



Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal

Antonio López San Román
Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Servicio de Gastroenterología
Hospital "Ramón y Cajal", 28034 Madrid

ALOPEZ.HRC@SALUD.MADRID.ORG

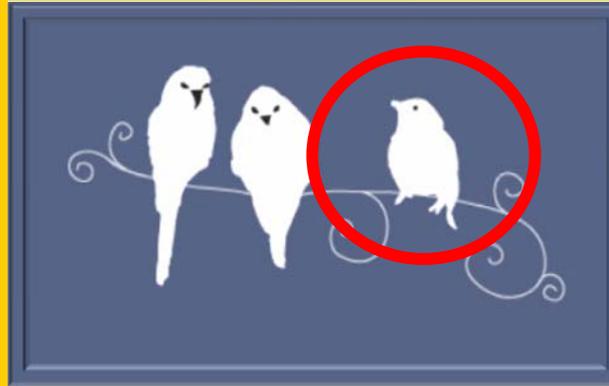
Concepto.

- Definición: “Alteraciones de otros sistemas que pueden preceder al diagnóstico de la enfermedad, pasar a un primer plano debido a su intensidad y, en numerosas ocasiones, condicionar el tratamiento”
- Criterios:
 - Más frecuentes que en la población general, o
 - Asociadas a la actividad de la EII
 - Se excluyen:
 - Las manifestaciones secundarias a una alteración anatómica, nutricional o metabólica condicionada por la propia enfermedad
 - Las alteraciones debidas a iatrogenia
 - La comorbilidad

Manifestaciones extraintestinales , iatrogenia y comorbilidad: una distinción importante.

Manifestaciones extraintestinales	Efectos adversos de los tratamientos	Comorbilidad	Consecuencias directas de la enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis • Eritema nodoso, pioderma, aftas • Uveitis, epiescleritis, blefaritis • Colangitis esclerosante primaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides : cataratas, glaucoma, alteraciones del ánimo, osteoporosis... • Inmunomoduladores: infecciones, neoplasia, lesión hepática, mielosupresión... • Biológicos: infecciones, neoplasia, desmielinizantes, reacciones infusionales, lupus inducido 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular • Hepática, biliar, pancreática, digestiva • Metabólica: obesidad • Neuropsiquiátrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatrices abdominales y retroperitoneales, hidronefrosis, obstrucción intestinal, infecundidad femenina... • Consecuencias de la resección intestinal : malabsorción, intestino corto, nefrolitiasis de oxalatos • Inflamación persistence: osteoporosis,, amiloidosis

MEI. Frecuencia.

