

## ¿RESPONDEN LAS MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES A LOS ANTI-TNF?

### Dr. Daniel Ceballos Santos

Coordinador Unidad Inflamatoria Intestinal  
Tutor MIR - Servicio de Aparato Digestivo  
Comité de Ética de Investigación Clínica  
Hospital Universitario de Gran Canaria "Dr. Negrin"

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) son inflamaciones crónicas del tubo digestivo que con frecuencia pueden afectar a otros órganos distintos del tracto gastrointestinal. Parece que en individuos genéticamente predispuestos, la exposición a un antígeno ambiental, como los de las bacterias de la microflora intestinal, puede conducir a una pérdida de tolerancia y a una inflamación descontrolada que provoca la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Dado que la carga genética es igual en todas las células, una posible explicación a la aparición de manifestaciones extraintestinales (MEI) antes del debut de la EII es la exposición a ciertos antígenos "gatillo" en otros lugares también inmunológicamente sensibles pero diferentes del tubo digestivo.

La etiopatogenia de estas MEI permanece poco clara: algunas parecen estar mediadas por mecanismos inflamatorios y se suelen presentar de forma paralela a la actividad inflamatoria intestinal y otras manifestaciones presentan un curso clínico independiente, con probable patogenia autoinmune. Por último, otras dependen de trastornos nutricionales o metabólicos, o de eventuales efectos secundarios de los tratamientos. Para las primeras, las asociadas con la actividad inflamatoria digestiva, el principal objetivo terapéutico es el intestino y no el órgano extraintestinal afectado. Una terapia intensa y precoz puede minimizar complicaciones y secuelas graves, pero en la mayoría de los casos el tratamiento es empírico y basado en escasos ensayos controlados<sup>1</sup>.

En torno a un tercio de los pacientes con EII, desde un 20% a un 40%<sup>2</sup>, desarrollan MEI en alguno de los órganos "diana" más usualmente afectados. No obstante, es difícil establecer con exactitud las prevalencias debido a que gran parte de los datos publicados corresponden a centros de referencia y no a cohortes prospectivas poblacionales. Esta afectación inflamatoria se considera una manifestación primaria de la enfermedad; pero si se consideraran además las manifestaciones secundarias a fármacos o a la afectación global de la EII, la práctica totalidad de los pacientes padecerían algún tipo de afectación extraintestinal<sup>3</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII presentan MEI en el momento del debut de la enfermedad intestinal. En otros estudios poblacionales en los que se excluyó de forma deliberada las artralgias sin demostración de artritis debido a la complejidad de su diagnóstico, la prevalencia de las MEI descendió al 6.2% de los pacientes con EII<sup>4</sup>.

Ciertas características fenotípicas permiten estratificar diferentes subgrupos de pacientes con distintos riesgos de desarrollar MEI en articulaciones, piel, orofaringe, ojos, hígado, etcétera, y que en algunos casos pueden coexistir en el mismo individuo. Dependiendo de la serie de pacientes estudiada, las MEI parecen más frecuentes en EC, y tanto más frecuentes cuanto más tiempo de evolución tiene la enfermedad, desde un 22% al diagnóstico hasta un 40% después de 10 años<sup>5</sup>. En una serie de 480 pacientes seguidos desde el diagnóstico, una única MEI ocurrió en 80 pacientes, y hasta 89 presentaron múltiples MEI afectando diversos órganos. En torno al 25% de los

pacientes padecen más de una MEI. La clínica es muy heterogénea en su gravedad, desde trastornos leves a manifestaciones graves e incluso más invalidantes que la propia enfermedad intestinal.

**Figura 1.** Listado de manifestaciones extra-intestinales por órganos afectados en la enfermedad inflamatoria intestinal (en negrita las desarrolladas en el texto).

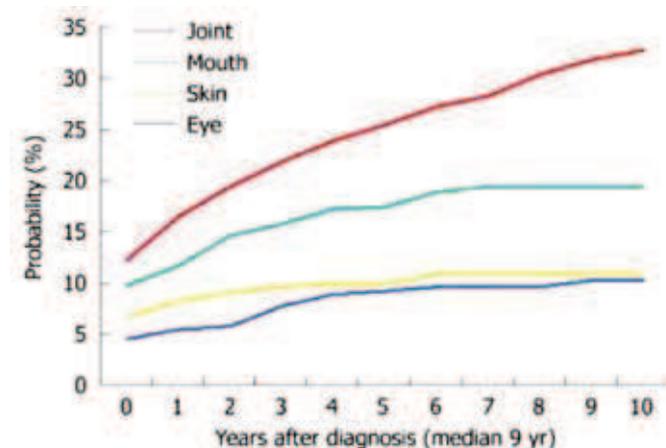
Sistema musculoesquelético	<b>Artritis periférica tipo I y tipo II.</b>
	<b>Artritis axial, espondiloartropatía, sacroileítis.</b>
	Osteoporosis.
Piel y mucosas	Lesiones reactivas: <b>eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras aftosas</b> , síndrome de Sweet, vasculitis necrotizante, Crohn metastásico.
	Lesiones específicas: fisuras, fístulas.
	Lesiones por malnutrición: acrodermatitis enteropática (Zn), escorbuto (vitamina C), púrpura (vitaminas C y K), glositis (vitamina B), alopecia, uña frágil.
	Enfermedades asociadas: vitiligo, psoriasis, amiloidosis.
Hígado-Páncreas-Vía biliar	<b>Colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma.</b>
	Inflamación asociada: hepatitis crónica autoinmune, síndromes overlap, pericolangitis, esteatohepatitis, fibrosis portal, cirrosis, trombosis portal, granulomatosis, amiloidosis.
	Pancreatitis.
	Trastornos metabólicos: hígado graso, colelitiasis.
Ojo	<b>Epiescleritis, escleritis, uveítis.</b>
Endocrinología y metabolismo	Retraso del crecimiento, hipogonadismo, osteomalacia.
Hematología	Anemia, hiperhomocisteinemia.
Riñón y vías urinarias	<b>Nefrolitiasis</b> , amiloidosis.
Pulmón	<b>Bronquiolitis</b> , broquiectasias, bronquitis crónica.

