
Manifestaciones extraintestinales y complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal

PID_00262568

Dra. Esther Garcia-Planella

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas



Dra. Esther García-Planella

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona en 1992. Médico adjunto del Servicio de Patología Digestiva del Hospital de Sant Pau de Barcelona desde el año 2006. Responsable de la Unidad de enfermedad inflamatoria intestinal. Es autora de más de 85 publicaciones en revistas indexadas.

Índice

Introducción.....	5
Objetivos.....	7
1. Artropatías y artritis.....	9
1.1. Clasificación	9
1.2. Historia natural y patogenia	10
1.3. Clínica y diagnóstico	11
1.4. Tratamiento	13
1.4.1. Fisioterapia	14
1.4.2. Antiinflamatorios no esteroides	14
1.4.3. Inmunomoduladores	15
1.4.4. Fármacos antiTNF	15
1.4.5. Otros fármacos biológicos	16
2. Manifestaciones cutáneas.....	17
2.1. Eritema nodoso	17
2.1.1. Historia natural y patogenia	18
2.1.2. Tratamiento	18
2.2. Piodermia gangrenosa	18
2.2.1. Clínica y diagnóstico	18
2.2.2. Historia natural y patogenia	19
2.2.3. Tratamiento	20
2.3. Síndrome de Sweet	20
2.3.1. Clínica	20
2.3.2. Historia natural y patogenia	21
2.3.3. Tratamiento	21
3. Manifestaciones oculares.....	22
3.1. Clínica	22
3.2. Historia natural y patogenia	24
3.3. Tratamiento	24
4. Complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal....	25
4.1. Alteraciones de la densidad mineral ósea	25
4.1.1. Historia natural y patogenia	26
4.1.2. Tratamiento	26
4.2. Anemia	27
4.2.1. Diagnóstico	27
4.2.2. Anemia por déficit de hierro	28
4.2.3. Anemia por trastorno crónico	30

4.2.4. Anemia por déficit de vitamina B12 y folatos	31
4.3. Fenómenos tromboembólicos	31
5. Manifestaciones hepáticas.....	33
5.1. Colangitis esclerosante primaria	33
5.1.1. Historia natural y patogenia	34
5.1.2. Tratamiento	35
5.1.3. Seguimiento	36
6. Otras manifestaciones extraintestinales.....	38
Abreviaturas.....	39
Bibliografía.....	40

Introducción

Las manifestaciones extraintestinales son consecuencia del proceso autoinflamatorio localizado en un tejido diferente del tracto gastrointestinal. Pueden afectar hasta al 50 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Revisaremos las más prevalentes, si bien todo órgano es susceptible de su afectación. En algunos casos, el diagnóstico es sencillo pero en otros llega a ser un auténtico reto. La irrupción de los tratamientos biológicos ha modificado la estrategia del tratamiento. En el tratamiento y seguimiento de algunas de estas manifestaciones, es fundamental el abordaje conjunto con otros especialistas. En cambio, las complicaciones son consecuencia de la alteración de la función intestinal o del proceso inflamatorio sistémico o del tratamiento (tabla 1).

Tabla 1. Tipos de manifestaciones extraintestinales y complicaciones

Área afectada	EII / complicación
Manifestaciones musculoesqueléticas	Artropatía periférica Espondiloartropatía axial
Complicaciones musculoesqueléticas	Artropatía inducida por fármacos (esteroides, inmunomoduladores, antiTNF)
Manifestaciones mucocutáneas	Eritema nodoso Piodermia gangrenosa Síndrome de Sweet Estomatitis aftosa o piostomatitis vegetante
Complicaciones mucocutáneas	Acné, atrofia cutánea, alopecia inducida por esteroides Lesiones cutáneas inducidas por fármacos / reacción punto inyección Acrodermatitis enteropática Glositis
Manifestaciones oculares	Escleritis y episcleritis Uveítis
Complicaciones oculares	Ceguera nocturna; queratopatía Glaucoma y cataratas inducidas por esteroides
Manifestaciones hepatopancreatobiliares	Colangitis esclerosante primaria

Hasta un 50 % de los pacientes con EII presentarán, como mínimo, una manifestación extraintestinal (MEI), que se puede presentar antes del diagnóstico de la EII. Las MEI pueden afectar a cualquier órgano y clásicamente se clasificaban según presentaran un curso clínico dependiente o independiente de la actividad intestinal (tabla 2). Así, la mayoría de estas tienen un curso paralelo a la actividad de la enfermedad, a excepción de la espondilitis anquilosante (EA) y la uveítis, y con un curso incierto la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la piodermia gangrenosa (PG). Todas estas tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes y algunas, como la CEP o una complicación de la EII como por ejemplo el tromboembolismo venoso (TEV), pueden

ser potencialmente mortales. La probabilidad de desarrollar una MEI aumenta con la duración de la enfermedad y en los pacientes que ya la han presentado previamente. Son más frecuentes en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU) y, en especial, en la EC de colon. Algunas MEI, como por ejemplo la iritis o uveítis, son más frecuentes en las mujeres, mientras que la CEP y la IA son más frecuentes en los hombres.

Tabla 2. Manifestaciones extraintestinales y relación con la actividad de la EII

Tipo	Independiente actividad	Dependiente actividad
Eritema nodoso	No	Sí
Piodermia gangrenosa	Sí	Sí
Sd. Sweet	No	Sí
Episcleritis	No	Sí
Uveítis anterior	Sí	Sí
Espondilitis	Sí	No
Sacroileítis	Sí	No
Artritis periférica	Sí	Sí

Este módulo se basa en la primera guía de consenso de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) del 2015 sobre manifestaciones extraintestinales, y que se puede consultar en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>; el documento de «Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de pacientes con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal», que se puede consultar en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.09.002>; y en el European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases, del 2015, que se puede consultar en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>.

Objetivos

Los objetivos que el estudiante deberá alcanzar con el estudio de este material son los siguientes:

1. Conocimiento de la patogenia de las manifestaciones extraintestinales.
2. Herramientas diagnósticas y diagnóstico diferencial de las manifestaciones extraintestinales.
3. Manejo terapéutico de las manifestaciones extraintestinales.
4. Pronóstico de las manifestaciones extraintestinales.
5. Conocimiento de las complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal.
6. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal.

1. Artropatías y artritis

1.1. Clasificación

Las artropatías asociadas a la EII pertenecen al grupo de las espondiloartropatías (EAp), cuya clasificación ha variado mucho en los últimos años. Además, el desarrollo de la resonancia magnética (RM) ha permitido un diagnóstico precoz de la afectación sacroilíaca. Así, la clasificación actual de las EAp incluye diferentes entidades como la espondilitis anquilosante (EA), la espondiloartropatía axial no radiográfica, la artritis psoriásica, la artritis asociada a la EII, otras artritis enteropáticas, la artritis reactiva, la EAp indiferenciada y, además, enfermedades sin afectación articular como la uveítis asociada al HLA-B27 y la insuficiencia aórtica con alteraciones de la conducción. Se han desarrollado diferentes criterios de clasificación de las EAp, pero no disponemos en la actualidad de criterios validados por el diagnóstico de la EAp asociada a la EII, por lo cual se acostumbra a utilizar los criterios de las sociedades reumatológicas (tabla 3 y 4).

Tabla 3. Criterios del Assessment of Spondyloarthritis Study Group (ASAS)

A. Criterios clínicos	A. Criterios necesarios (al menos uno de los siguientes)
1. Lumbalgia de características inflamatorias 2. Artritis periférica (sinovitis activa pasada o actual) 3. Entesitis 4. Dactilitis 5. Buena respuesta a AINE 6. Historia familiar (primer o segundo grado) de espondilitis anquilosante, psoriasis, uveítis, artritis reactiva o EII 7. Uveítis anterior (pasada o actual) 8. Psoriasis 9. EII 10. HLA-B27 positivo 11. PCR elevada (con ausencia de otras causas y coincidiendo con dolor lumbar)	1. Artritis 2. Dactilitis 3. Entesitis
B. Pruebas de imagen	B. Criterios mayores
1. Sacroileítis establecida con RM o inflamación aguda de las articulaciones sacroilíacas en RM	1. Infección previa 2. Sacroilitis (Rx o RM) 3. Uveítis 4. Psoriasis 5. EII 6. EII
C. Predisposición genética	C. Criterios menores

1. HLA-B27 positivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artritis 2. Entesitis 3. Dactilitis 4. Dolor lumbar inflamatorio 5. Historia familiar de espondiloartritis
---------------------	---

Tabla 4. Criterios del European Spondyloarthopathy Study Group (ESSG)

A. Criterios mayores, al menos uno de los siguientes

1. Dolor lumbar de características inflamatorias
2. Sinovitis; asimétrica o de predominio en extremidades inferiores

B. Criterios menores, al menos uno de los siguientes

1. Historia familiar de espondiloartritis, psoriasis o EII
2. Psoriasis
3. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis
5. Dolor alternante en glúteos
6. Entesopatía
7. Sacroileítis radiológica

Desde un punto de vista práctico, se dividen en axiales y periféricas, dependiendo de los síntomas predominantes, aunque en un mismo paciente pueden coexistir las dos e, incluso, asociar otros como la entesitis, la dactilitis o una manifestación extraintestinal de otro órgano, sobre todo la uveítis (tabla 5).