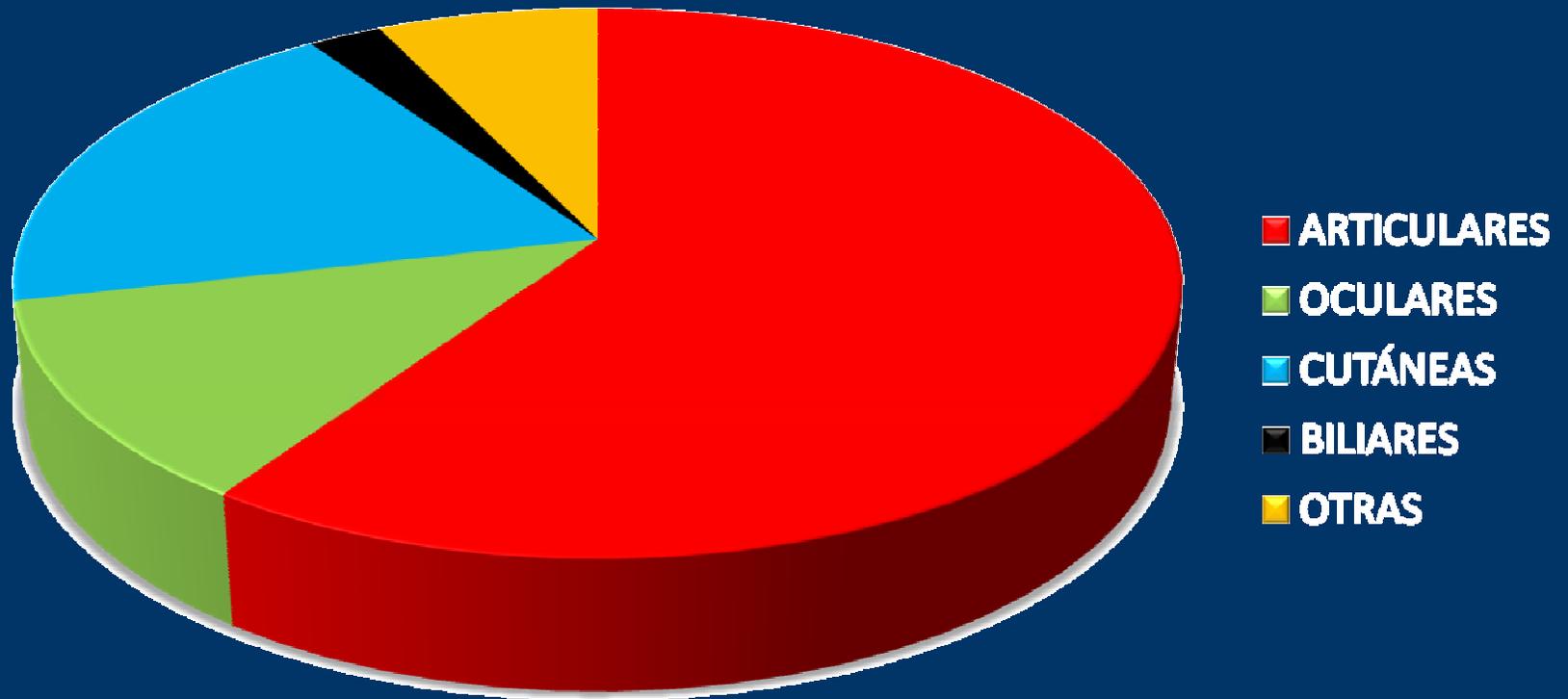


**UNO DE CADA TRES PACIENTES
SUFRIRÁ, EN ALGÚN MOMENTO,
UNA MEI CLÍNICAMENTE
SIGNIFICATIVA**



les: 25-35%
Seguimiento longitudinal: 35-50%
MEI subclínica: 60-70%

Importancia relativa de las diferentes MEI



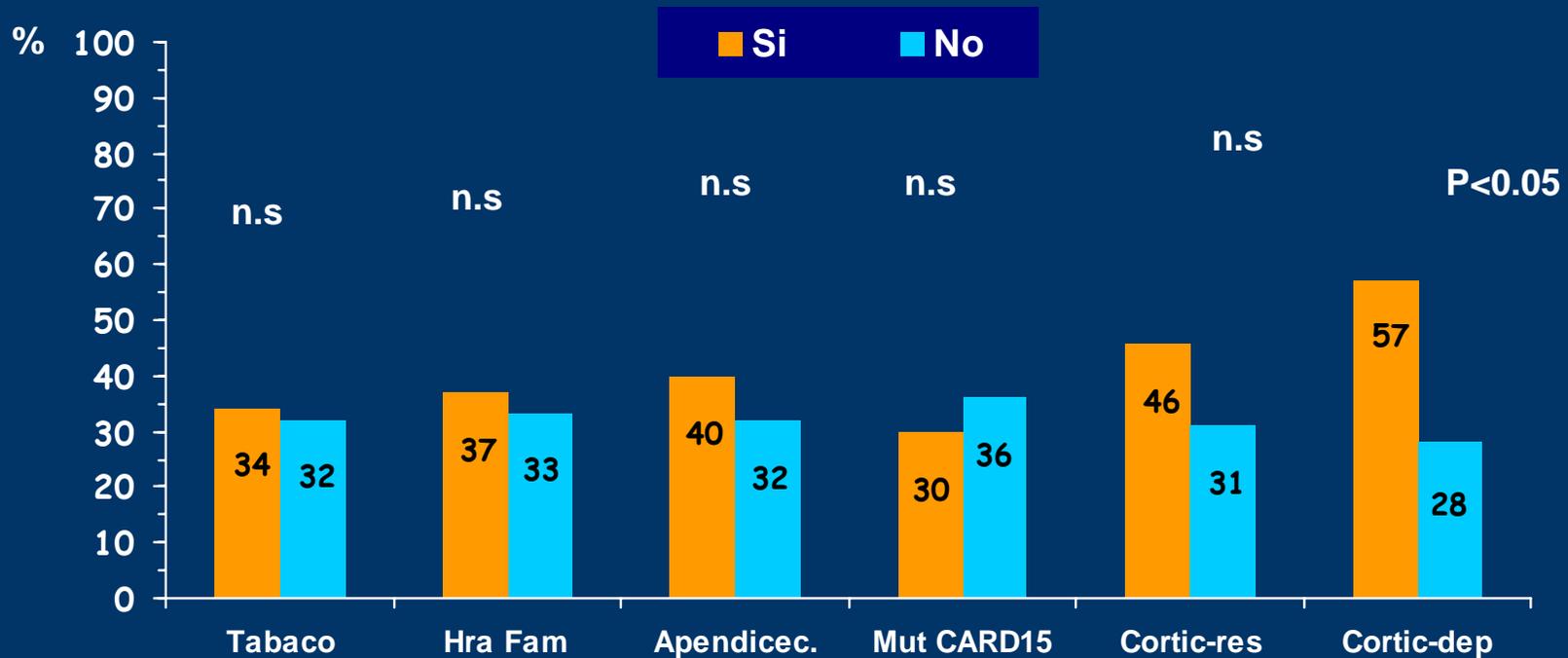
Manifestaciones extraintestinales

- Patogenia desconocida
 - ***Penetración de antígenos*** desde la luz intestinal y reacción cruzada con antígenos articulares, cutáneos, oculares y otros.
 - ***El fenómeno inflamatorio es también sistémico***, con aumento en el organismo de mediadores (IL2, IL6, TNFalfa), activación de clones linfocitarios y formación de inmunocomplejos.

Factores de riesgo para desarrollar manifestaciones extraintestinales

- Hay variaciones raciales:
 - mayor afectación por MEI en raza negra, sacrolileítis y uveítis especialmente
 - eritema nodoso más común en hispanos/nativos americanos del sur

Factores de riesgo para desarrollar manifestaciones extraintestinales



El sexo femenino, la localización colónica y los pacientes corticodependientes desarrollan más manifestaciones extraintestinales en EC

Manifestaciones extraintestinales. Dependencia de la actividad de la enfermedad.