Las entidades incluidas en el concepto MEI (Figura 1) son las articulares (artritis periféricas y axiales), cutáneas (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), orofaríngeas (estomatitis aftosa), hepatobiliares (colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, colelitiasis), oculares (epiescleritis, escleritis y uveítis), urológicas (nefrolitiasis) y pulmonares (bronquiectasias). Algunas de estas MEI presentan un curso paralelo al de la EII (artritis periférica tipo I, eritema nodoso

y epiescleritis), mientras otras presentan una evolución independiente (colangitis esclerosante primaria, uveítis, pioderma gangrenoso).

Los pacientes afectados por una MEI no solo presentan más riesgo de una recidiva posterior de dicha manifestación, sino también de presentar otras en distintos órganos, dado que dos o más MEI aparecen más frecuentemente en el mismo paciente con EII respecto a lo esperado en la población general. En la misma serie de 480 pacientes citada previamente, la probabilidad acumulada a los 10 años de seguimiento de presentar una segunda MEI alcanzó el 70%. Por otro lado, algunas MEI tienden a aparecer en estadios precoces de la enfermedad intestinal, especialmente las cutáneas, mientras otras aparecen en estadios más avanzados (Figura 2).

**Figura 2.** Evolución de la probabilidad de aparición de las manifestaciones extra-intestinales más frecuentes (articulares, orofaríngeas, cutáneas y oculares) por tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal.



Fuente: Veloso FT. World J Gastroenterol. 2011 Jun 14;17(22):2702-7

Puede haber características de la EII que predigan la aparición de MEI. En lo que respecta a la clasificación fenotípica de Montreal para la EII, los pacientes con EC se clasificarán en función de la edad al diagnóstico, la localización, el comportamiento clínico y la presencia de enfermedad perianal. Los pacientes con CU son clínicamente más homogéneos que los pacientes con EC, siendo las variables principales la extensión y la gravedad de la actividad de la enfermedad. La afectación colónica

en la EC se asocia a una mayor probabilidad de aparición de MEI. En lo que respecta a la CU, las MEI parecen relacionarse más con la actividad que con la extensión de la enfermedad intestinal.

Por otro lado, la aparición de una MEI puede predecir el curso evolutivo de la enfermedad intestinal. Modelos de Markov han estimado un significativo peor curso clínico intestinal a aquellos pacientes que asocian alguna MEI.

### MANIFESTACIONES ARTICULARES

El dolor articular y muscular afecta a entre el 9 y el 53% de los pacientes con EII, siendo las artropatías inflamatorias las MEI más frecuentes, con una prevalencia de hasta el 35% del total de pacientes con EII, especialmente en EC. La afectación de las articulaciones periféricas es la más frecuente, afectando a entre el 5% y el 20% de los pacientes con EII en lo que se ha denominado en llamar artropatías seronegativas, concepto que también incluye a la artritis psoriásica. El diagnóstico diferencial incluye la afectación periarticular, la muscular, la osteoporosis y la fibromialgia. La artritis también puede afectar a la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, además de a las articulaciones periféricas, o bien a una combinación de lugares diferentes. La patogenia parece basarse en una respuesta inmune mediada por linfocitos T naïve del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) del intestino activados por antígenos bacterianos y que recirculan estimulados hacia las articulaciones provocando artritis<sup>6</sup>. Aunque no se han detectado bacterias viables en las articulaciones afectadas, sí se han observado lipopolisacáridos bacterianos en leucocitos de sangre periférica y el líquido sinovial. De hecho, en algunas series, todos los pacientes con una artropatía seronegativa como la artritis psoriásica asociada a lesiones cutáneas y asintomáticos desde el punto de vista digestivo presentaban lesiones microscópicas en el colon (incluido el 40% de pacientes con ausencia de lesiones macroscópicas en la colonoscopia), especialmente en el colon izquierdo<sup>7</sup>. Este hecho viene a sugerir una profunda vinculación entre piel, articulaciones e intestino.

La clínica típica de afectación articular consiste en dolor, aumento de temperatura local, hinchazón y disminución de movilidad. Se distingue de la artrosis y otros trastornos no inflamatorios en la presencia de rigidez matutina que mejora con el movimiento articular. El diagnóstico se basa en signos clínicos de sinovitis o entesitis, aunque existen formas leves y asintomáticas detectables mediante gammagrafía, por lo que la prevalencia de esta MEI puede ser superior a la publicada. La sinovitis clínica tiende a ser paralela a la EII, pero en la mayoría de los casos la afectación articular sigue y no precede a los síntomas digestivos. La recidiva es muy habitual, coincidiendo con recidivas de la EII, siendo más común en pacientes con colitis extensas respecto a aquellos con afectación aislada de intestino delgado. La artritis periférica aparece frecuentemente, siendo más habitual en EC (20%) que en CU (11%). La afectación suele ser mono o pauciarticular, asimétrica, transitoria y migratoria, generalmente de corta duración y sin secuela morfológica, radiológica o funcional, además de seronegativa.