Pacientes con dolor lumbar > 3 meses de evolución y edad de inicio < 45 años en los que se cumple el criterio de imagen (B), y al menos uno de los criterios clínicos (A), o el criterio genético C y al menos 2 de los criterios clínicos (A).

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico y la clasificación de las espondiloartritis

Criterios para las espondiloartritis axiales	Criterios para las espondiloartritis periféricas
Pacientes con dolor lumbar > 3 meses de evolución y edad de inicio < 45 años en los que se cumple el criterio de imagen (B) y al menos uno de los criterios clínicos (A), o el criterio genético C y al menos 2 de los criterios clínicos (A).	Pacientes con edad de inicio < 45 años, y en los que se cumple al menos un criterio necesario y ≥ 1 criterio mayor o alternativamente, al menos, un criterio necesario y ≥ 2 criterios menores.

Hasta un 10 % de los pacientes con EAp presentan una MEI cutánea como el eritema nodoso, la estomatitis aftosa o la piodermia gangrenosa.

1.2. Historia natural y patogenia

Las artritis en la EII son más frecuentes en la EC, especialmente en aquellos casos con afectación del colon. Su inicio puede preceder los síntomas intestinales, a pesar de que normalmente coincide con el debut de la enfermedad o se presenta durante la evolución de la EII.

La prevalencia oscila entre el 5 % y el 20 % (5-14 % en CU y 10-20 % en EC). En general, el pronóstico de la artropatía (AP), tal y como hemos comentado previamente, es bueno, solo se hace crónica y erosiva en una minoría de pacientes, en cambio, el pronóstico de la afectación axial es menos favorable. Es importante identificar la EAp axial precoz no radiológica, para intentar prevenir la progresión radiológica que se produce en un 10-20 % a los 2 años en aquellos pacientes con una proteína C-reactiva elevada (PCR) o con una inflamación activa en la RM.

La importancia de la EII en la patogenia de la EA se ve subrayada por la constatación de que la sacroileítis y la espondilitis se producen hasta en un 20 % de los pacientes con EII, mientras que hasta un 70 % de los pacientes con AP o EA presentan una inflamación intestinal microscópica, pero solo un 7 % desarrollarán la EC. La asociación de HLA-B27 con la EA también se observa en la EII, pero en menor grado que en la EA idiopática (\approx 70 % frente al 94 %). Esto puede estar relacionado con la superposición entre la genética de la EA y la EII.

1.3. Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EAp axial se basa en imágenes de RM (fig. 1) o características radiológicas de sacroileítis asociadas a características clínicas de dolor lumbar inflamatorio.

El hallazgo radiológico de sacroileítis es frecuente tanto en CU como en EC, presentándose en un 20-50 % de los pacientes, pero la sacroileítis progresiva con excrecencia ósea se produce solo en un 10 % de los pacientes. Encontramos el antígeno HLA -B27 en el 25-75 % de los pacientes con EII y EA, pero solo en el 7-15 % de los pacientes con sacroileítis aislada (tabla 3, 4, 5). Los pacientes con EII positivo presentan un riesgo superior de desarrollo de la sacroileítis, pero su positividad tiene menos precisión diagnóstica (poco sensible y específico) que para el diagnóstico de la sacroileítis idiopática. El HLA-B27 es, por lo tanto, poco fiable para el diagnóstico de sacroileítis asociada a la EII.

Figura 1



La artritis periférica (AP) de la EII es una artropatía inflamatoria pero, a diferencia de la artritis psoriásica y otras artritis inflamatorias, generalmente no es erosiva.

De acuerdo con la implicación articular y la historia natural, se han identificado dos tipos diferentes. **El tipo 1, oligoarticular**, que se define como un dolor articular con evidencia de rasgos inflamatorios locales y que afecta a menos de cinco articulaciones, principalmente las grandes articulaciones de extremidades inferiores y con una distribución asimétrica. Los síntomas suelen ser de presentación aguda y autolimitados (menos de 10 semanas) y con una buena respuesta al tratamiento con esteroides. Pueden tener un curso crónico en un 10 % de los casos y, con frecuencia, se asocia al eritema nodoso. **El tipo 2, poliarticular**, afecta a más de cinco articulaciones, tiene una distribución simétrica y se localiza predominantemente en las extremidades superiores y con un curso independiente de la actividad de la EII. Los síntomas pueden persistir durante meses o años en un 40 % de los pacientes. Característicamente, se puede asociar a la uveítis pero no a otros MEI. El diagnóstico es clínico a partir de los rasgos característicos de inflamación en la exploración y exclusión de otras formas específicas de artritis. La imagen radiológica no incluye la deformidad, en contraste con la artrosis, la artritis reumatoide y enfermedades del tejido conectivo. Las enteropatías y la dactilitis han sido menos estudiadas en la EII. La entesitis se debe a la inflamación de la inserción de un tendón en el hueso que conduce a erosiones y una proliferación ósea (formación de un espolón). Los pacientes sufren dolor y tumefacción. La dactilitis (dedos en salchicha) es característica de la EAp periférica, con una prevalencia del 2-4 % en la EII.

Un aspecto muy importante es que hay que diferenciar la artritis periférica asociada a la EII de la artralgia que se puede presentar con la osteonecrosis por corticosteroides y del síndrome *lupus-like* inducido por los tratamientos antiTNF que, si bien es un fenómeno infrecuente que afecta a un 0,1 % de los pacientes, hay que tener una alta sospecha clínica del mismo.

Por otro lado, también se han descrito cuadros similares con la sulfasalazina (SSZ) o mesalazina. Sabemos que la artralgia es frecuente en la EII y no solo en relación con la actividad de la EII, sino que se puede asociar con el inicio del tratamiento con tisopurinas o con la retirada de los esteroides. Así, la artralgia asociada a la azatioprina se acompaña de mialgia y suele aparecer durante los primeros 3 meses de tratamiento. El cambio a la mercaptopurina puede ser una buena opción para evitarla.

1.4. Tratamiento

Las recomendaciones para el tratamiento de la EAp en la EII se basan en estudios de EA, puesto que no se han desarrollado ensayos controlados prospectivos en la EII; solo disponemos de los datos reportados de ensayos abiertos con pocos pacientes o series de casos. Los pacientes con EII y EAp son complejos y con frecuencia presentan problemas de difícil abordaje.

El objetivo del tratamiento será controlar tanto la inflamación intestinal como la articular, y también evitar la evolución hacia situaciones que puedan agravar la morbilidad e incapacidad de cualquiera de las dos enfermedades.

Así, el tratamiento precoz de la EAp axial tiene que evitar la fusión de las vértebras que condicionará la rigidez con una falta de movilidad y flexibilidad, con la imagen radiológica característica en forma de caña de bambú (fig. 2). Por todo esto, es imprescindible hacer una gestión conjunta de ello con el reumatólogo.

Figura 2



1.4.1. Fisioterapia

La evidencia apoya el uso de la fisioterapia intensiva y de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en la artropatía axial, pero el tratamiento a largo plazo con AINE en la EII es controvertido, como más adelante comentaremos. En cuanto al primer aspecto del tratamiento, es fundamental la educación del paciente y el ejercicio físico regular, que mejorarán no solo la flexibilidad sino también la función física y la sensación global de bienestar. Habrá que adecuar el ejercicio al tipo de afectación articular y al paciente, pero en general se recomiendan ejercicios de fortalecimiento muscular, mantenimiento de la forma física, estiramientos y fisioterapia cuando sea necesario.