MANIFESTACIÓN	RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD	RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA EII
Eritema nodoso	Fuerte	Buena
Artritis periférica tipo 1	Fuerte	Buena
Pioderma gangrenoso	Intermedia	Regular
Artritis periférica tipo 2	Intermedia	Regular
Uveítis	Intermedia	Regular
Sacrolileítis / espondilitis	Débil	Mala
Colangitis Esclerosante	Débil	Mala

Principales manifestaciones extraintestinales

- Cutáneomucosas
- Articulares
- Oftálmicas
- Biliares
- Trombofilia
- Otras

Cutáneomucosas

Manifestaciones extraintestinales cutáneas y mucosas (I)

- Estomatitis Aftosa
 - 10-15%
 - responde al tratamiento de base
- Eritema nodoso
 - 10-15%
 - Afectación principal: áreas pretibiales
 - nódulos inflamatorios, paniculitis con infiltrado mixto
 - responde al tratamiento de base
- Pioestomatitis vegetante
 - se asocia en el 90% a colitis ulcerosa
 - pústulas que se ulceran , en mucosa oral



Manifestaciones extraintestinales cutáneas y mucosas (II)

Pioderma gangrenoso

- 1-5%, en jóvenes es típico de CU y su hallazgo es indicación de descartarla
- diagnóstico diferencial a veces difícil: histología y cultivos
- **Deja cicatriz al curar**
- Puede aparecer en localización periestomal
- Relación variable con la actividad

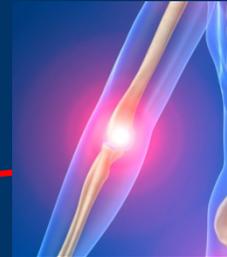
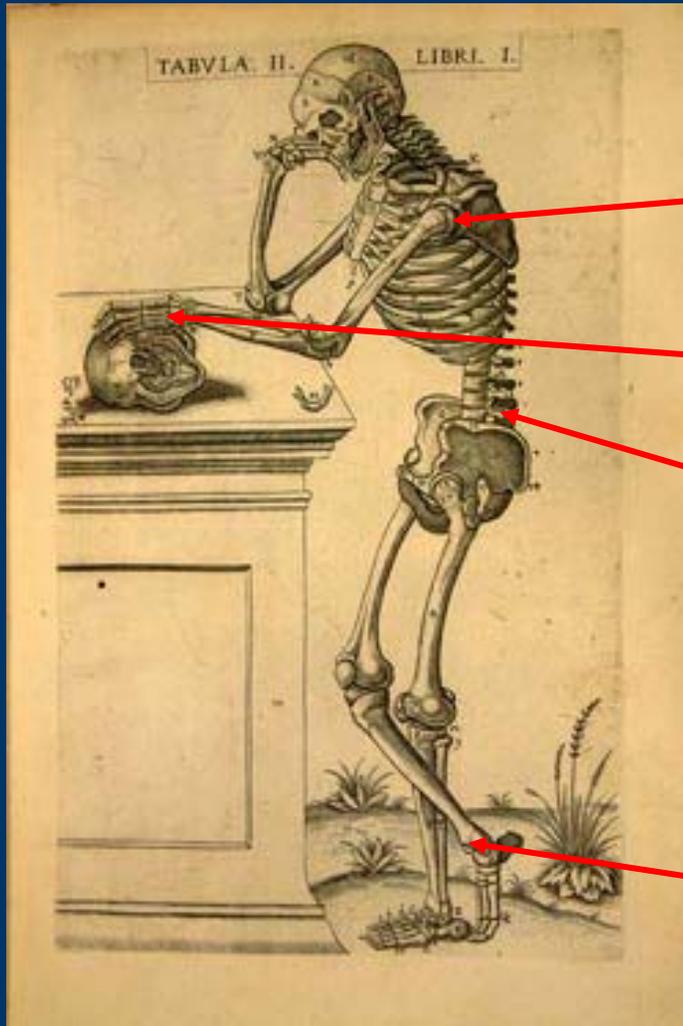


Manifestaciones extraintestinales cutáneas y mucosas (III)

- Para el tratamiento del pioderma gangrenoso, los corticoides eran la primera línea; ciclosporina, azatioprina o tacrolimus en casos refractarios
- Tenemos otra opción: **infiximab**, con eficacia demostrada en un estudio aleatorizado doble ciego contra placebo
 - 30 pacientes, 5 mg/kg, mejoran (46% (6/13) del grupo IFX versus 6% (1/17) del grupo placebo, $p = 0.025$)
 - Los no respondedores se trataron en abierto: también eficaz
- Es posible la terapia con tacrólimus tópico

Articulares

Artropatía asociada a EII. Tipos y prevalencia.



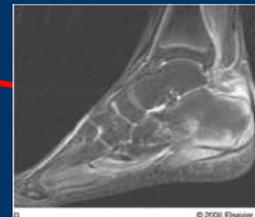
Periférica tipo I



Periférica tipo II



Axial



Entesitis

Artropatía asociada a EI. Tipos y prevalencia.