Se distingue la artritis periférica tipo I y la tipo II. La tipo I afecta a menos de 5 articulaciones; aparece en el 3.6% de CU y en el 6% de EC, con brotes de artritis de semanas de duración autolimitados que suele afectar articulaciones grandes y de carga, como tobillo y rodilla, y que se asocian intensamente con la actividad de la EII y con otras MEI. La tipo II es poliarticular, independiente de la actividad y gravedad de la EII y de otras MEI (salvo uveítis), con brotes de artritis que pueden durar meses o años, generalmente en las articulaciones metacarpofalángicas, y menos probablemente en rodilla, tobillo, hombro, interfalángicas y metatarsfalángicas.

El objetivo terapéutico principal es el control de la EII de base. Además se suele emplear tratamiento sintomático con paracetamol, sulfasalazina (pero no mesalazina), e incluso antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la enzima COX-2 (COXib) o esteroides. En este sentido, los AINE y COXib se han usado con precaución debido a la discutida tendencia a empeorar los síntomas de

EII y su capacidad primaria ya conocida de generar daño intestinal. La mayoría de los pacientes con EII con artritis periférica refieren mejoría de los síntomas articulares con el tratamiento anti-TNF $\alpha$  a las dosis empleadas en artritis reumatoide, con desaparición de la artritis hasta en el 70% de los pacientes en el seguimiento a 1 año<sup>8</sup>.

La artritis axial, en la que destaca la espondilitis anquilosante (EA), se asocia con la EII en el 1% a 26% de los casos, con una media del 5% y más frecuente en varones, con un curso independiente de la actividad inflamatoria intestinal y de la presencia de otras artropatías periféricas. De hecho, el debut de la EA no se relaciona con el debut de la EII, y suele precederle. Tampoco hay relación entre la intensidad de la afectación intestinal y la artritis axial, hasta el punto de que puede aparecer en pacientes con CU años después de someterse a colectomía, quizá como consecuencia de la actividad de linfocitos “memoria” activados en un ambiente intestinal pro-inflamatorio previo a la cirugía. Existe una intensa relación con el antígeno HLA-B27 dado que la práctica totalidad de los pacientes afectados por EII y con dicho antígeno padecen también EA. La clínica típica es dolor lumbar junto con rigidez, especialmente matutina, que mejora con el movimiento y el paso de las horas.

Otra entidad de afectación axial es la sacroileítis, una forma frustrada de espondilitis anquilosante enteropática, una afectación articular debida a la terapia de la EII o incluso una categoría propia de MEI articular. Está ampliamente infradiagnosticada, pues hasta el 24% de pacientes con EII asintomáticos desde el punto de vista articular padecen sacroileítis en los estudios con resonancia magnética<sup>9</sup>, con una mayor frecuencia aunque no significativa de artritis periférica y eritema nodoso. En el 60% de casos la afectación es unilateral.

También en esta MEI articular ha demostrado utilidad el tratamiento anti-TNF $\alpha$ , al igual que en la espondilitis asociada a artritis reumatoide, desde el punto de vista clínico, biológico y radiológico. Ya en el estudio pivotal ACCENT I se demostró que la terapia

de mantenimiento con infliximab era superior en la resolución de la artritis y las artralgiás<sup>10</sup>. En un ensayo abierto en pacientes con EC y artropatía axial, infliximab mejoró el 61% de las artralgiás y el 46% de los pacientes quedaron libres de síntomas<sup>11</sup>. En otra serie de 22 casos de EC con diversas MEI y tratados con infliximab, el 63% de los pacientes con EC y espondilitis refirieron mejora en la escala visual analógica de dolor, rigidez matutina y número de articulaciones dolorosas tan pronto como en la segunda semana de terapia<sup>12</sup>.

Otros anti-TNF $\alpha$  como etanercept han demostrado mejoría sobre los síntomas articulares aunque sin efecto significativo sobre los digestivos. En lo que respecta a pacientes con CU, la proctocolectomía puede mejorar la afectación articular periférica pero no la axial. De forma análoga, la resección colónica en EC no mejora ninguna de las afectaciones articulares.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Existe un amplio abanico de MEI dermatológicas que pueden afectar hasta al 34% de pacientes con EII<sup>13</sup>, incluyendo eritema nodoso (EN), pioderma gangrenoso (PG), vitíligo, psoriasis, amiloidosis, síndrome de Sweet (dermatitis aguda inflamatoria), vasculitis necrotizante y EC metastásica. En algunos pacientes pueden presentarse diferentes MEI cutáneas a lo largo del curso evolutivo. Algunas de estas MEI son lesiones cutáneas específicas, otras son reactivas, otras son secundarias a déficits nutricionales o al propio tratamiento de la EII y por último existe una miscelánea de enfermedades con entidad propia asociadas desde el punto de vista epidemiológico, genético y etiopatogénico a la EII, como la psoriasis<sup>14</sup>, comorbilidad asociada a la EII sobre la que existe amplia evidencia de la utilidad de los anti-TNF $\alpha$ .

El EN es la más frecuente de las erupciones reactivas, afectando hasta el 15% de los pacientes con EII, aunque otros datos sitúan la prevalencia en el 8% para EC y el 3% para CU. Consiste en una paniculitis de la grasa subcutánea que forma nódulos blandos

de 1 a 5 cm. de diámetro, frecuentemente en la región pretibial. Usualmente son más palpables que visibles, aunque también la piel circundante puede estar eritematosa. Clínicamente el EN aparece junto con los síntomas de la EII, frecuentemente en pacientes con afectación colónica, pacientes con manifestaciones articulares periféricas y mujeres por debajo de los 20 años de edad, lo que ha sugerido la modulación del proceso inflamatorio mediada por estrógenos sobre las citoquinas del tejido adiposo, particularmente en adolescentes y pacientes jóvenes<sup>15</sup>.

