nódulo o pápula eritematoviolácea inicial que progresa rápidamente a una úlcera dolorosa, profunda, de bordes violáceos mal definidos y fondo necrótico (Figura 1), se pueden diferenciar 4 subtipos dentro de la variante típica (ulcerativo, pustuloso, ampolloso, vegetante) además de la forma periestomal<sup>5,6</sup> (Figura 2).



\* Figura 1. Aspecto clínico característico del PG



\* Figura 2. PG periestomal

En el **subtipo clásico** (ulcerativo) las úlceras,

típicamente, pueden ser únicas o múltiples, unilaterales o bilaterales, de tamaño variable (desde pocos cm a afectar a toda la extremidad) y es posible ver ocasionalmente episodios de mejoría o resolución espontánea. Con frecuencia puede asociar clínica sistémica como fiebre, malestar general, artralgias o mialgias.

En la **forma pustulosa** se suelen observar múltiples pústulas dolorosas asociadas a artralgias, fiebre y un halo eritematoso peripustular. En la **variedad ampollosa**, en donde también se observa un eritema perivesicular, estas ampollas rápidamente evolucionan a úlceras superficiales o poco profundas, dolorosas. Por el contrario, en la **forma vegetante** este eritema suele estar ausente y de forma progresiva, la úlcera inicial se transforma en una lesión exofítica.

La forma periestomal presenta una incidencia de hasta el 0,7% de los estomas sin importar su localización, frente a las formas típicas que preferentemente se manifiestan en extremidades inferiores.

Cabe destacar que de forma excepcional se han descrito formas de PG inducido por fármacos, lo cual obliga a descartar esta posibilidad si se ha introducido recientemente algún tratamiento<sup>7</sup>.

La variante típica del PG se asocia en un 60% a enfermedades sistémicas (reumatológicas, hematológicas o neoplasias), y hasta en un 20% aparece en pacientes con EII. La variante pustulosa también se puede presentar con cierta frecuencia en pacientes con EII, mientras que la forma ampollosa y la vegetante son muy infrecuentes. Por su parte la forma periestomal se asocia hasta en un 90 % de los casos a enfermedad sistémica.

En los casos de PG en pacientes con EII generalmente el PG tiende aparecer después de manifestarse la afectación intestinal y su evolución suele correlacionarse con los brotes de la misma. De forma menos frecuente, el PG puede preceder a la EII o incluso aparecer en pacientes con EII quiescente<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La clínica, histología y pruebas de laboratorio son inespecíficas en el PG, por lo que para llegar a su diagnóstico es necesario excluir otras posibilidades.

En general la mayoría de autores aceptan los siguientes criterios diagnósticos<sup>8</sup>:

Criterios mayores (debe cumplir ambos):

- Aparición súbita de una lesión dolorosa que se ajusta a los criterios morfológicos.
- Exclusión otras causas de ulcera cutánea.

Criterios menores (debe cumplir dos de ellos):

- Historia sugestiva de patergia o hallazgos clínicos de cicatriz cribiforme.
- Enfermedad sistémica asociada con PG.
- Hallazgos histológicos compatibles.
- Disminución rápida del dolor y la inflamación al iniciar la corticoterapia sistémica.