1.4.2. Antiinflamatorios no esteroides

El tratamiento farmacológico con AINE clásicos o con inhibidores de la COX-2 (COXIB) es efectivo por el control del dolor y la rigidez matinal.

En caso de que pautemos un AINE, habría que optar por aquel con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal (ibuprofeno o naproxeno). No disponemos de evidencia para el uso de analgésicos convencionales como el paracetamol en la EAp, pero a menudo los utilizamos cuando los AINE o COXIB están con-

traindicados. Por otro lado, sabemos que los AINE aumentan el riesgo de una recidiva clínica de la EII. Un estudio de cohorte que incluyó a 426 pacientes con EC y a 203 pacientes con CU demostró que el tratamiento a corto plazo con dosis bajas de AINE se toleraba bien; pero con dosis altas (> 325 mg/d AAS, 220 mg/d ibuprofeno o 200 mg/d naproxeno) se asoció con una mayor actividad de la enfermedad con los pacientes con EC de colon, pero esto no se reflejó en un aumento significativo de las recidivas (1). En relación con el uso de COXIB, como por ejemplo el etoricoxib y el celecoxib, con una toxicidad digestiva menor que los AINE, su potencial toxicidad cardiovascular obliga a limitar su uso de forma prolongada, sobre todo en pacientes de alto riesgo vascular. De todas maneras, el riesgo cardiovascular también es menor que el que tiene la mayoría de los AINE clásicos. En cuanto a la capacidad de los COXIB de provocar una exacerbación de la EII, diferentes estudios demuestran que no incrementan el riesgo. Así, pacientes tratados con celecoxib durante 2 semanas y etoricoxib durante 3 meses no incrementaron las recidivas de la enfermedad, y por lo tanto podríamos decir que a corto plazo son seguros. En la AP tendremos en cuenta el uso de la SSZ, puesto que una revisión Cochrane del 2014 (2) reportó su efectividad en pacientes con una duración corta de la enfermedad y un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Hay que destacar que un estudio reciente apoya la recomendación actual de que la SSZ sea un tratamiento opcional en pacientes con AP, a pesar de que las respuestas globales son modestas y que parece que sería más eficaz en la artropatía de grandes articulaciones (3).

1.4.3. Inmunomoduladores

Tanto el metotrexato como las tisopurinas tienen una eficacia limitada, pero se podría prever el uso en la AP. La leflunomida podría ser útil para el tratamiento de la AP y la dactilitis, y hay algún dato que sugiere que puede ser útil en la EC pero sus efectos secundarios, sobre todo la diarrea, limitan su uso a la EII (4).

1.4.4. Fármacos antiTNF

El tratamiento antiTNF es el tratamiento para elegir en pacientes intolerantes o refractarios a los AINE. Generalmente, se considera que un paciente con EAp axial es refractario a la terapia convencional cuando ya se han utilizado al menos 2 AINE con una potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de al menos 4 semanas, a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto para los pacientes con evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE.

En el caso de la AP, la refractariedad incluye además el uso de la SSZ con dosis de 2-3 g/d durante un mínimo de 3 meses. En la EA axial, el tratamiento antiTNF nos ofrece diferentes opciones: el infliximab, el adalimumab, el golimumab, el certolizumab y el etanercept. Ahora bien, cuando la EA axial se

asocia a la EII, se tendría que elegir aquel tratamiento que sea útil para las dos entidades; el infliximab y el adalimumab han demostrado su eficacia en la EC y CU, el golimumab en la CU, y el certolizumab no ha sido aprobado para la EII. En cuanto al etanercept, que no ha demostrado la eficacia para el tratamiento de la EII, hay que destacar que se han descrito exacerbaciones con su uso (5). En cuanto al efecto a largo plazo del antiTNF sobre la progresión radiológica, a pesar de que los datos recientes muestran una formación ósea menos pronunciada, también puede reducir la progresión de la EAp axial precoz no radiológica, aunque nos faltan los resultados de estudios prospectivos de seguimiento.

1.4.5. Otros fármacos biológicos

Otros tratamientos biológicos como el ustekinumab, aprobado para el tratamiento de la EC, también tienen la aprobación para la EAp; el secukinumab, aprobado para la EAp, no ha demostrado su eficacia en la EII dado que una alta tasa de efectos adversos desaconsejan su uso. Finalmente, el vedolizumab, aprobado para la EII, parece que no es útil para tratar las MEI.

2. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas son unas de las MEI más frecuentes en la EII. Su diagnóstico se basa en las características clínicas de la lesión y en la exclusión de otras patologías cutáneas, por lo cual se puede requerir la biopsia cutánea.

2.1. Eritema nodoso

El eritema nodoso (EN) es de fácil reconocimiento, puesto que se caracteriza por nódulos subcutáneos elevados, tumefactos, rojos o violeta, de 1 a 5 cm de diámetro. Se localiza típicamente en la superficie extensora de las extremidades, particularmente en las zonas tibiales anteriores y rara vez en el tronco o en las extremidades superiores (fig. 3). Se asocia con la actividad intestinal y a menudo se presenta en asociación con síntomas sistémicos como la artralgia o la artritis y la fatiga.

Figura 3. Eritema nodoso



El diagnóstico diferencial del EN incluye la EC metastásica, que puede aparecer en cualquier lugar en forma de nódulos únicos o múltiples, placas, úlceras o pápulas perifoliculares violáceas, con granulomas no caseificantes en la histología.

El diagnóstico suele ser clínico y no requiere una biopsia. En el caso de hacerla, la histología objetivará una paniculitis focal inespecífica.

2.1.1. Historia natural y patogenia

La prevalencia del EN en la EII oscila entre el 4,2 % y el 7,5 %, siendo superior en la EC que en la CU y más frecuente en las mujeres. La patogenia del EN no es muy conocida; algunos datos sugieren que podría ser una reacción de hipersensibilidad tipo IV, que se ha identificado en casi el 40 % de los pacientes.

2.1.2. Tratamiento

Como hemos comentado, el EN acostumbra a asociarse con recaídas o actividad de la EII; por eso, el tratamiento se basa en el de la EII. Puede requerir esteroides sistémicos y, en los casos resistentes o cuando hay recidivas frecuentes, se puede utilizar la azatioprina, o agentes antiTNE.

2.2. Piodermia gangrenosa

2.2.1. Clínica y diagnóstico

La piodermia gangrenosa (PG) se puede presentar en cualquier lugar del cuerpo, incluidos los genitales, pero los lugares más comunes son las extremidades inferiores y en zonas cutáneas adyacentes a los estomas. Inicialmente, la PG toma la forma de pápulas o pústulas eritematosas únicas o múltiples, pero la necrosis posterior de la dermis conduce al desarrollo de ulceraciones profundas que contienen material purulento que es estéril en los cultivos, salvo que se haya producido una infección secundaria (fig. 4).

Figura 4. Piodermia gangrenosa



La PG se caracteriza por la aparición de una pústula cutánea que se convierte rápidamente en una úlcera excavada con bordes violáceos, de entre 2 y 20 cm de diámetro. Puede exponer tendones, músculos y tejidos profundos. Estas lesiones presentan patergia, por lo cual no es recomendable el desbridamiento quirúrgico, puesto que empeoraría su curso.

Su diagnóstico es clínico, en función del aspecto característico de las lesiones y con la exclusión de otras posibles enfermedades de la piel (vasculitis necrosante, necrobiosis lipoidal, ulceración arterial o por insuficiencia venosa). Dado que su diagnóstico es de exclusión, se puede diagnosticar erróneamente en un porcentaje importante de casos. En algunos casos, una biopsia de la periferia de la lesión puede ayudar; los hallazgos no son específicos, se observa una infiltración por neutrófilos y desmólisis pero la biopsia puede ser útil para excluir otros trastornos de la piel.

2.2.2. Historia natural y patogenia

En publicaciones recientes, el 0,6-2,1 % de los pacientes con CU desarrollaron la PG, con una frecuencia superior a la observada en la EC (8). La fisiopatología es desconocida, pero la hipótesis más aceptada implica una función anormal de los neutrófilos y una inmunidad celular deficiente. Hay controversias sobre la correlación entre la actividad de la PG y la EII, puesto que puede presentar un curso paralelo a la actividad de la EII o ser independiente. La PG tiene una tendencia a la recidiva después de un tratamiento exitoso en más del 25 % de los casos.