Suele responder al tratamiento con esteroides empleado para el control de la EII. Sólo en casos refractarios se puede emplear yoduro potásico, colchicina, hidroxiclороquina y talidomida. También se ha descrito la utilidad del infliximab en casos recidivantes (20%) o rebeldes a terapias convencionales.

La otra MEI cutánea más frecuente es el PG, que afecta hasta el 2% de los pacientes con EII, especialmente aquellos con mayor gravedad de la afectación intestinal y con afectación colónica. En un reciente estudio la prevalencia de PG era del 2.5% en pacientes con CU y del 1.7% en pacientes con EC, sin diferencias entre sexos. Recurre con una frecuencia del 28%. Consiste en un trastorno dermatológico caracterizado por la presencia de nódulos y pústulas que rápidamente crecen y se ulceran, dejando cicatrices visibles tras la curación, aparentemente debido a un trastorno en la inmunidad celular y la función de los neutrófilos. Las lesiones típicas suelen aparecer, aunque no en exclusiva, en las superficies extensoras de las extremidades inferiores y en las zonas cercanas a un estoma quirúrgico, siendo el tamaño variable desde centímetros hasta abarcar todo un miembro. El diagnóstico diferencial debe descartar otras dermatosis pustulosas, pues no existe un test específico, aunque el fenómeno de la patergia es muy típico al igual que en la enfermedad de Behçet, desarrollándose PG después de un trauma tan intenso como una herida quirúrgica o tan leve como una venopunción.

Tiene un curso evolutivo independiente de la EII,

aunque en ocasiones coincide la exacerbación cutánea con la enfermedad intestinal de base. El tratamiento puede requerir terapia agresiva local y sistémica, con esteroides intralesionales además de sistémicos a dosis plenas. En ocasiones se precisan distintos inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus oral y tópico, mofetil micofenolato y granulocitoaféresis.

Infliximab ha demostrado ser útil a diferentes dosis y esquemas de posología en series de casos<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup> y casos aislados<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup> para la curación del PG asociado a EC, tan rápidamente como desde las primeras 12 horas<sup>26</sup> hasta una semana tras la infusión inicial, con curación completa que se puede alcanzar en 1 semana o en hasta 32 semanas<sup>27</sup>. Aunque se encuentra en la primera línea terapéutica en este momento, algunos casos tienen mejorías solo parciales y temporales y precisan de terapia de mantenimiento con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .

## MANIFESTACIONES OROFARÍNGEAS

La estomatitis aftosa es la lesión oral más frecuente en la EII, afectando al 10% de los pacientes. Las aftas son úlceras de fibrina, planas y redondeadas, rodeadas por un rodete eritematoso, similares a las causadas por el virus del herpes simple tipo 1 o a las úlceras orales idiopáticas. Suelen aparecer súbitamente en la mucosa bucal y en los labios coincidiendo con la actividad de la EII, y simultáneamente con otras MEI, de forma análoga a lo que ocurre en la enfermedad de Behçet, en la que las aftas orales suelen ser la primera manifestación. Aunque las biopsias no suelen ser necesarias en el diagnóstico, pueden aparecer granulomas no necrosantes como los presentes en las biopsias intestinales de EC.

La estomatitis aftosa suele responder al tratamiento de la EII junto con anestésicos tópicos como xilocaína viscosa y antibióticos tópicos. En ocasiones es rebelde y precisa de la aplicación tópica de esteroides y tacrolimus, o de talidomida oral, de forma análoga a su uso en aftas por VIH. También el infliximab se ha usado en pacientes con EC

complicada con grandes úlceras orales con buena y rápida respuesta.

## MANIFESTACIONES OCULARES

Los pacientes con EII refieren síntomas oculares, en particular “ojo seco” con una odds ratio 5 veces superior a la población general, aunque sólo el 5% desarrolla un síndrome de Sjögren. Los auto-anticuerpos frente al tejido de las glándulas lacrimales parecen ser la base patogénica de este proceso<sup>28</sup>.

No obstante, al margen de síntomas sin patología específica diagnosticada, existen MEI oftalmológicas que aparecen en el 5% a 10% de los pacientes con EII, siendo más frecuentes en pacientes con colitis o ileocolitis. La etiopatogenia parece basarse en una compleja reacción inmune de hipersensibilidad de tipo tardía a antígenos colónicos o bien a anticuerpos citotóxicos<sup>29</sup>. Suelen ocurrir asociadas a otras MEI no oculares, en particular el EN y la artritis periférica. La más frecuente es la conjuntivitis común, que no es propiamente una manifestación asociada a EII, pero que puede remedar semiológicamente a las verdaderas MEI: la epiescleritis, la escleritis y la uveítis.

La epiescleritis es una inflamación de la vascularizada epiesclera, la capa de tejido que se encuentra directamente bajo la conjuntiva. Suele acompañar a la actividad intestinal y se autolimita con el control de la misma. Clínicamente se caracteriza por enrojecimiento de uno o ambos ojos, irritación y quemazón, sin pérdida de visión. El manejo se concentra en tratar la EII de base, aunque se puede asociar frío local o esteroides tópicos para alivio sintomático. Existen descritos casos de episcleritis refractaria asociada a EC tratados con infliximab.

La escleritis es un trastorno más grave que puede comprometer la visión. Clínicamente se comporta de forma similar a la epiescleritis, aunque con una coloración ocular más violácea debido a la congestión de los vasos en todo el espesor de la pared ocular (esclera, epiesclera y conjuntiva).

Precisa de tratamiento más intenso con esteroides sistémicos o inmunosupresores, además del control de la EII. La recurrencia es frecuente pero el control de la EII subyacente mejora el pronóstico.