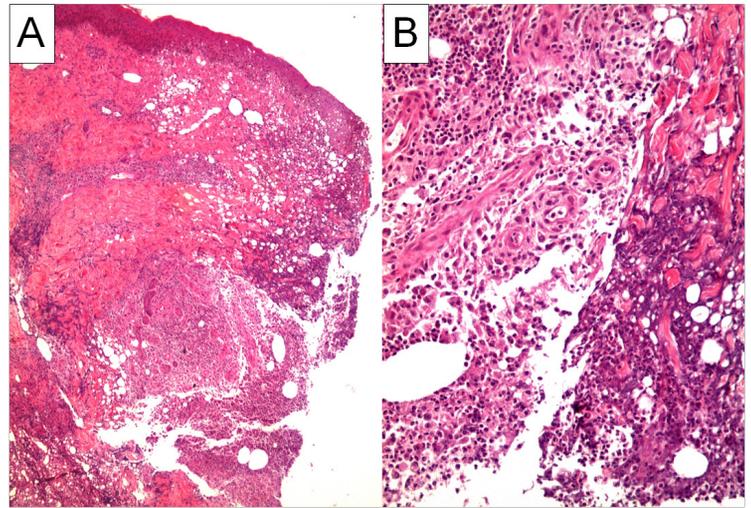
### Estudio histopatológico

Se recomienda realizar una incisión en cuña del borde de la lesión, que incluya una porción de piel normal y atraviese el borde hacia la zona de inflamación activa, llegando verticalmente hasta la grasa subcutánea<sup>8</sup>. El estudio histológico se realiza fundamentalmente mediante tinción con hematoxilina y eosina.

La histopatología es inespecífica y depende del tipo clínico de PG, momento evolutivo y el sitio de la biopsia respecto del proceso inflamatorio.

En la forma clásica se objetiva una zona central de necrosis supurativa, generalmente con ulceración, mientras que en la periferia pueden observarse linfocitos que infiltran las paredes vasculares, con depósito de fibrina intramural e intravascular indicativo de daño vascular (vasculitis linfocítica)<sup>9,10</sup>. En ocasiones también pueden observarse datos de vasculitis leucocitoclástica en el centro del absceso (Figura 3).

En el PG ampollosa se observa una ampolla subepidérmica o intraepidérmica mal definida, con necrosis epidérmica y notorio edema en la dermis superior, con predominio de neutrófilos.



\* Figura 3. Histopatología de PG en pierna de paciente con CU. A) Necrosis dermoepidérmica e inflamación (25x.H-E). B) Detalle del borde derecho de la imagen anterior, con necrosis e infiltrado neutrofilico con leucocitoclasia (100x. H-E)”

La variante pustulosa revela una densa infiltración neutrófila dérmica (a menudo, centrada alrededor de un folículo), con edema subepidérmico e infiltración de la epidermis por neutrófilos y agregados subcorneales. El PG vegetante presenta una hiperplasia pseudoepiteliomatosa, formación de fístulas y granulomas en empalizada, en el contexto de abscesos neutrófilos dérmicos focales.

### Estudios de laboratorio

Podemos encontrar alteraciones inespecíficas como leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación o de los niveles de proteína C reactiva<sup>11</sup>.

Los estudios complementarios son importantes en el diagnóstico diferencial y para detectar la presencia de enfermedades asociadas. Salvo que el paciente presente antecedentes o datos clínicos que aconsejen algunos otros estudios adicionales, de forma general, se aconsejan las siguientes pruebas diagnósticas:

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria para evaluar la presencia de desórdenes hematológicos.
- Estudio metabólico para evaluar disfunción renal o hepática o anomalías de la glucosa antes de

comenzar tratamientos inmunosupresores.

- Título de anticuerpos antinucleares para evaluar la presencia de colagenopatías subyacentes.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos para descartar una vasculitis granulomatosa.
- Factor reumatoide como evaluación de crioglobulinemia y artritis reumatoide.
- Electroforesis de proteínas séricas ya que el 10% de los pacientes presenta gammapatía monoclonal.
- Estudios de hipercoagulabilidad que descartarían otras patologías como la crioglobulinemia o el síndrome antifosfolípido.
- Serologías antes de comenzar terapia inmunosupresora.
- Radiografía de tórax para valorar afectación extra cutánea y previa a tratamiento inmunosupresor.
- Colonoscopia para valorar enfermedad inflamatoria intestinal asociada.

## Diagnóstico diferencial

Según la localización, momento evolutivo y variante de PG ante el que nos encontremos se nos plantean diferentes posibilidades a descartar, como muestra la tabla 2<sup>12</sup>.

Tabla 2. Principales cuadros a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del PG.