2.2.3. Tratamiento

El manejo de un paciente con PG se hará de manera conjunta con el dermatólogo. El objetivo terapéutico tiene que ser una cicatrización rápida, puesto que como hemos visto, puede tratarse de una lesión grave y con afectación de planos profundos. No hay ninguna evidencia de que la eficacia de las estrategias de tratamiento de la PG difiera entre pacientes con EII y no EII.

Tradicionalmente, los fármacos más utilizados eran los corticosteroides y la ciclosporina. Los corticosteroides eran el tratamiento de primera línea, y la ciclosporina oral y el tacrolimús oral estaban reservados para casos refractarios.

La irrupción del infliximab ha cambiado la estrategia del tratamiento de la PG en pacientes con EII, y ha demostrado su eficacia, de forma que en la actualidad cuando un paciente con PG no obtiene una respuesta rápida a los corticosteroides, es preciso iniciar el infliximab (9).

También se ha reportado la eficacia del adalimumab en el tratamiento de la PG. En los dos tratamientos antiTNF, la indicación es fuera de ficha técnica. En pacientes con PG periestomal, el cierre del estoma puede conducir a la resolución de las lesiones de la PG. El uso de inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimús) puede ser una alternativa.

2.3. Síndrome de Sweet

2.3.1. Clínica

El síndrome de Sweet (SS) forma parte del grupo de dermatosis neutrofílicas agudas que incluye la PG, pero que se puede distinguir por su apariencia, distribución e histología. Se caracteriza por nódulos tumefactos, rojos, inflamatorios o pápulas, que suelen afectar a los miembros superiores, la cara o el cuello (fig. 5). La fiebre puede estar presente y pueden haberse precedido de un pequeño trauma (patergia). Es más frecuente en mujeres y en pacientes con afectación del colon o con otras MEI. Hay que destacar que se asocia con la EII activa. Su diagnóstico es clínico.

Figura 5. Síndrome de Sweet



2.3.2. Historia natural y patogenia

No disponemos de datos sobre la incidencia o la prevalencia, puesto que su inclusión como una MEI en la EII ha sido reciente. La patogénesis no está clara, a pesar de que se han sugerido varios mecanismos potenciales, como por ejemplo una hipersensibilidad de tipo III, una disfunción de los linfocitos T o una asociación con antígenos de histocompatibilidad. Se han descrito varias asociaciones, incluyendo enfermedades parainflamatorias, inducidas por fármacos, embarazos y síndromes paraneoplásicos.

2.3.3. Tratamiento

Los corticosteroides sistémicos son eficaces y en casos resistentes o recidivantes, se tienen que considerar los inmunosupresores.

3. Manifestaciones oculares

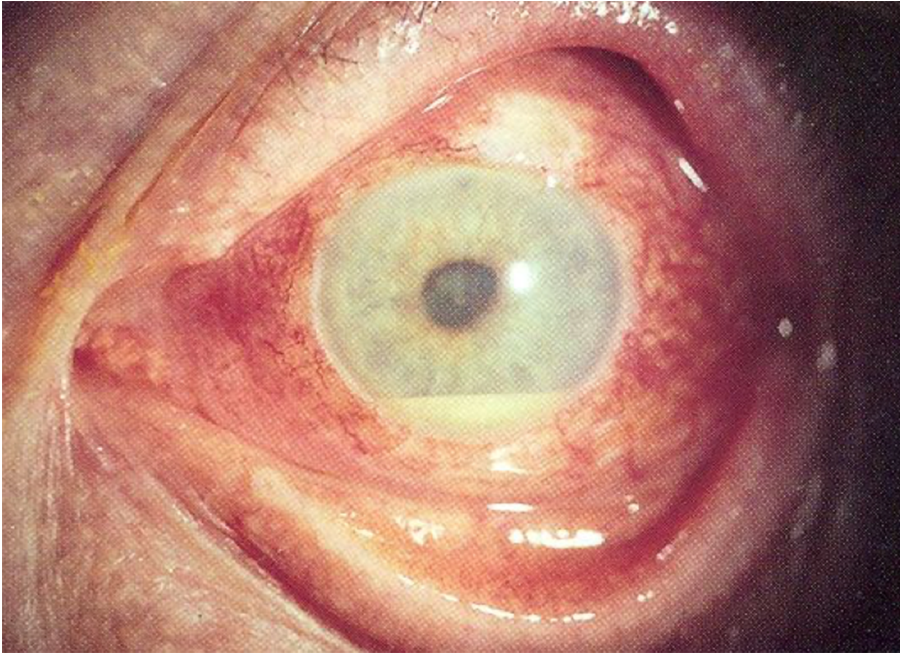
3.1. Clínica

Las manifestaciones oculares más frecuentemente asociadas a la EII son el ojo seco, la blefaritis, la epiescleritis (fig. 6) o la uveítis anterior (fig. 7). La escleritis y la uveítis intermedia o posterior son infrecuentes, se producen en menos del 1 %, pero no tratadas pueden progresar a déficits visuales permanentes. En la tabla 6, resumimos los síntomas, la prevalencia y si tienen relación o no con la actividad de la EII.

Figura 6. Epiescleritis



Figura 7. Uveítis anterior



Hay que remarcar que la uveítis en la EC frecuentemente es bilateral, de curso insidioso al principio, aunque puede haber una uveítis aguda de aparición repentina.

Tabla 6. Tipos de manifestaciones oculares

	Uveítis	Escleritis	Epiescleritis
Síntomas	Dolor ocular, visión borrosa, fotofobia, cefalea	Dolor ocular intenso, depresible a la palpación, alteración visual	Ni dolor ni picor/escozor
Prevalencia	Anterior: 17 % Posterior: < 1-10 %	Hasta un 18 %	Hasta un 29 %
Asociación con actividad EII	No; más frecuente en la CU	Sí	Sí; simultáneo al brote Más frecuente en la EC

La posibilidad de progresión de la **uveítis posterior** hacia una pérdida de visión la convierten en una verdadera urgencia oftalmológica. El examen con una lámpara de hendidura confirmará el diagnóstico y permitirá la diferenciación entre la uveítis anterior y la posterior.

Otras causas poco frecuentes de afectación ocular con consecuencias devastadoras incluyen la oclusión vascular potencialmente secundaria a la vasculitis (incluyendo la oclusión de la arteria central de la retina), la neuropatía óptica isquémica anterior y la inflamación orbital.

3.2. Historia natural y patogenia

Hasta un 4-12 % de los pacientes con EII presentarán alguna EEI ocular, a pesar de que en algunas cohortes aumentará hasta el 29 %. Las MEI oculares se han descrito asociadas con la activación y la infiltración de células inmunes innatas y adaptativas en el tejido o el entorno intraocular. De modo que, en los casos graves, pueden cursar con una necrosis fibrinoide y vasculitis. Las asociaciones genéticas que apoyan la activación de la inmunidad innata a la uveítis incluyen la asociación con mutaciones NOD2.

3.3. Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento de la mayoría de los síntomas oculares es sencillo. La epiescleritis no precisa de un tratamiento específico, responde al tratamiento de la actividad de la EII, pero los AINE y corticosteroides tópicos ayudan al control de los síntomas. La uveítis anterior requiere un diagnóstico y tratamiento precoz con corticosteroides sistémicos y tópicos, además de midriáticos para evitar el espasmo del iris.

La uveítis refractaria a esteroides se tratará con antiTNF; el adalimumab ha sido aprobado por esta indicación.

La escleritis, al igual que la uveítis, precisa de un manejo rápido por las consecuencias que se pueden derivar de su evolución (desprendimiento de retina, inflamación del nervio óptico) y con la misma pauta terapéutica.

4. Complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal

4.1. Alteraciones de la densidad mineral ósea

La osteoporosis es la máxima expresión de la pérdida de masa ósea, y supone un alto riesgo de fractura. La osteoporosis identifica a los pacientes con un riesgo superior a la media de fracturas de la columna vertebral y de los huesos largos periféricos. Estos tienen que recibir tratamiento, puesto que el riesgo de una fractura aumenta, aproximadamente, dos veces por cada disminución de la desviación estándar en la DMO por debajo de la media de la población. Las fracturas vertebrales han sido documentadas en pacientes con una densidad ósea reducida y normal, desafiando el concepto de que la osteoporosis es el factor principal de riesgo de las fracturas vertebrales en pacientes jóvenes con EII. No hay una asociación lineal entre la densidad ósea lumbar y el riesgo de fractura espontánea. El predictor más robusto de una fractura futura es una fractura vertebral previa. El diagnóstico de osteoporosis en adultos se basa en la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) mediante la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA). Se define como un valor de la DMO de, como mínimo, 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de la DMO para adultos jóvenes ($T\text{-score} \leq -2,5$). En los niños, la relación entre la DMO y el riesgo de fractura no está muy establecida y se recomienda hacer referencia a la puntuación de Z. Denominaremos una puntuación de $Z < -2$ «por debajo del rango esperado por edad», y la necesidad de un tratamiento se establecerá de acuerdo con la presencia de factores de riesgo de fractura (peso bajo, fractura previa, medicación, actividad de la EII).

Las recomendaciones de la criba para los pacientes con MII no difieren de las de la población general y se basan en factores de riesgo como el estado posmenopáusico, el tratamiento continuo con corticosteroides, el uso de corticosteroides acumulado > 3 meses, la historia de fractura con traumatismo mínimo y edad.

Se recomiendan **análisis anuales de DEXA** en los pacientes que han recibido **corticosteroides a largo plazo**, especialmente en el contexto de la presencia de otros factores de riesgo y cuando la puntuación T se aproxima al umbral para el tratamiento con bifosfonatos ($T < -1,5$).

4.1.1. Historia natural y patogenia

Cuando medimos con DEXA, la densidad ósea de la columna lumbar se reduce significativamente en la mayoría de los pacientes con EII, que son predominantemente jóvenes de 20 a 40 años.

El 40-50 % de los pacientes con EII presentan **osteopenia**, con una puntuación T < -1 y > -2,5, mientras que la **osteoporosis** se ha objetivado en un 5-37 % de los pacientes.

En relación con la evolución de la DMO, disponemos de pocos estudios prospectivos que hayan evaluado los cambios en la DMO. Una proporción significativa de los pacientes con EII pueden normalizar la DMO después de 3 años con una remisión sostenida. Así, estudios de cohortes poblacionales han demostrado que los factores que predicen cambios en la DMO en la EII son similares a los descritos en la población general. Un dato que hay que destacar es que el tratamiento antiTNF a menudo mejora la densidad ósea. Recientemente, se ha constatado el papel inmunológico de la vitamina D, por lo cual un déficit en esta vitamina contribuiría a un mayor riesgo de sufrir una EII.

4.1.2. Tratamiento

El tratamiento se tiene que considerar en pacientes con alteraciones de la DMO o factores de riesgo adicionales. En primer lugar, hay que implementar las medidas generales que permitan reducir la pérdida ósea o el riesgo de fractura como **los ejercicios de resistencia**, el abandono del **tabaquismo** y del **alcohol**, y mantener una ingesta de calcio adecuada (1 g/día). La suplementación con calcio solo se tiene que dar si la ingesta de calcio es < 800 mg/d. Se ha constatado un déficit de vitaminas D en los pacientes con EII y, por lo tanto, hay que corregirlo. Se recomienda mantener la vitamina D en el rango de normalidad; esto suele requerir suplementos con una dosis de 1.000 UI (25 mg) diariamente.

El tratamiento con calcio 500-1.000 mg/día y vitamina D (800-1.000 IU/día) aumenta la densidad ósea en pacientes con EII.

El efecto beneficioso de la suplementación de calcio y vitamina D se ha demostrado en un estudio reciente en EC en el que junto con el control de la actividad inflamatoria, se asociaron con un aumento anual medio de la DMO de 0,76 % en 4 años (6). Ahora bien, la suplementación con vitamina D no prevé las fracturas en pacientes con EII, a diferencia de lo que sucede con la osteoporosis posmenopáusica o inducida por esteroides. Una medida que hay que seguir siempre es que a los pacientes que recibirán terapia esteroide sistémica se les tiene que suplementar con calcio y vitamina D para la profilaxis de

la alteración de la DMO (ADMO). En relación con el tratamiento con bifosfonatos, un metaanálisis ha demostrado su eficacia por el tratamiento de ADMO en la EII, puesto que reduce el riesgo de fracturas vertebrales; por eso, en la actualidad, se recomiendan para la prevención de fracturas en la EII (7). Hay que destacar que, teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios, no se recomienda su uso en mujeres premenopáusicas u hombres jóvenes. Otros fármacos, como la calcitonina o el raloxifeno, se han abandonado, dado que los incrementos de la DMO son discretos y reducen poco el riesgo de fractura vertebral.

Para acabar, en el tratamiento del ADMO en la EII hay que lograr el objetivo de evitar el tratamiento prolongado con esteroides mediante el uso de un tratamiento inmunosupresor y biológico, y un buen control de la actividad inflamatoria. Todo esto redundará en evitar una pérdida de masa ósea.

4.2. Anemia

La anemia es la complicación sistémica más frecuente de la EII y, en general, es una combinación de una deficiencia crónica de hierro y anemia por trastorno crónico (ATC).

Ahora bien, hay otras causas de anemia en la EII como el déficit de vitamina B12, de folatos o como efecto tóxico de algunos medicamentos, entre otros. Aproximadamente, unos dos tercios de los pacientes presentan anemia en el diagnóstico de la EII, y esta cifra se incrementa hasta el 70 % en edad pediátrica.

El impacto de la anemia sobre la calidad de vida de los pacientes es grande, puesto que afecta a su capacidad física, emocional y cognitiva, su capacidad de trabajo; de ello se derivan hospitalizaciones con unos altos costes sanitarios, tanto directos como indirectos.

4.2.1. Diagnóstico

La anemia se define por los niveles de hemoglobina, y estos valores establecidos por la OMS pueden variar con la edad y el sexo, y por otros factores como el embarazo, la altitud, el tabaquismo y la etnia. Un valor de hemoglobina por debajo de 120 g/dL en mujeres y 130 g/dL en hombres son diagnósticos de anemia.

El riesgo de desarrollar una anemia en la EII se relaciona con la actividad de la enfermedad, puesto que tanto la pérdida de sangre como la anemia por trastorno crónico son consecuencia de la inflamación intestinal. Para la criba de la anemia hay que hacer un hemograma, determinación de proteína C reactiva y ferritina sérica que en los pacientes en remisión o con actividad leve se determinará cada 6-12 meses. En pacientes con enfermedad activa se tienen que hacer, al menos, cada 3 meses. Si el paciente, además, tiene riesgo de un déficit de vitamina B12 o folatos (enfermedad ileal extensa, resección ileal, reservorio ileoanal, etc.), estos se determinarán, al menos, una vez al año y también en presencia de una macrocitosis no relacionada con el uso de tisopurinas.

4.2.2. Anemia por déficit de hierro

Tal y como hemos apuntado previamente, la distinción entre la anemia por déficit de hierro y la ATC es importante, puesto que en la EII las dos condiciones se suelen superponer. El déficit de hierro puede ser debido a la pérdida de sangre a partir de la superficie ulcerada del intestino, a la malnutrición con una reducción de la ingesta de hierro o una absorción de hierro errática en un ámbito de la mucosa duodenal. En ausencia de inflamación, definimos el déficit de hierro como una ferritina sérica $<30 \mu\text{g/L}$, pero en presencia de inflamación (actividad clínica, actividad endoscópica, PCR alta) los niveles séricos de ferritina pueden ser altos a pesar de que las reservas de hierro sean nulas. En estos casos, $100 \mu\text{g/L}$ se considera un nivel de corte adecuado. La mejor herramienta para diferenciar la anemia por déficit de hierro de la ATC es la determinación del receptor soluble de la transferrina, ya que la inflamación crónica no afecta a sus niveles. Otro aspecto que hay que considerar es el déficit de hierros sin anemia, que puede suponer toda una serie de síntomas que hay que tener muy presentes y que incluyen **fatiga, trastorno del sueño, síndrome de piernas inquietas, déficit de atención o desánimo, entre otros.**

Tratamiento de la anemia por déficit de hierro

Se recomienda la suplementación de hierro en todos los pacientes con EII con anemia por déficit de hierro. Hay que tener presente que el objetivo de esta suplementación es normalizar los niveles de hemoglobina y ferritina. En cuanto a la velocidad de normalización, un aumento de la hemoglobina de al menos 2 g/dL en las 4 semanas después del inicio del tratamiento es una velocidad de respuesta aceptable.