La uveítis es la más grave de las tres y puede provocar una morbilidad significativa. Afecta a la capa vascular del ojo, distinguiéndose la afectación de la cámara anterior (iris y cuerpo ciliar) y la posterior (vítreo, coroides y retina). Suele aparecer de manera independiente a la actividad inflamatoria intestinal, y asociarse a MEI musculoesqueléticas y dermatológicas. Se debe sospechar ante un síndrome de ojo rojo asociado a otra MEI y se debe buscar la enfermedad de base asociada (articular o intestinal) si no hubiera debutado ya con anterioridad. Puede preceder a la aparición de la enfermedad de base en semanas, años o incluso décadas, con una media de en torno a 4 años<sup>30</sup>. Es más común en mujeres con una proporción de 4:1 y frecuentemente HLA-B27 negativa y de inicio tórpido y curso clínico persistente, a diferencia de la uveítis asociada a enfermedades articulares. Otra diferencia de la uveítis asociada a EII respecto a la asociada a enfermedad articular es la frecuencia de la bilateralidad (53% vs 7%) y su frecuente afectación de la cámara posterior ocular de forma aislada o asociada a la afectación de la cámara anterior (59% vs 17%). Clínicamente se presenta con enrojecimiento pericorneal, dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y cefalea, siendo obligatoria una exploración oftalmológica con lámpara de hendidura que demostraría la opacidad corneal.

El tratamiento incluye esteroides tópicos y sistémicos precoces para evitar una pérdida visual definitiva, y ocasionalmente inmunosupresores. Los ciclopléjicos pueden disminuir el espasmo y el dolor. El infliximab ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes con uveítis y espondiloartropatía asociadas<sup>31</sup>. En una serie de 23 pacientes con tratamiento de inducción con 3-5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, el 78% de los pacientes tenía control clínico de la uveítis en semana 10 en términos de agudeza visual, inflamación intraocular, disminución de tratamientos concomitantes (esteroides,

inmunosupresores) y mejoría de signos angiográficos con fluoresceína<sup>32</sup>. Sólo el 30% de los pacientes por intención de tratar consiguió mantener la remisión ocular al año de seguimiento, especialmente por retiradas del fármaco como consecuencia de efectos adversos oculares y sistémicos atribuibles. En una continuación de este estudio<sup>33</sup> con una cohorte mayor y con la misma pauta posológica de infliximab, se confirmaron los buenos resultados en semana 10 con un 77% de control de la uveítis, aunque con un resultado por intención de tratar a 1 y 2 años del 46% y 28% respectivamente, siendo las pérdidas atribuidas a fracaso de la terapia y efectos adversos como síndrome lupus-like, hipertransaminasemia y neoplasias.

#### MANIFESTACIONES HEPATO-PANCREATO-BILIARES

Las MEI que afectan al hígado, páncreas y vía biliar incluyen la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colelitiasis, la trombosis de la vena porta, y la hepatotoxicidad y la pancreatitis por fármacos. La CEP es la enfermedad hepatobiliar inmunomediada más comúnmente asociada a la EII. Es un trastorno colestásico crónico y progresivo de etiología incierta que se caracteriza por inflamación, fibrosis, estenosis y destrucción de las vías biliares. La prevalencia de la CEP varía del 2.5% al 7.5% de los pacientes con EII<sup>34</sup>, de hasta el 5% de los pacientes con CU y de hasta el 3.5% de los pacientes con EC. Sin embargo, hasta el 75% de los pacientes con CEP presentan CU de forma asociada y otro 5-10% se asocia con EC. Es más frecuente en varones en una proporción de 2:1 y ni su debut ni su progresión tienen relación con la actividad de la EII. Se ha sugerido que la patogenia de la CEP pueda basarse en la activación de las células de Kupffer por traslocación bacteriana o absorción de endotoxinas bacterianas hacia la circulación portal procedentes de un intestino inflamado y permeable. No obstante, otra hipótesis alternativa incluye mimetismo molecular entre epítomos similares de la  $\beta$ -tubulina humana (un antígeno para el anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo) y la proteína FtsZ presente en un amplio abanico de bacterias intestinales, lo que conduciría a una respuesta inmunológica anormal<sup>35</sup>.

Los pacientes con la asociación EII y CEP suelen presentar una enfermedad extensa aunque de leve intensidad, con un significativo aumento del riesgo de displasia colónica y carcinoma colorrectal, junto con un aumento del riesgo de colangiocarcinoma del 15%. El colangiocarcinoma es de difícil diagnóstico por su similitud con la CEP sin malignidad.

El diagnóstico se suele hacer en fases subclínicas, con test de función hepática anormales (fosfatasa alcalina elevada aunque con transaminasas normales), realizados de rutina en pacientes asintomáticos. Los auto-anticuerpos suelen colaborar en el diagnóstico, siendo positivos en el 33% los anti-nucleares y hasta en el 80% los anti-citoplasma de neutrófilo. Los síntomas, más tardíos, incluyen astenia, prurito, dolor en hipocondrio derecho, fiebre, ictericia y pérdida ponderal. La colangiografía mediante resonancia magnética (CPRM) es la prueba de elección para el diagnóstico de imagen mostrando una vía biliar irregular y con múltiples estenosis y aspecto de “cuentas de rosario”. De esta manera se evita la morbilidad del diagnóstico con colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) por el riesgo de colangitis en una vía biliar inadecuadamente drenada, y relegando a la biopsia hepática, que mostraría la fibrosis biliar característica.