ENFERMEDAD INICIAL (Pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos o placas)
-Infección: -Foliculitis, forúnculos, antrax (bacteriana, vírica, fúngica) -Celulitis (bacteriana, micobacteriana o fúngica) -Reacción a picaduras de artrópodos -Linfoma (cutáneos de células B y T) -Paniculitis (inflamatoria, infecciosa, neoplásica, metabólica) -Erdemna
ENFERMEDAD AVANZADA (Úlceras y lesiones vegetantes)
<b>Infecciones</b> -Infecciones bacterianas: botriomicosis, gangrena estreptocócica, ecthyma gangrenoso, goma lúctica -Infecciones fúngicas: lesiones asociadas con micosis profundas como la blastomicosis, cromomicosis, coccidiomicosis o paracoccidiomicosis -Infecciones por micobacterias típicas y atípicas
<b>Desórdenes vasculares</b> -Vasculitis: poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, vasculitis granulomatosa, conectivopatías, enfermedad de Behçet -Úlceras relacionadas con: -Insuficiencia venosa -Patología arterial -Hemoglobinopatías -Émbolos no sépticos -Trombosis por hipercoagulopatías
<b>Tumoral</b> -Cáncer cutáneo no melanoma: carcinoma basocelular o espinocelular -Linfomas cutáneos de células B o T
<b>Otros</b> -Picadura de araña reclusa parda -Necrobiosis lipoidica con ulceración -Blastomicosis semejando pyoderma -Pénfigo vegetante -Úlceras facticias -Úlceras inducidas por Hidroxiurea

TR/

En la actualidad no existen guías de tratamiento estandarizadas para el manejo del pioderma gangrenoso y en general los pacientes son tratados con una combinación de tratamientos tópicos y/o sistémicos encaminados a suprimir el proceso inflamatorio, así como medidas para el cuidado de las úlceras<sup>14</sup>.

## Manejo de la herida

Debe realizarse una limpieza cuidadosa con suero salino estéril o con un antiséptico suave y posteriormente colocar un vendaje que promueva un ambiente húmedo y no se adhiera a la base de la úlcera<sup>14</sup>. Debe evitarse la aplicación de sustancias cáusticas como nitrato de plata debido al fenómeno de patergia<sup>15</sup> y la piel periulceral debe ser protegida usando una crema barrera o ungüento como una pasta de óxido de zinc o vaselina<sup>14</sup>. Si existen signos de infección ésta debe tratarse con antibióticos adecuados<sup>15</sup>. El oxígeno hiperbárico también ha sido descrito como beneficioso en algunos pacientes con pioderma gangrenoso<sup>16,17</sup>.

## Tratamientos tópicos

Pueden ser suficientes en pacientes con pioderma gangrenoso leve (pocas úlceras o variedad vegetante). Los más usados son los corticoides de alta potencia como el propionato de clobetasol 1-2 veces al día<sup>18,19</sup> y los inhibidores de la calcineurina (sobre todo el el tacrolimus tópico del 0.03% al 0.3%)<sup>20</sup> y el pimecrolimus al 1%<sup>21</sup>, o incluso la ciclosporina tópica<sup>22</sup>. El uso intralesional de ciclosporina<sup>23</sup> o corticoides intralesionales<sup>24</sup> debe realizarse con precaución debido al fenómeno de patergia.

La mejoría de los tratamientos tópicos debe esperarse tras 2-3 semanas y en caso de fracaso deberá valorar instaurarse tratamiento sistémico.

## Tratamientos sistémicos

Son utilizados en caso de enfermedad extensa o que progresa rápidamente:

- **Glucocorticoides:** suelen ser la primera línea de tratamiento en estos casos. Se pueden usar dosis altas de prednisona o prednisolona por vía oral que a menudo inducen una respuesta rápida<sup>15</sup>. En enfermedad muy agresiva o dolorosa pueden usarse como terapia inicial pulsos intravenosos (1 gr diario de metilprednisolona durante 1-5 días). Aunque la respuesta es rápida la curación completa puede tardar de semanas a meses con lo que una vez que se logra detener la progresión del PG éstos deben empezar a descenderse, pudiendo introducir para ello un agente ahorrador de corticoides<sup>14</sup>.

- **Ciclosporina:** es usada como alternativa en pacientes que no toleran los corticoides y como adyuvante o alternativa en pacientes con respuesta inadecuada a los mismos<sup>18</sup>.