- MOLESTIAS ARTICULARES / ARTROPATÍAS: 1/3 de los pacientes
- ARTRITIS PERIFÉRICA: 5-30%
 - TIPO 1: 4-25%
 - TIPO 2: 2-5%
- ARTROPATÍA AXIAL: 4-20% (criterios de Nueva York vs criterios de la ESSG)
 - ESPONDILITIS
 - SACROILEITIS
- ENTESITIS: ?

Cómo enfocar el tratamiento de la artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

- No conviene molestar a los pacientes asintomáticos: no se ha demostrado que ninguna intervención médica altere la progresión y el pronóstico, salvo quizás los AINEs
- Se debe PRESTAR ATENCIÓN a quejas acerca de articulaciones doloridas o hinchadas, rigidez articular, parestesias, alteraciones de la marcha...
- Los pacientes con EII pueden tener gota, artritis séptica, pseudogota...
- Ojo a las artralgiias inducidas por fármacos: azatioprina
- Beneficio general de medidas físicas
- “Lo que es bueno para el intestino, es bueno para las articulaciones”

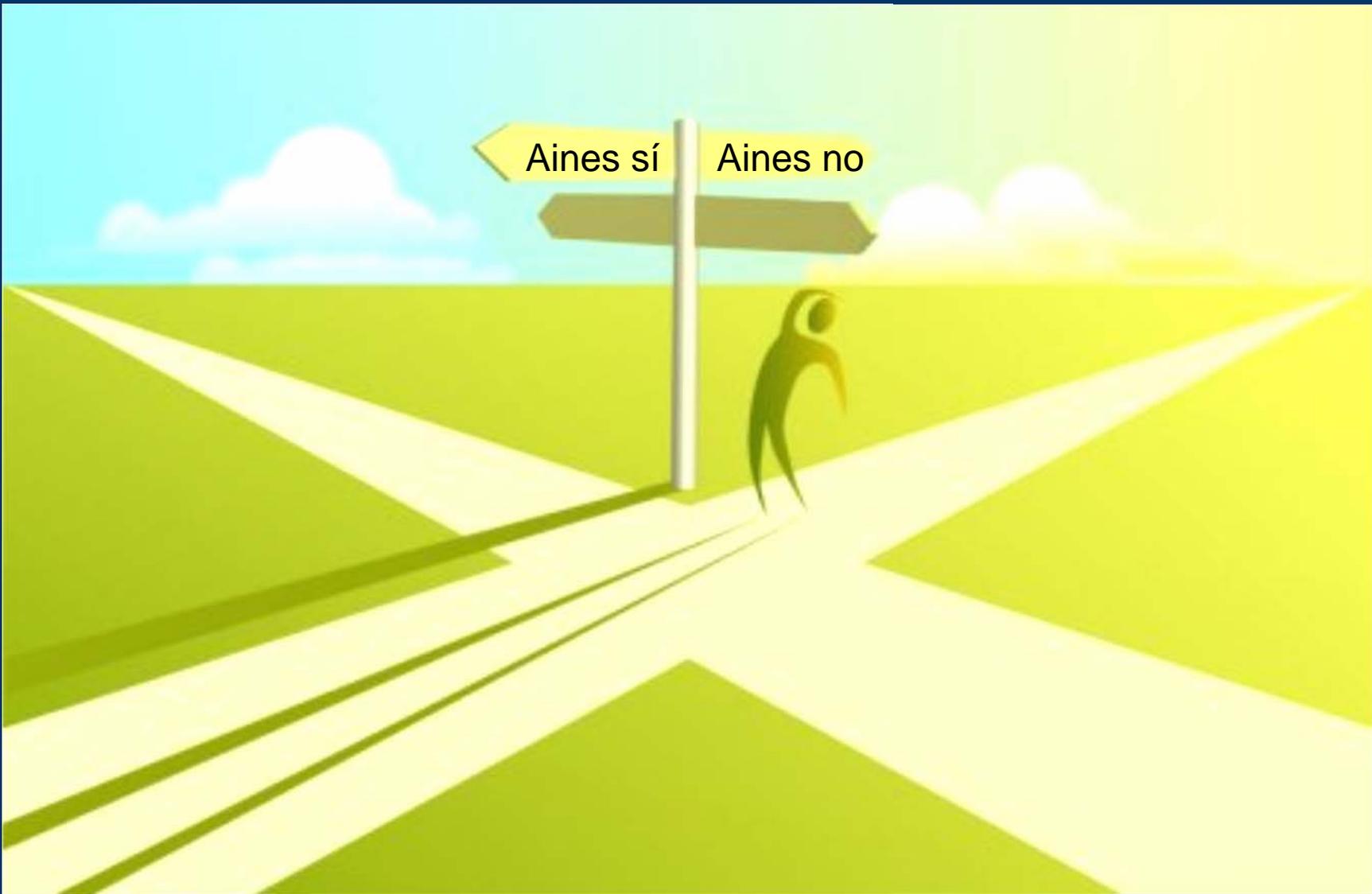
Lo que es bueno para el intestino, es bueno para las articulaciones , pero...

...¿estamos seguros de que lo que es bueno para las articulaciones lo es también para el intestino?