El tratamiento de la CEP se inicia con el control de síntomas como el prurito y la esterotorrea con resinas como la resincolestiramina. El tratamiento de la CEP incluye también el ácido ursodesoxicólico a altas dosis ( $\approx 20$  mg/Kg/día), aunque con discutida evidencia en la prevención de la progresión de la enfermedad y en la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. El tratamiento endoscópico se recomienda en casos de ictericia progresiva y colangitis bacterianas de repetición asociadas a la presencia de una estenosis local dominante, aunque no ha demostrado mejorar la supervivencia. Finalmente, el trasplante ortotópico hepático es el último recurso terapéutico para la CEP avanzada con cirrosis o prurito intratable, con una supervivencia postrasplante a los 5 años del 80% aproximadamente. Infliximab se ha ensayado en un

ensayo doble-ciego frente a placebo que hubo de interrumpirse por la ausencia de beneficio en los síntomas, colestasis o histología<sup>36</sup>.

La pancreatitis suele aparecer en el contexto de la EII como efecto secundario de los fármacos empleados, aunque también se ha descrito una mayor incidencia de pancreatitis autoinmune respecto a la población general, junto con la participación etiopatogénica de la colelitiasis. El diagnóstico y el tratamiento son comunes a la pancreatitis en individuos sin EII, añadiendo además la retirada del fármaco potencialmente causante, entre los que destacan los inmunosupresores tiopurínicos mediante un mecanismo desconocido pero en el que parecen participar auto-anticuerpos pancreáticos<sup>37</sup>. También los aminosalicilatos se han asociado con pancreatitis, aunque en este caso el efecto secundario suele aparecer en las primeras semanas de uso. El pronóstico de la pancreatitis asociada a fármacos en la EII es mejor que el de la pancreatitis aguda en la población general.

La pancreatitis secundaria a fármacos como los inmunosupresores tiopurínicos y los aminosalicilatos, junto a la afectación por EC del duodeno y la granulomatosis pancreática no se deben considerar estrictamente una MEI.

Por último, la colelitiasis es una entidad común especialmente en EII con afectación de íleon terminal por la interrupción de la circulación entero-hepática de sales biliares, con un incremento en la incidencia de litiasis biliar de hasta un 34% respecto a la población general.

### **MANIFESTACIONES UROLÓGICAS**

La principal MEI urológica es la nefrolitiasis, con una incidencia del 8 al 19% frente al 0,1% de la población general. El riesgo es mayor en EC respecto a CU, especialmente en aquellos pacientes con resecciones quirúrgicas extensas.

La composición habitual de las litiasis es el oxalato cálcico, relacionado con una mayor absorción de

oxalato en pacientes con EC debido a la malabsorción de sales biliares y de grasas que en condiciones normales provocan el bloqueo de su absorción intestinal, además de una mayor absorción pasiva del propio oxalato a través de la mucosa intestinal desnuda. En condiciones normales, gran parte del oxalato de la dieta se une al calcio en el intestino y no se absorbe. En presencia de malabsorción de grasas, el calcio se une a las mismas, minimizando el efecto de bloqueo sobre el oxalato.

También se pueden formar litiasis de urato como resultado de la pérdida de líquidos y bicarbonato por la diarrea, que conduce a una orina concentrada y ácida que provoca la precipitación del ácido úrico incluso en ausencia de hiperuricemia.

El tratamiento general de la nefrolitiasis incluye la rehidratación, el control sintomático del cólico nefrítico con analgésicos, y la alcalinización de la orina con citrato potásico (litiasis de uratos) o citrato magnésico-potásico (litiasis de oxalatos). En casos necesarios, puede emplearse la litotricia para la resolución de las litiasis.

### **MANIFESTACIONES PULMONARES**

La afectación pulmonar más asociada a la EII es la atribuible a efectos secundarios de la sulfasalazina y la mesalazina, aunque la incidencia es baja. Se han descrito la bronquitis crónica, la estenosis subglótica, las bronquiectasias, la bronquiolitis obliterante, la neumonía eosinofílica, neumonía criptogénica, neumonitis intersticial y granulomatosis de Langerhans<sup>39</sup>. Los trastornos subclínicos de la función pulmonar son comunes en los pacientes con EII. Estas MEI pueden ocurrir incluso en ausencia de tabaquismo y sin actividad inflamatoria intestinal, pero la gravedad del trastorno pulmonar es mayor en los períodos de actividad de la EII.

Se han descrito alteraciones pulmonares funcionales en el 40% de los pacientes con EII, siendo la más frecuente la reducción en la transferencia gaseosa desde el 20% (EC) hasta el 31% (CU) respecto a los valores normales, y una elevación del ratio

volumen residual/capacidad pulmonar total<sup>40</sup>. Un incremento en la actividad de la EII se ha asociado con las anomalías de la función pulmonar sugiriendo un vínculo en la patogenia quizá relacionado con la ontogenia común del árbol bronquial y el tubo digestivo<sup>41</sup> y con la activación por el tejido linfoide asociado a mucosas del intestino de moléculas de adhesión que dirigirían a los leucocitos tanto al pulmón como al intestino. La presencia de linfocitosis alveolar ocurre incluso en pacientes asintomáticos, pero en situaciones de actividad de la EII el trastorno pulmonar parece empeorar dado que el cociente de linfocitos CD4+/CD8+ en el esputo es significativamente mayor en pacientes con EII activa respecto a EII quiescente.

Las bronquiectasias, dilataciones irreversibles de los bronquiolos de tamaño medio, son la MEI pulmonar más común, frecuentemente asociadas a artritis reumatoide y lupus. En EII se suelen asociar más frecuentemente con CU. La clínica típica consiste en tos, secreción mucosa abundante y disnea. El diagnóstico se apoya en hallazgos exploratorios y radiológicos, con radiología simple o tomografía axial computerizada de alta resolución de tórax donde se aprecia el típico aumento del diámetro interno bronquial respecto a la arteria acompañante (signo del anillo de sello) o la presencia de vías aéreas en la periferia más extrema del pulmón.