- **Tratamientos biológicos:** se ha visto que los agentes bloqueadores del TNF-alfa pueden ser eficaces en caso de Pioderma gangrenoso. El más utilizado es el infliximab<sup>25,26</sup> que parece ser especialmente útil en aquellos casos asociados a enfermedad de Crohn<sup>27</sup>. También se han descrito casos de mejoría con adalimumab<sup>28</sup> y etanercept<sup>29</sup>.

- **Dapsona y minociclina:** Pueden ser usadas previo al tratamiento con terapias inmunosupresoras<sup>30</sup>.

- **Otros tratamientos:** colchicina, clofacimina, talidomida, micofenolato mofetil, metotrexato, azatioprina, clorambucil, cromoglicato sódico, nicotina, peróxido de benzoilo, ácido 5-aminosalicílico, mostaza nitrogenada, factor de crecimiento de plaquetas, melfalán, mercaptopurina, metronidazol, yoduro potásico, sulfasalazina, aféresis de leucocitos y plasmaféresis<sup>14</sup>.

## Cirugía

Puede considerarse en casos seleccionados como aquellos en los que la acumulación de tejido necrótico presente riesgo de infección o donde tejidos vitales como tendones o ligamentos están expuestos en el lecho de la úlcera<sup>14,18</sup>. Idealmente solo debería emplearse en pacientes con enfermedad estable o remisión parcial<sup>5</sup>.

En caso de PG periestomal la recolocación del estoma en otras localizaciones produce recurrencia del PG en la nueva localización en casi todos los pacientes por lo que actualmente no está indicada<sup>6</sup>. Se ha descrito una alta tasa de curación del PG tras el cierre del estoma, así como una importante mejoría tras la extirpación del reservorio rectal en casos de colectomía con reservorio ileoanal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Jan;20(1):213-27.
2. Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1981 Dec;5(6):689-95.
3. Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, et al. Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Sep;22(9):1033-43.
4. Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol* 2016 Apr;7(Suppl 1):S44-54.
5. Pellicer Z, Santiago JM, Rodríguez A, et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology* 2012; 25:21-36.
6. Turrión-Merino L, Hermosa-Zarza E, Miguel L, et al. A Case Series of 4 Patients With Peristomal Pyoderma Gangrenosum: Review of Risk Factors and Treatment Response. *Actas Dermosifiliogr* 2016 Apr;107(3):e13-e17.
7. Zippi M, Pica R, De Nitto D, et al. Biological therapy for dermatological manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases* 2013 May 16;1(2):74-8.
8. Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43:790.
9. Weedon D. The vasculopathic reaction pattern. In: *Weedon's Skin Pathology*, 3er ed, Elsevier Limited, 2010. P.195.
10. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003; 30(2): 97-107.
11. Wong WW, Machado GR, Hill ME. Pyoderma gangrenosum, the great pretender and a challenging diagnosis. *J Cutan Med Surg* 2011; 15:322.
12. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347:1412.
13. Moschella SL, Davis MD. Neutrophilic dermatosises. In: *Dermatology*, 2nd ed, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds), Mosby Elsevier, Spain 2008.
14. Courtney Schadt . Pyoderma Gangrenosum: Treatment and Prognosis. In *UptoDate* Apr 04, 2016. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
15. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:191.
16. Thomas CY Jr, Crouch JA, Guastello J. Hyperbaric oxygen therapy

- for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1974;110:445.
17. Mazokopakis EE, Kofteridis DP, Pateromieliaki AT, et al. Improvement of ulcerative pyoderma gangrenosum with hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol Ther* 2011;24:134.
  18. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273.
  19. Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, et al. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol* 2011;147:101.
  20. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, et al. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2001; 12:13.
  21. Bellini V, Simonetti S, Lisi P. Successful treatment of severe pyoderma gangrenosum with pimecrolimus cream 1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:113.
  22. Theissen U, Luger TA, Schwart T. Successful topical administration of cyclosporin A in pyoderma gangraenosum. *Hautarzt* 1996; 47:132.
  23. Mrowietz U, Christophers E. Clearing of pyoderma gangrenosum by intralesional cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1991;125:499.
  24. Jennings JL. Pyoderma gangrenosum: successful treatment with intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:575.
  25. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55:505.
  26. Mooij JE, van Rappard DC, Mekkes JR. Six patients with pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab. *Int J Dermatol* 2013; 52:1418.
  27. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1821.
  28. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005; 152:1059.
  29. Charles CA, Leon A, Banta MR, et al. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol* 2007;46:1095.
  30. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, et al. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165:1244.