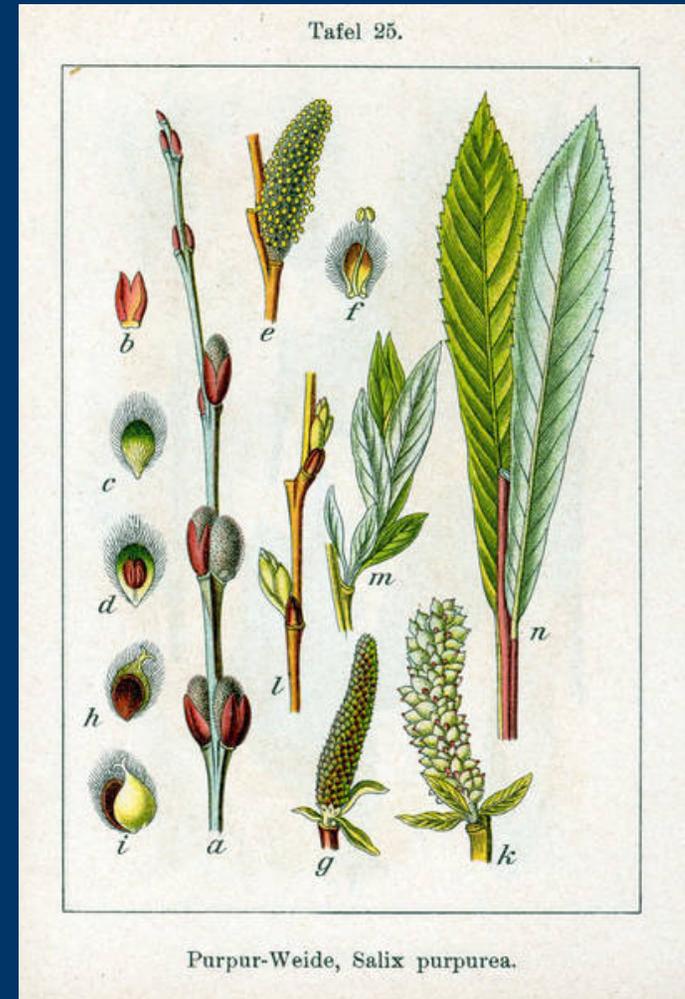
Aines sí

Aines no



AINEs y enfermedad inflamatoria intestinal

- Los AINEs son la piedra angular de la terapéutica reumatológica
- Sus efectos adversos incluyen lesiones en el intestino que pueden simular EII
- El uso de AINEs en la EII es controvertido...



AINEs y EII

- El mecanismo de la lesión intestinal por AINEs es la inhibición simultánea de COX-1 y COX-2
- Hay pruebas de que tanto los inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs) como la inhibición de COX-1 (Aspirina[®] a baja dosis) son seguros en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Deben considerarse siempre los riesgos cardiovascular y tromboembólico

AINEs y EII

FELDER Am J Gastroenterol 00: estudio casos y controles, el 31% de los ingresados con EII había usado AINEs, frente al 2% de controles con SII

BONNER Am J Gastroenterol 00: the porcentaje de uso de AINEs similar en pacientes activos e inactivos

KAUFMANN Ann Inter Med 87: **CUATRO PACIENTES** con brote tras AINEs

MEYER Dig Dis Sci 2006: se asocian los AINEs y la recidiva, pero grupos no comparables

KEFALAKES Eur J Clin Pharmacol 09: “**hay evidencia de que los AINEs pueden desencadenar un brote**, pero los datos no son claros Se toleran bien los inhibidores de COX2 y los salicilatos a dosis antiagregantes

TAKEUCHI Clin Gastroenterol Hepatol 06: AINEs asociados con “frecuente y precoz” reactivación de la EII

AINEs y EII



Estudio poblacional prospectivo acerca de desencadenantes de brote en la EI

- Se siguió prospectivamente a una serie de pacientes, comparando 174 que tuvieron brote con 209 que no
- No hubo diferencias entre uno y otro grupo en cuanto a uso de AINEs, antibióticos o presencia de infecciones
- La regresión logística multivariable sólo detectó como desencadenante de brote el estrés percibido (OR 2.40)



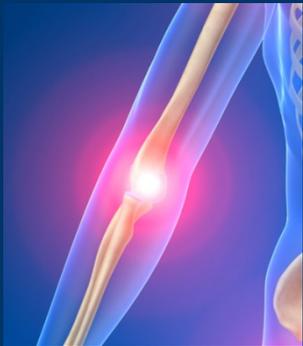
AINEs y EII

- Schur P, UpToDate® 2010 “A pesar de las preocupaciones existentes ... hemos empleado con éxito los AINEs en personas con EII; sin embargo, si aparecen signos o síntomas de actividad, es prudente suspenderlos temporal o definitivamente”
- López SanRomán, en Gassull MA, 2007: “...si la indicación para tratamiento con AINEs está bien establecida, animamos al paciente a tomarlos, suspendiéndolos si sospechamos reactivación de la enfermedad”
- Si no se toleran, mejor evitar en el futuro