En lo que respecta al tratamiento, no hay evidencias con ensayos clínicos, aunque el objetivo actual es la mejora de la broncodilatación y el aclaramiento mucociliar, antibióticos para la prevención de la sobreinfección, movilización de secreciones, mucolíticos y solo excepcionalmente resección quirúrgica en enfermedad localizada y refractaria.

## CONCLUSIONES

Un elemento de importancia capital consiste en explicar el porqué de la asociación de trastornos clínicamente tan distintos y patogénicamente tan cercanos como la EII y las MEI asociadas. El incremento de la permeabilidad intestinal se ha sugerido como el elemento iniciador en los

trastornos articulares y cutáneos, además de los propios del tubo digestivo, tesis apoyada por la presencia de cambios microscópicos en la superficie colónica en pacientes asintomáticos pero con enfermedades articulares y cutáneas activas.

Los linfocitos T juegan un papel clave en las enfermedades descritas. Podemos considerar al intestino como un órgano linfoide único vinculado a otras superficies mucosas como la pulmonar o la genitourinaria. El paso de antígenos a través del epitelio intestinal conduce a la estimulación de linfocitos B y T, y su diseminación hacia otros tejidos vinculados al sistema MALT, lo que mejora la defensa contra nuevas exposiciones a dicho antígeno en cualquier superficie mucosa.

Aunque la piel tiene un menor contacto antigénico debido a la queratina, el tejido linfoide asociado a la piel (SALT) tiene una intensa analogía funcional con el MALT. Por otro lado, la superficie sinovial presenta tejido linfático ectópico durante los periodos de artritis consistente en agregados linfoides con centros germinales activos. Además, la microvascularización de la úvea y de la superficie sinovial también es muy similar.

**Figura 3.** Listado de estudios con manifestaciones extra-intestinales junto a enfermedad inflamatoria intestinal tratadas con anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$ . IFX: infliximab, ADA: adalimumab, SC: serie de casos, CC: caso clínico, EA: ensayo clínico abierto, EC: ensayo clínico controlado. *NOTA: se han calculado los porcentajes de eficacia por "intención de tratar" cuando los datos han estado disponibles en la referencia publicada.*

Extraintestinal periférica	Tipo de estudio	Anti-TNF $\alpha$	n	Eficacia	Referencia
Artritis periférica	EC	IFX 3 y 5 mg/Kg	24	70% (12 meses) 58% (18 meses)	Generini 2004
	EA	ADA 160-80mg	945	8.7% (basal) 2.1% (20 semanas)	Löfberg 2012

Espandilitis	EA	IFX 5 mg/Kg	59	61% (12 semanas)	Herfarth 2002
	EA	ADA 160-80mg	945	1.7% (basal) 1.6% (20 semanas)	Löfberg 2012
	SC	IFX 5mg/Kg	11	63% (2 semanas)	Kaufman 2005
	CC	IFX 5 mg/Kg	1	100% (6 meses)	Rednic 2006
Sacroileitis	EA	ADA 160-80mg	945	3.6% (basal) 1.9% (20 semanas)	Löfberg 2012
Eritema nodoso	EA	ADA 160-80mg	945	2.4% (basal) 0.4% (20 semanas)	Löfberg 2012
Pioderma gangrenoso	EC	IFX 5 mg/Kg	30	69% mejoría (6 semanas) 31% remisión (6 semanas)	Brooklyn 2006
	EA	ADA 160-80mg	945	0.4% (basal) 0.2% (20 semanas)	Löfberg 2012
	SC	IFX 5 mg/Kg	2	50% (1 semana) 100% (1 mes)	Tan 2001
	SC	IFX	8	62% (1 mes) 37% (4 meses)	Ljung 2002
	SC	IFX	3	66%	Mimouni 2003
	SC	IFX	13	100%	Regueiro 2003
	SC	IFX 5 mg/Kg	4	100% (4 semanas)	Sapienza 2004
	SC	IFX 5 mg/Kg	4	100% (2 semanas) 75% (seguimiento)	Kaufman 2005
	CC	IFX 5 mg/Kg	1	100% (11 semanas)	Grange 2002
	CC	IFX 5 mg/Kg	1	100% (11 semanas)	Triantafillidis 2002
	CC	IFX 5 mg/Kg	1	100% (1 mes)	Zacagna 2003
	CC	IFX 5 mg/Kg	1	100% (5 semanas)	Ferkolj 2006
CC	IFX	1	100% (32 semanas)	Hewit 2007	
Estomatitis aftosa	CC	ADA 80-40 mg	1	100% (2 meses)	Zold 2009
	EA	ADA 160-80mg	945	5.2% (basal) 2.1% (20 semanas)	Löfberg 2012

Uveítis	SC	IFX 5 mg/Kg	3	100% (2 semanas)	Kaufman 2005
	EA	ADA 160-80mg	945	0.3% (basal) 0.3% (20 semanas)	Löfberg 2012
	SC	IFX 3 y 5 mg/Kg	23	78% (10 semanas) 30% (1 año)	Suhler 2005
	SC	IFX 3 y 5 mg/Kg	32	77% (10 semanas) 46% (1 año) 28% (2 años)	Suhler 2009
	CC	IFX	1	100%	Fries 2002
Episcleritis	CC	IFX	1	100%	Finkelstein 2002