E I G G A

**Depósito Legal:** C 1740-2011

**ISSN:** 1888-2897

**NÚMERO:** 10



# INFLAMATORIA

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

# AGENDA

## Manuel Barreiro de Acosta

Unidad EII- CHUS

### Publicaciones EIGA en revistas internacionales en 2016

Zabala W, Cruz R, Barreiro-de Acosta M, Chaparro M, Panes J, Echarri A, Esteve M, Carpio D, Andreu M, García-Planella E, Domenech E, Carracedo A, Gisbert JP, Barros F; EIGA & ENEIDA investigators. "Exome-Wide pharmacogenomic analysis of response to thiopurines in inflammatory bowel disease patients" Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine 2015  
Interesante estudio multicéntrico en colaboración con la Fundación Gallega de Genómica y ENEIDA

Abstracts a congresos nacionales e internacionales

-M. Puga, M. Barreiro-de Acosta, E. Castro Ortiz, J. Martínez Cadilla, D. Carpio. Eficacia y seguridad de dipropionato de beclometasona en la colitis microscópica: estudio piloto BECLOMIC. Resultados a corto plazo.

Semana de las Enfermedades Digestivas

-A. Echarri, R. Ferreiro, R. Fraga, J. Cid, M. Barreiro de Acosta, S. Pereira, J. Pineda, D. Carpio, S. Soto, E. Castro, J. Gallego, B. Gonzalez, A. Carmona AntiTNF serum level and clinical, radiological or endoscopic response in luminal and perianal Crohn's Disease. Results of the OPTIMIZA study. 11 Congress of ECCO.Amsterdam 16-19 march 2016

### Actividades EIGA 2016:

#### Concurso de Casos Clínicos en colitis ulcerosa EIGA



Actividades EIGA 2016:

Concurso de Casos Clínicos en colitis ulcerosa EIGA

El 26 de mayo tuvo lugar el concurso de casos clínicos en colitis ulcerosa para médicos residentes organizada por EIGA y moderada por el Dr Aurelio Lorenzo.

Se seleccionaron 7 casos para exponer en la final y los dos galardonados fueron:

-1º Iria Bastón del CHUS con el caso de Nefritis intersticial en colitis ulcerosa que requiere trasplante renal. Inscripción congreso internacional.

-2º Nerea Quintáns de Vigo (CHUVI) con - Efecto adverso poco frecuente del tratamiento con mesalazina en la colitis ulcerosa. Inscripción congreso Nacional.



## PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- XXVII Reunión Nacional de GETECCU 7-8 Octubre 2016
- VII JORNADAS de ACTUALIZACIÓN en EICI Vigo, 11-12 de noviembre de 2016
- XXIV Curso “Miguel Angel Gassull” Badalona, 1-2 de diciembre de 2016
- XIV Encuentro Médico – Quirúrgico EII, Madrid 10 de febrero de 2017
- 12th Congress ECCO 2017 Barcelona, 15-18 de febrero 2017.

## WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- [www.eiga.es](http://www.eiga.es)
- [www.geteccu.org](http://www.geteccu.org)
- [www.ecco-ibd.org](http://www.ecco-ibd.org)
- [www.accuesp.com](http://www.accuesp.com)
- [www.ccfa.org](http://www.ccfa.org)

## REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- Inflammatory Bowel Disease ([www.ibdjournal.com](http://www.ibdjournal.com))
- Journal of Crohn's and Colitis ([www.ecco-jccjournal.org](http://www.ecco-jccjournal.org))
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día (<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedad-inflamatoria-intestinal-al-dia-220>)