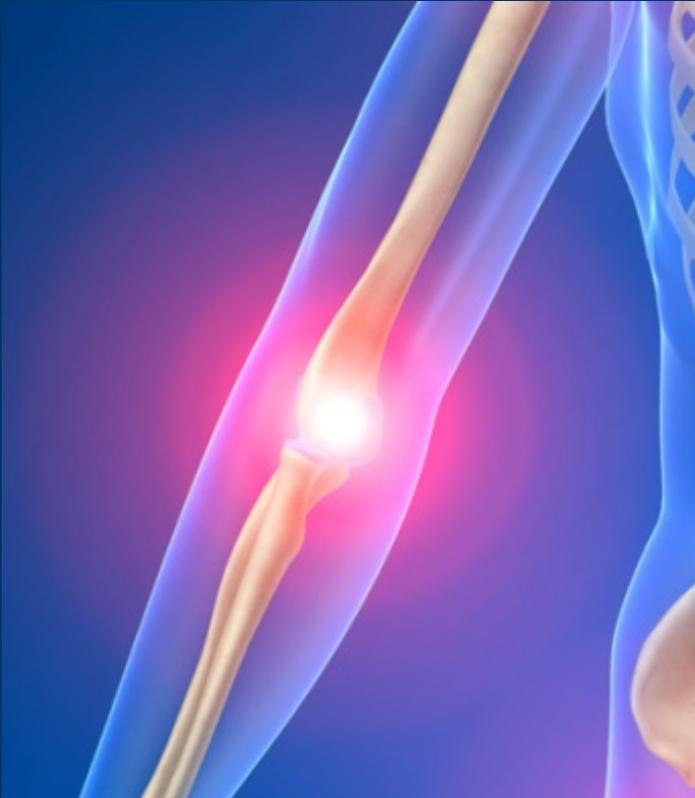
¿CÓMO ACTUAR ENTONCES?

Artropatía asociada a EII: como actuar.

- CONSIDEREMOS el tipo de artropatía al que nos enfrentamos:

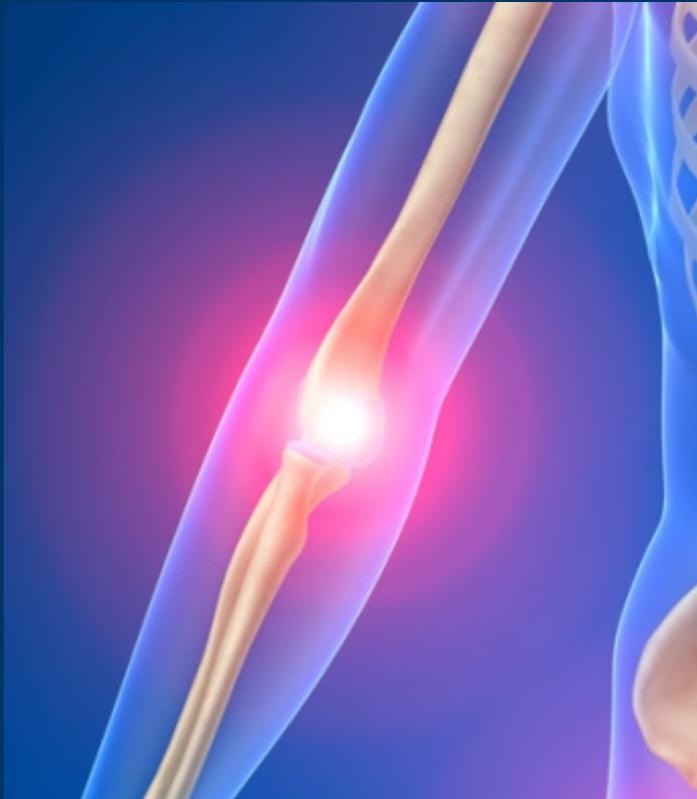


Artritis periférica tipo I



- Frecuente (4-25%)
- Se asocia a los brotes, pero puede ser el primer signo incluso años antes
- Más frecuente al principio de la evolución
- Fácil de reconocer, los pacientes la refieren espontáneamente
- Asimétrica, de grandes articulaciones, pauciarticular, no deformante

Artritis periférica tipo I: tratamiento



- No se suele necesitar tratamiento específico
- Cederá con el brote
- Todos los fármacos que empleamos en el tratamiento del brote tienen efecto sobre la artritis

Artritis periférica tipo II



- Menos frecuente que la tipo I: 2-5%
- También más sutil clínicamente
- Poliarticular, simétrica, casi sin signos inflamatorios
- Los pacientes la refieren con menos insistencia

Artritis periférica tipo II: tratamiento



- La piedra angular es una combinación de medios físicos y AINEs



Si fallan los AINEs...