La decisión de la vía de administración de hierro oral o endovenosa dependerá de varios factores. El hierro endovenoso se tiene que considerar como tratamiento de primera línea en pacientes con **EII clínicamente activa**, con **intolerancia previa al hierro oral**, con **hemoglobina inferior a 10 g/dL** y en pacientes que necesiten agentes estimulantes de eritropoyesis.

El hierro endovenoso ha demostrado ser más efectivo, más rápido y con una mejor tolerancia que el hierro oral. Actualmente, hay varios preparados intravenosos de hierro que se diferencian por la química compleja y se pueden agrupar en complejos de hierro lábiles, semilábiles y estables. Hay que destacar que no disponemos de ninguna comparación directa entre diferentes formulaciones, por lo que la decisión de una u otra será según la disponibilidad del centro. El hierro carboximaltosa permite administrar dosis individuales de 500 a 1.000 mg (hasta 20 mg/kg de peso corporal), reduciendo el número de dispensaciones, disminuyendo las estancias hospitalarias y las venopunciones. La estimación de la **necesidad de hierro** que hay que suplementar se basa generalmente en la **hemoglobina basal** y el **peso corporal** (tabla 10), y esto es más efectivo que la dosificación individualizada en función de la fórmula tradicional de Ganzoni.

Tabla 10. Estimación de las necesidades totales de hierro

Hemoglobina g/lun	Peso corporal < 70Kg	Peso corporal ≥ 70Kg
10-12 (mujeres) 10-13 (hombres)	1.000 mg	1.500 mg
7-10	1.500 mg	2.000 mg

En cuanto al hierro oral, se puede utilizar en pacientes con anemia leve (hemoglobina 11,0-11,9 g/L en mujeres no embarazadas y 11,0-12,9 g/L en hombres) y con EII clínicamente inactiva y que no han sido intolerantes al hierro oral. La dosis de hierro oral recomendada es de un máximo de 100 mg al día, puesto que los efectos secundarios del hierro oral son dependientes de la dosis. Además, la absorción del hierro por el tracto gastrointestinal es limitada y el hierro sin absorber se expone a la superficie intestinal ulcerada. En modelos animales, se ha descrito que el hierro luminal puede agravar la actividad de la enfermedad, inducir una carcinogénesis y una alteración de la microbiota intestinal. Si bien es cierto que solo ha sido descrito en modelos animales, parece razonable tenerlo presente al menos por el sulfato ferroso. Sobre nuevas formulaciones (maltol férrico), la efectividad es buena y con una buena tolerancia en pacientes con EII e incluso con antecedentes de intolerancia al sulfato ferroso.

Otro aspecto que hay que destacar es el seguimiento de los pacientes una vez superada la anemia. En el primer año, se recomienda la determinación de la hemoglobina y la ferritina cada 3 meses, y posteriormente cada 6-12 meses, de modo que cuando se detecte una ferritina sérica inferior a 100 µg L o una hemoglobina por debajo de 12 o 13 g/dL, según el género, será necesario pautar hierro endovenoso (15).

La transfusión de glóbulos rojos se tiene que considerar si la hemoglobina es inferior a 7 g/dL o superior si hay síntomas o factores de riesgo en relación con las comorbidades. Las transfusiones deben ir seguidas de la administración de hierro endovenoso.

4.2.3. Anemia por trastorno crónico

En cuanto a la patogenia de la ATC, es compleja. La inflamación es responsable del efecto inhibitor en la respuesta de la eritropoyetina frente a la anemia, y también la inhibición directa de la actividad eritropoyética en la médula ósea. Sin embargo, investigaciones más recientes también han demostrado que la inflamación tiene un efecto profundo sobre el metabolismo del hierro. En los pacientes con inflamación activa, varias citocinas aumentan la producción de hepcidina en el hígado, lo cual reduce la exportación de hierro de los macrófagos al sistema reticuloendotelial mediante la reducción de la ferroportina, reduciendo así la saturación de la transferrina y el transporte de hierro a los eritroblastos, creando una situación funcional de déficit de hierro para la eritropoyesis y la consecuente reducción de esta. Por otro lado, las citocinas inflamatorias también reducen la producción de eritropoyetina e inhiben la eritropoyesis. Se conoce que el aumento de la hepcidina también reduce la absorción de hierro en el duodeno. El déficit funcional del hierro se define como una situación con almacenes de hierro normales o elevados, un transporte reducido de hierro a partir de los macrófagos, una baja saturación de la transferrina plasma y una disponibilidad restringida de hierro en la médula ósea, lo cual reduce la eritropoyesis. En la tabla 11, detallamos la interpretación de los parámetros de laboratorio que permiten establecer el diagnóstico diferencial entre la ATC y la ATC con déficit funcional de hierro de la anemia por déficit de hierro (15).

Tabla 11. Diagnóstico diferencial de la anemia

	Ferritina	Índice saturación-transferrina	Receptor soluble transferrina
Anemia por trastorno crónico	>100 µg/L	Bajo	Normal o bajo
Anemia por trastorno crónico con déficit funcional de hierro	>100 µg/L	Bajo	Normal o elevado
Anemia por déficit de hierro	< 30 µg/L	Bajo	Elevado

Tratamiento de la anemia por trastorno crónico

En primer lugar, se basará en el tratamiento de la EII activa. En este sentido, si el paciente es tributario de un tratamiento antiTNF, este ha demostrado que mejora la eritropoyesis y aumenta de manera significativa los niveles séricos de eritropoyetina y transferrina, además del efecto sobre la curación de la mucosa. Será necesario, además, administrar hierro endovenoso si se constata su déficit.

En el supuesto de que no obtengamos una respuesta o la respuesta sea parcial en la antiTNF y hierro endovenoso, se tendrá que considerar el tratamiento con eritropoyetina con el objetivo de lograr una cifra de hemoglobina no superior a 12 g/dL, con el fin de minimizar los efectos adversos (trombosis venosa o episodios cardiovasculares).

4.2.4. Anemia por déficit de vitamina B12 y folatos

El déficit de cobalamina y folato supondrá una macrocitosis y una anemia posterior. Por lo tanto, se tienen que evaluar los niveles séricos. La determinación de homocisteína detecta con una mayor sensibilidad el déficit tisular de vitamina B12 o folato que la determinación de vitamina B12 en suero. Se recomienda su determinación con una periodicidad anual o con presencia de macrocitosis. En pacientes con riesgo de presentar estos déficits (resección ileal, enfermedad de Crohn ileal extensa, reservorio ileoanal), se necesitará una vigilancia más estrecha, a criterio del facultativo.

No debemos olvidar que algunos fármacos, entre sus efectos secundarios, pueden afectar a la eritropoyesis, tanto de manera indirecta por un efecto «anti-fólico», como por ejemplo la salazopirina, como de forma directa como es el caso de las tisopurinas. Las tisopurinas producen una toxicidad hematológica que puede afectar a una o las 3 series y, por lo tanto, pueden inducir tanto una pancitopenia (aplasia en la forma más grave) como una macrocitosis. Además del déficit de fólico, el ácido 5-aminosalicílico se ha relacionado con un grado menor de hemólisis o aplasia.

4.3. Fenómenos tromboembólicos

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de un tromboembolismo venoso (TEV) que los controles sanos, este riesgo se ha reportado que es el doble con una alta morbimortalidad. Se conoce que se asocia con la actividad de la EII y que este riesgo es superior durante la hospitalización, si bien el mayor número de episodios tromboembólicos se presentan en pacientes ambulatorios con factores de riesgo (tabla 12). Las formas más comunes de tromboembolismo venoso son la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar, que a menudo se manifiestan con síntomas inespecíficos, por lo que hace falta una alta sospecha clínica. En cuanto al diagnóstico, utilizaremos la ecografía *doppler* para la TVP y la gammagrafía de ventilación-perfusión o la angiografía pulmonar por tomografía para la embolia.