Estas analogías podrían explicar los hallazgos multifocales afectando distintos órganos y la aparición de enfermedades asociadas, pero además, también explicaría la respuesta a tratamientos comunes como esteroides, inmunosupresores y en particular los anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$ <sup>42</sup> (Figura 3) debido a la modulación del tráfico de linfocitos, las citoquinas producidas y la unión a ligandos celulares específicos en los respectivos órganos efectores. Existen algunos ensayos clínicos, series de casos y abundantes casos aislados reportados en la literatura con éxito en el control de las MEI con infliximab, junto a otros datos de adalimumab procedentes de casos clínicos<sup>43</sup> y de una gran cohorte incluida en un ensayo abierto multicéntrico<sup>44</sup> en la que el 51% de los pacientes con MEI en la inclusión estaban libres de síntomas en semana 20<sup>45</sup>. Estos datos permiten afirmar la utilidad de ambos fármacos en el control de numerosas MEI<sup>46</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management." Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. *Ann Med* March 2010, Vol. 42, No. 2, Pages 97-114.
2. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease." Levine JS, Burakoff R. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):235-41.
3. "How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD?" Isaacs KL. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S198-9. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1438-47.
4. "The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study." Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116-22.
5. "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome?" Veloso FT. *World J Gastroenterol*. 2011 Jun 14;17(22):2702-7.
6. "Therapy insight: how the gut talks to the joints-inflammatory bowel disease and the spondyloarthropathies." Meier C, Plevy S. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:667-74.
7. "Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms." Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A et al. *J Rheumatol* 2000 May;27(5):1241-6.
8. "Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations." Generini S, Giacomelli R, Fedi R et al. *Ann Rheum Dis*. 2004 December; 63(12): 1664-1669.
9. "Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study." Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):445-9.
10. "Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Response to infliximab (Remicade) in the ACCENT I trial through 30 weeks." Hanauer SB, Lichtenstein GR, Mayer L, et al. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: A26.
11. "Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease." Herfarth H, Obermeier F, Andus T, et al. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2688-90.
12. "The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease." Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D et al. *Rheumatol Int* 2005;25:406-10.
13. "Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease." Yüksel I, Başar O, Ataseven H et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):546-50.
14. "Connections between psoriasis and Crohn's disease." Najarian DJ, Gottlieb AB. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun;48(6):805-21.
15. "Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease." Freeman HJ. *Can J Gastroenterol*. 2005 Oct;19(10):603-6.
16. "Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial." Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A et al. *Gut* 2006;55:505-509
17. "Pyoderma gangrenosum associated with Crohn disease: Effect of TNF-alpha blockade with infliximab." Ljung T, Staun M, Grove O et al. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1108-10.
18. "Infliximab for peristomal pyoderma gangrenosum." Mimouni D, Anhalt GJ, Kouba DJ et al. *Br J Dermatol* 2003;148:813-6.
19. "Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease." Regueiro M, Valentine J, Plevy S et al. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1821-6.
20. "Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease." Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. *Dig Dis Sci* 2004;49:1454-7.
21. "Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease." Ferkolj I, Hocevar A, Golouh R et al. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006;15:173-7.
22. "Use of infliximab in pyoderma gangrenosum." Hewit D, Tait C. *Australas J Dermatol* 2007;48:95-8.
23. "Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab." Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM. *Dermatology* 2002;205(3):278-80.
24. "Favorable response to infliximab treatment in a patient with active Crohn disease and pyoderma gangrenosum." Triantafillidis JK, Cheracakis P, Sklavaina M et al. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:863-5.
25. "Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease." Zaccagna A, Bertone A, Puiatti P et al. *Eur J Dermatol* 2003;13:258-60.
26. "Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  monoclonal antibody." Tan MH, Gordon M, Lebwohl O et al. *Arch Dermatol*. 2001 Jul;137(7):930-3.
27. "Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease." Trost LB, McDonnell JK. *Postgrad Med J*. 2005 Sep;81(959):580-5.
28. "Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease." Cury DB, Moss AC. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug;16(8):1393-6.
29. "Ocular manifestations of inflammatory bowel disease" Mintz R, Feller ER, Bahr RL et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Mar;10(2):135-9.

30. "Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis." Lyons JL, Rosenbaum JT. *Arch Ophthalmol*. 1997 Jan;115(1):61-4.
31. "Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab." Fries W, Giofre MR, Catanoso M et al. *Am J Gastroenterol* 2002;97:499-500.
32. "A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes." Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS et al. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):903-12.
33. "Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial." Suhler EB, Smith JR, Giles TR et al. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun;127(6):819-22.
34. "Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease." Lichtenstein DR. *Curr Gastroenterol Rep* (2011) 13:495–505.
35. "Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease." Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. *J Dig Dis*. 2011 Aug;12(4):245-56.
36. "A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis." Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. *J Clin Gastroenterol*. 2008 May-Jun;42(5):522-6.
37. "Are pancreatic autoantibodies associated with azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease?" Weersma RK, Batstra MR, Kleibeuker JH et al. *JOP* 2008 May 8;9(3):283-9.
38. "Genitourinary complications of inflammatory bowel disease." Banner MP. *Radiol Clin North Am*. 1987 Jan;25(1):199-209.
39. "Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: Case presentations and review." Basseri B, Enayati P, Marchevsky A et al. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):390-7.
40. "Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission." Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K et al. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):377-81.
41. "The lung in inflammatory bowel disease." Camus P, Colby TV. *Eur Respir J*. 2000 Jan;15(1):5-10.
42. "Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease." Sadowski DC, Bernstein CN, Bitton A. *Can J Gastroenterol*. 2009 March; 23(3): 185–202.
43. "Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: Two birds with one stone." Zold E, Nagy A, Devenyi K et al. *World J Gastroenterol*. 2009 May 14;15(18):2293-5.
44. "Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE." Löfberg R, Louis EV, Reinisch W et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):1-9.
45. "Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab." Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:163-72
46. "Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease." Barrie A, Regueiro M. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Nov;13(11):1424-9.