- Si los AINEs fallan o no se toleran, se puede intentar un ciclo de metotrexato en la artritis periférica tipo II (evidencia no controlada)
- La sulfasalazina puede ayudar en algunos casos (evidencia no controlada)
- En la enfermedad localizada, se pueden usar infiltraciones de glucocorticoides (evidencia no controlada)
- Puede intentarse infliximab (evidencia no controlada)



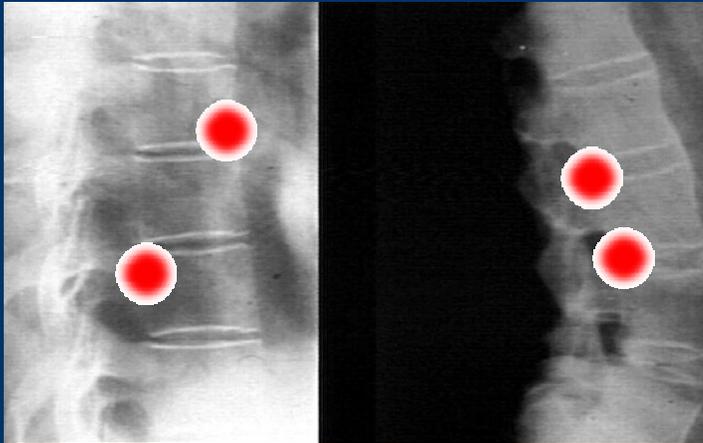
Manifestaciones extraintestinales osteoarticulares.

Artritis axiales.

- **Espondilitis anquilosante**

- se asocia a CU y EC
- hay enfermedad intestinal en el 20% de las EA
- a su vez, aparece EA en un 2-6% de las colitis (según criterios estrictos), pero hasta un 15% puede tener espondiloartropatía (criterios GEEE)
- 95% son HLA-B27 (+), 60-70% en las asociadas a EII
- curso habitualmente independiente
- tratamiento propio: analgesia, sulfasalazina, corticoides, metotrexato (menos efectivo que en artritis periféricas), infliximab

Artritis axial



- Se pueden afectar la columna y las sacroiliacas
- La prevalencia de sacroileítis asintomática según al RM es muy alta: los hallazgos se deben poner en contexto clínico
- Los resultados diagnósticos han de interpretarse con cuidado
- Lo más importante: categorizar el dolor como inflamatorio o no inflamatorio

Lumbalgia inflamatoria



- Lumbalgia de más de 3 meses de duración que cumple al menos 4 de los siguientes criterios:
 - ✓ Edad al comienzo menor de 40 años
 - ✓ Comienzo insidioso
 - ✓ Mejoría con el ejercicio
 - ✓ Ausencia de mejoría con el reposo
 - ✓ Dolor nocturno, con mejoría al levantarse