Tabla 12. Factores de riesgo de tromboembolismo venoso

Factores de riesgo hereditarios

Factor V Leiden
Factor II protrombina
Mutación génica de metilendetrahidrofolato reductasa
Mutación génica de tipo 1 inhibidor del activador del plasminógeno y factor XIII

Factores de riesgo adquiridos

Actividad de la enfermedad inflamatoria
Hospitalización
Enfermedad de colon
Enfermedad penetrante o estenosante
Cirugía reciente
Inmovilización prolongada
Catéteres venosos centrales
Esteroides
Anticonceptivos orales
Tabaquismo
Hiperhomocisteinemia
Otras enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide)
Anemia preoperatoria
Malnutrición preoperatoria
Esteroides preoperatorio
Tiempo de anestesia > 231 minutos en la cirugía

Se recomienda la profilaxis a todos los pacientes con EII activa ingresados en el hospital, y se tiene que considerar después del alta hospitalaria y después de la cirugía reciente. En los pacientes ambulatorios con enfermedad activa, será una decisión individualizada.

El tratamiento del TEV en pacientes con EII sigue los mismos protocolos que en los pacientes sin EII. La irrupción de los nuevos anticoagulantes orales, y también la duración del tratamiento y la monitorización, hacen que sea indispensable el seguimiento por parte del hematólogo.

5. Manifestaciones hepáticas

Las manifestaciones hepáticas incluyen la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la hepatitis autoinmune como las más frecuentes. Hay otras entidades como la colelitiasis, la esteatosis o la trombosis venosa portal que, sin ser específicas de la EII, se pueden presentar con más frecuencia en estos pacientes.

5.1. Colangitis esclerosante primaria

Hasta un 30 % de los pacientes con EII presentan una alteración de la bioquímica hepática que supondrá un diagnóstico diferencial básicamente entre la **toxicidad inducida por los fármacos, las enfermedades hepáticas independientes de la EII y la colangitis esclerosante primaria (CEP)**.

La CEP es una enfermedad colestásica que se caracteriza por una inflamación, fibrosis y destrucción de los conductos biliares intra o extrahepáticos que conducirán a una cirrosis biliar. Es la enfermedad hepática específica más frecuentemente asociada a la EII y que puede afectar hasta a un 5 % de los pacientes en algunas áreas geográficas. En estudios poblacionales del norte de Europa, el 70-80 % de los pacientes con CEP tienen una EII concomitante asociándose principalmente a la CU y con menos frecuencia a la EC de colon (10). Por otro lado, se han observado estenosis biliares en pacientes con EII y pruebas de función hepática normales. En cuanto a la colangitis esclerosante secundaria, sus causas son distintas y tendrán que ser excluidas con la dificultad que supone, puesto que las características histopatológicas o radiológicas son similares, pero normalmente en ausencia de EII (tabla 7).

Tabla 7. Causas de colangitis esclerosante secundaria

Infección	Colangitis bacteriana o parasitaria
Inmunodeficiencia	Inmunodeficiencia congénita, adquirida o combinada
Mecánico y/o tóxico	Colelitiasis, coledocolitiasis, quimioterapia o quimioterapia intraarterial
Isquémico	Trauma vascular, isquemia injerto contra el huésped
Enfermedad IgG4	Pancreatitis autoinmune
Otras	Colangiopatía asociada a fibrosis quística, síndrome hipereosinofílico, sarcoidosis, amiloidosis, mastocitosis sistémica, enfermedad de Caroli, fibrosis hepática congénita, histiocitosis.

El aumento de la fosfatasa alcalina sérica nos hará sospechar de una CEP, si bien hasta un 10 % de los pacientes presentan valores normales. En cuanto a los niveles de transaminasas, pueden ser elevados pero < 300 UI/l. La hiper-gammaglobulinemia se observa en aproximadamente el 30 % de los pacientes, pero nos obligará a descartar una hepatitis autoinmune (HAI), que también se asocia con la CEP hasta en un 10 % de los pacientes. Para el diagnóstico de HAI, será útil la determinación de los autoanticuerpos séricos (ANA, SMA, LKM, etc.), pero hay que remarcar que tienen una baja especificidad. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares atípicos se observan en el 30-80 % de los individuos con CEP, pero también los encontramos en pacientes con HAI y EII sin CEP. Los síntomas de la CEP incluyen malestar, prurito, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, y todos estos con características intermitentes. Hay que destacar que, en la mayoría de los casos, cursan de manera asintomática y, por lo tanto, hace falta una alta sospecha clínica para su diagnóstico.

Así, en aquellos pacientes con colestasis en los que hemos excluido causas secundarias de colangitis esclerosante, el diagnóstico de CEP se basará en los hallazgos típicos de la colangiografía por resonancia magnética (fig. 8). La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) solo estaría indicada para la obtención de muestras para citología y en escenarios clínicos muy concretos (tabla 8).

Tabla 8. Indicaciones CPRE

1. En el diagnóstico inicial en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, alta sospecha de CEP y colangiografía-RM normal. Sospecha de colangiocarcinoma asociado.
2. Pacientes con CEP diagnosticada que presentan cambios clínicos, analíticos o de las pruebas de imagen, puesto que permitirá:
 - Identificar la localización y extensión de la estenosis.
 - Reconocer potenciales segmentos atróficos.
 - Identificar y tratar estenosis asociadas a abscesos y microabscesos.
 - Identificar potenciales variantes anatómicas.

Dado que los cambios histológicos de la CEP pueden ser irregulares y segmentarios, esto supone que la biopsia hepática solo esté indicada ante la sospecha de una HAI u otras enfermedades. En pacientes con una colangiografía normal, la biopsia hepática que mostraba cambios histológicos de la CEP ha permitido describir una variante de la CEP, la CEP de conducto pequeño, asociada a un mejor pronóstico (11).

5.1.1. Historia natural y patogenia

La CEP en la EII afecta gravemente al pronóstico de estos pacientes, puesto que la supervivencia media sin trasplante hepático es de unos 12 años. Las complicaciones de la CEP incluyen colestasis, colangitis, colelitiasis, colangiocarcinoma, carcinoma colorrectal, osteoporosis, déficits de vitaminas liposo-

lubles y esteatorrea. Además, la CEP se asocia con enfermedades autoinmunes como la enfermedad tiroidea autoinmune, la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca. La CEP cursa con una fibrosis que supone la estenosis de la vía biliar intrahepática y extrahepática, que afecta principalmente a los conductos biliares grandes y medianos. La inflamación progresiva acaba destruyendo los conductos biliares, lo que supone una insuficiencia hepática crónica, si bien la cirrosis biliar es una complicación infrecuente y el verdadero riesgo es el desarrollo de un colangiocarcinoma.

Los pacientes con EII y CEP tienen una tasa significativamente superior de carcinoma colorrectal en comparación con pacientes con EII sin CEP, y frecuentemente localizado en el colon derecho.

La CEP tiene un fuerte componente hereditario. Estudios recientes de asociación de genomas (GWAS) han identificado nuevos locos y todos tienen un papel en la inmunidad innata y adaptativa. Y algunos de estos han mostrado una asociación mucho más fuerte con la CEP que con la EII, lo que sugiere que los determinantes genéticos para la CEP son diferentes de los de la EII (12).

5.1.2. Tratamiento

Ningún tratamiento ha mejorado el pronóstico de la CEP. Clásicamente, se había utilizado el ácido ursodesoxicólico, con una dosis de 15-20 mg/día. Actualmente, su uso ha sido abandonado en muchos países puesto que su beneficio potencial es una fuente de debate. En relación con los tratamientos biológicos, como el anti-TNF, la coexistencia de una CEP no contraindica su uso, como demostró un estudio, pero tampoco tiene ningún efecto beneficioso para la enfermedad biliar (13). Por lo tanto, el único tratamiento que puede curar la CEP es el trasplante hepático, con unas tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 85 %.

Las indicaciones para el trasplante incluyen a los pacientes con **prurito intratable** y la **colangitis bacteriana recurrente**, además de las habituales en la fase de cirrosis de cualquier etiología.

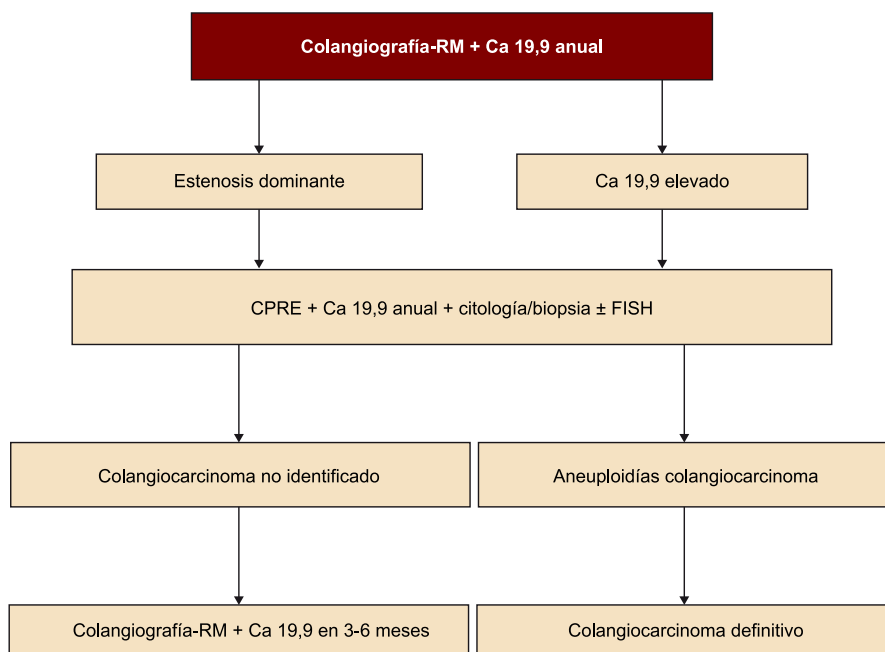
Teniendo en cuenta el curso imprevisible de la CEP y el riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma, es difícil la selección de los pacientes tributarios a un trasplante. En el caso de detectar una displasia en una citología biliar, la indicación de trasplante no está ampliamente aceptada.

5.1.3. Seguimiento

Como ya hemos comentado previamente, la CEP se asocia con un riesgo aumentado hasta 4 veces de una neoplasia colorrectal (displasia y cáncer), y este riesgo no desaparece ni se reduce después del trasplante del hígado.

Se recomienda una **criba de cáncer de colon endoscópico** en el diagnóstico de la CEP y de forma anual, independientemente de la actividad, extensión y duración de la EII, y se tiene que continuar después del trasplante (14). La **criba del colangiocarcinoma** incluirá la determinación anual de antígenos de carbohidratos séricos 19-9 (CA 19-9) y la práctica de una colangiografía por resonancia anual, si bien ninguna de estas dos medidas ha sido validada en relación con la utilidad para la detección precoz del tumor (figura 9).

Figura 9. Algoritmo para seguimiento del colangiocarcinoma



En presencia de una estenosis dominante y una elevación del Ca 19,9 sin colangitis bacteriana, habrá que hacer una CPRE con citología convencional y FISH (hibridación fluorescente *in situ*) si es posible. Si no conseguimos un diagnóstico, a los 3-6 meses hay que repetir el Ca 19,9, colangiografía-RM o CPRE. En relación con la citología hacia FISH, la primera tiene una especificidad elevada y una sensibilidad baja para la detección del colangiocarcinoma, y la segunda es una técnica citogenética de marcado de cromosomas que permite la rápida detección de aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones.

La ecografía anual es recomendable para detectar pólipos vesiculares, puesto que en los pacientes con CEP se ha descrito un riesgo alto de lesiones malignas.

Otras enfermedades que pueden presentar los pacientes con EII y que hay que incluir en el diagnóstico diferencial son el hígado graso no alcohólico, la lesión hepática inducida por fármacos, la trombosis venosa hepática y portal, la amiloidosis hepática y la hepatitis granulomatosa.

6. Otras manifestaciones extraintestinales

Como hemos apuntado al principio, cualquier órgano se puede ver afectado por una manifestación extraintestinal o una complicación de la EII. En el caso del **páncreas**, la pancreatitis aguda se suele asociar a la patología biliar, la ingesta de alcohol, los efectos secundarios de los fármacos (especialmente la azatioprina y la 6-mercaptopurina) y la EC duodenal. También se han reportado casos de pancreatitis granulomatosa. La pancreatitis crónica es poco frecuente en pacientes con EII, pero la insuficiencia pancreática exocrina y las anomalías del conducto pancreático son más frecuentes.

En cuanto a la afectación del **sistema nervioso**, la neuropatía periférica es infrecuente y obliga a descartar déficits vitamínicos y de micronutrientes o asociada al uso a largo plazo del metronidazole. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen la trombosis venosa, el derrame cerebral y la enfermedad desmielinizante. Esta última puede empeorar y es una contraindicación a la terapia antiTNF.

Sobre el **sistema cardiovascular**, a grandes rasgos destacaremos que el riesgo de la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la isquemia mesentérica aumentan modestamente la EII, especialmente en mujeres. La inflamación sistémica predispone a la aterosclerosis prematura pero no se ha demostrado que la mortalidad cardiovascular se incremente en la EII.

En un ámbito **pulmonar**, se pueden afectar las diferentes partes, a pesar de que la más frecuente es la afectación de las vías respiratorias de gran calibre. La neumonía intersticial asociada a la EII es la forma más común de neumonía organizada. Las infecciones o los fármacos (salicilatos, metotrexato, tisopurinas, antiTNF) pueden causar enfermedades pulmonares parenquimatosas. Sobre el **sistema urogenital**, la más frecuente es la nefrolitiasis en la EC pero también se ha descrito la amiloidosis secundaria, la nefritis tubulointersticial, la nefritis intersticial granulomatosa y la nefropatía IgA. Finalmente, el **tromboembolismo venoso** está relacionado con la actividad de la EII y su riesgo es dos veces más alto en la EII que en la población general, y por eso se recomienda la profilaxis a todos los pacientes con EII ingresados en el hospital y se tiene que considerar e individualizar la profilaxis después del alta hospitalaria, después de la cirugía reciente y en los pacientes ambulatorios con enfermedad activa.

Abreviaturas

ADMO alteración de la densidad mineral ósea

AP artropatías

ATC anemia por trastorno crónico

CEP colangitis esclerosante primaria

CU colitis ulcerosa

DMO densidad mineral ósea

EA espondilitis anquilosante

EAp espondiloartropatías

EC enfermedad de Crohn

EII enfermedad inflamatoria intestinal

EN eritema nodoso

HAI hepatitis autoinmune

MEI manifestación extraintestinal

PG piodermia gangrenosa

RM resonancia magnética

TEV tromboembolismo venoso

TVP trombosis venosa profunda

Bibliografía

- Bakker, S. F., Dik, V. K., Witte, B. I., et al. (2013). Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *Journal of Crohn's & colitis* , 7, 377-84. **(6)**
- Bonner, G. F., Fakhri, A., Vennamaneni, S. R. (2004). A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* , 10, 751-7. **(1)**
- Brooklyn, T. N., Dunnill, M. G., Shetty, A., et al. (2006). Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* , 55, 505-9. **(9)**
- Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., et al. (2010). Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* , 51, 660-78. **(11)**
- Chen, J., Lin, S., Liu, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane data base of systematic reviews* , 11, CD004800. **(2)**
- Dignass, A., Gasche, C., Bettenworth, D., et al. (2015). European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* , 3 (9), 211-222. **(15)**
- Fagerli, K. M., van der Heijde, D., Heiberg, M. S., et al. (2014). Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology* , (Oxford, England), 53, 1087-94. **(3)**
- Haraoui, B. y Krelenbaum, M. (2009). Emergence of Crohn's disease during treatment with the anti-tumor necrosis factor agente etanercept for ankylosing spondylitis: Possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum.* , 39, 176-81. **(5)**
- Holtmann, M. H., Gerts, A. L., Weinman, A., et al. (2008). Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression: A phase I open-label trial donde efficacy, tolerability and safety. *Dig Dis Sci* , 53, 1025-32. **(4)**
- Hommes, D. W., Erkelens, W., Ponsioen, C., Stokkers, P., Rauws, E., van der Spek, M., ten Kate, F., van Deventer, S. J. (2008). A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* , 42 (5), 522-6. **(13)**
- Karlsen, T. H., Schruppf, E., Boberg, K. M. (2010). Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* , 42, 390-400. **(10)**
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., et al. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* , 6 (11), 649-670. **(14)**
- Melek, J. y Sakuraba, A. (2014). Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* , 12, 32-44.e5 **(7)**
- Melum, E., Franke, A., Schramm, C., et al. (2011). Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* , 43, 17-9. **(12)**
- Polcz, M., Gu, J. y Florin, T. (2011). Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: the experience at Mater Health Services' Adult Hospital 1998-2009. *J Crohns Colitis* , 5, 148-5. **(8)**