Lumbalgia inflamatoria

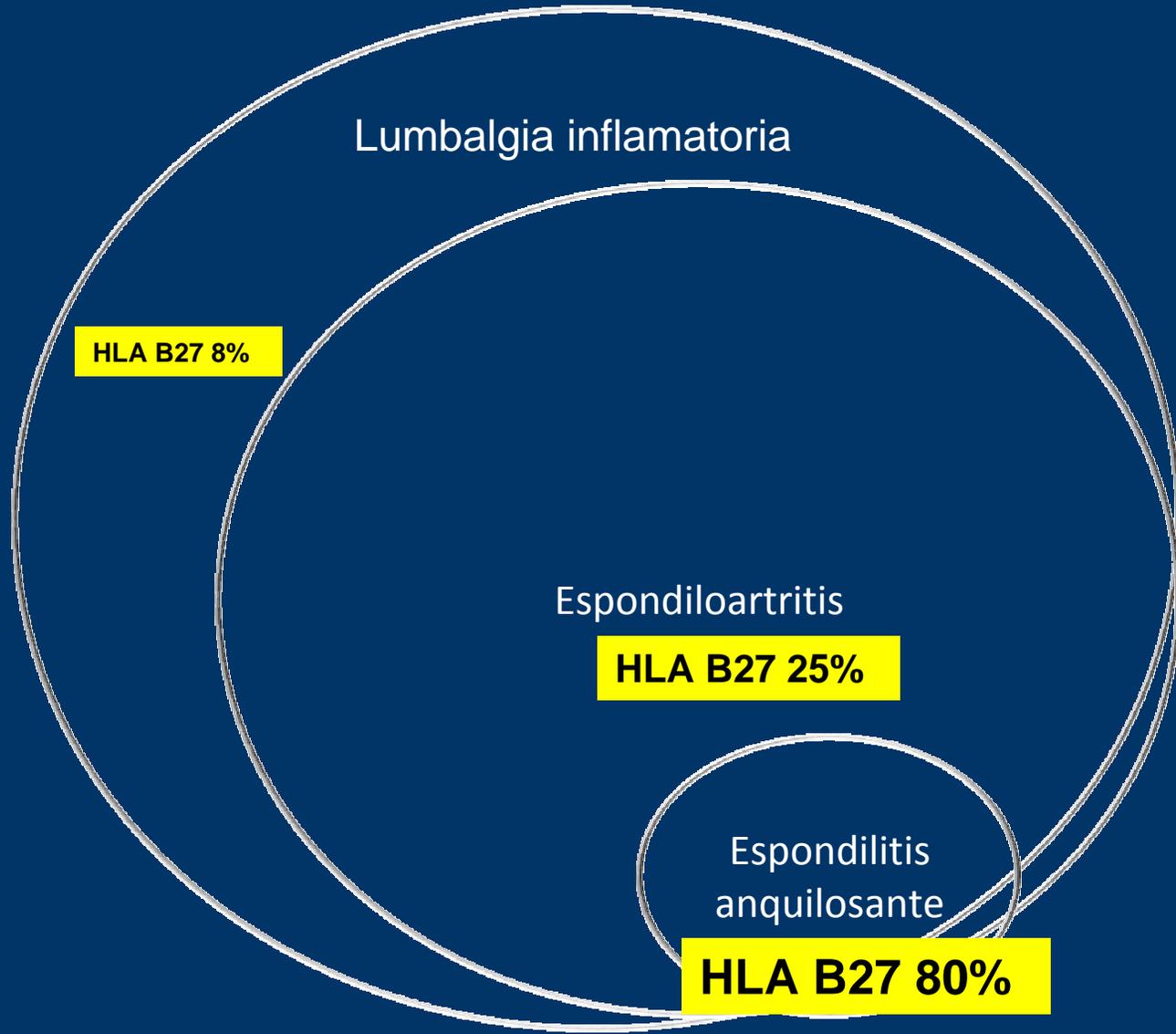
HLA B27 8%

Espondiloartritis

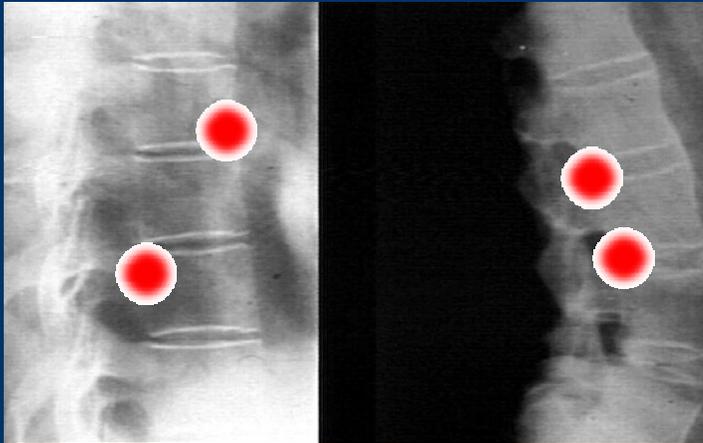
HLA B27 25%

Espondilitis
anquilosante

HLA B27 80%

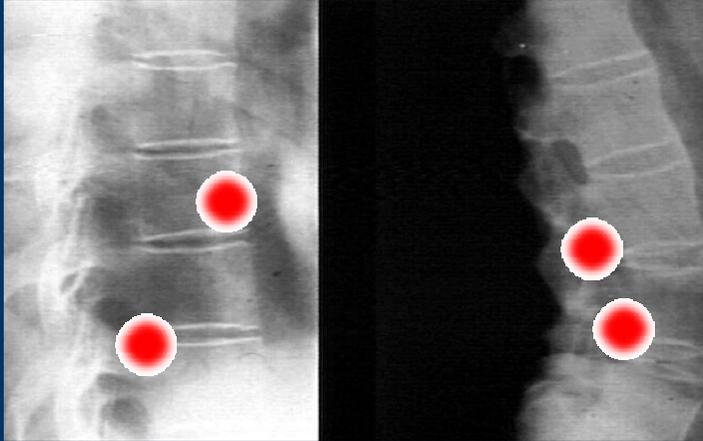


Artritis axial



- Dos situaciones:
 - EA clásica (criterios de Nueva York criteria, la mayoría HLA B27(+), tendencia a progresar, tratamiento bien definido
 - Espondiloartropatías seronegativas, criterios de GEEE, tratamiento menos establecido

Artritis axial: tratamiento



- La lumbalgia no inflamatoria se debe tratar con AINEs
- Los AINEs son también la primera línea para la espondiloartropatía seronegativa
- La espondiloartropatía seronegativa que no responde y la EA deben probablemente recibir biológicos

Sin embargo...



- Los OBJETIVOS del tratamiento van más allá del simple alivio del dolor
- La EVALUACIÓN ha de hacerse apropiadamente: rigidez, deformidad, limitación de movimiento, número de articulaciones dolorosas, entesitis, dactilitis...
- No es siempre fácil interpretar los CAMBIOS RADIOGRÁFICOS y su progresión
- Los ÍNDICES DE ACTIVIDAD deben comprenderse y seleccionarse adecuadamente
- Los INDICADORES PRONÓSTICOS son importantes

Un paciente con
enfermedad inflamatoria
intestinal y artropatía axial
con datos inflamatorios
debe ser visto en una
consulta adecuada, para
seleccionar y controlar el
tratamiento
adecuadamente

En esa consulta...

- Se confirmará el diagnóstico
- Se evaluará el daño articular presente y se explorarán las lesiones radiográficas
- Se calcularán los índices y se evaluará el pronóstico
- Se tratará al paciente con AINEs y biológicos y quizás otras opciones complementarias (infiltraciones locales, cursos cortos de GCS, metotrexate, sulfasalazina...)



Oculares

Manifestaciones extraintestinales oculares.

Ojo rojo: siempre evaluación oftalmológica urgente !!!

- Epiescleritis/escleritis
 - la forma benigna, afecta al 3-5%; más frecuente epiescleritis
 - síndrome de ojo rojo y doloroso **sin pérdida de visión**
 - suele responder a tratamiento general; esteroides tópicos



Manifestaciones extraintestinales oculares.

Ojo rojo: siempre evaluación oftalmológica urgente !!!



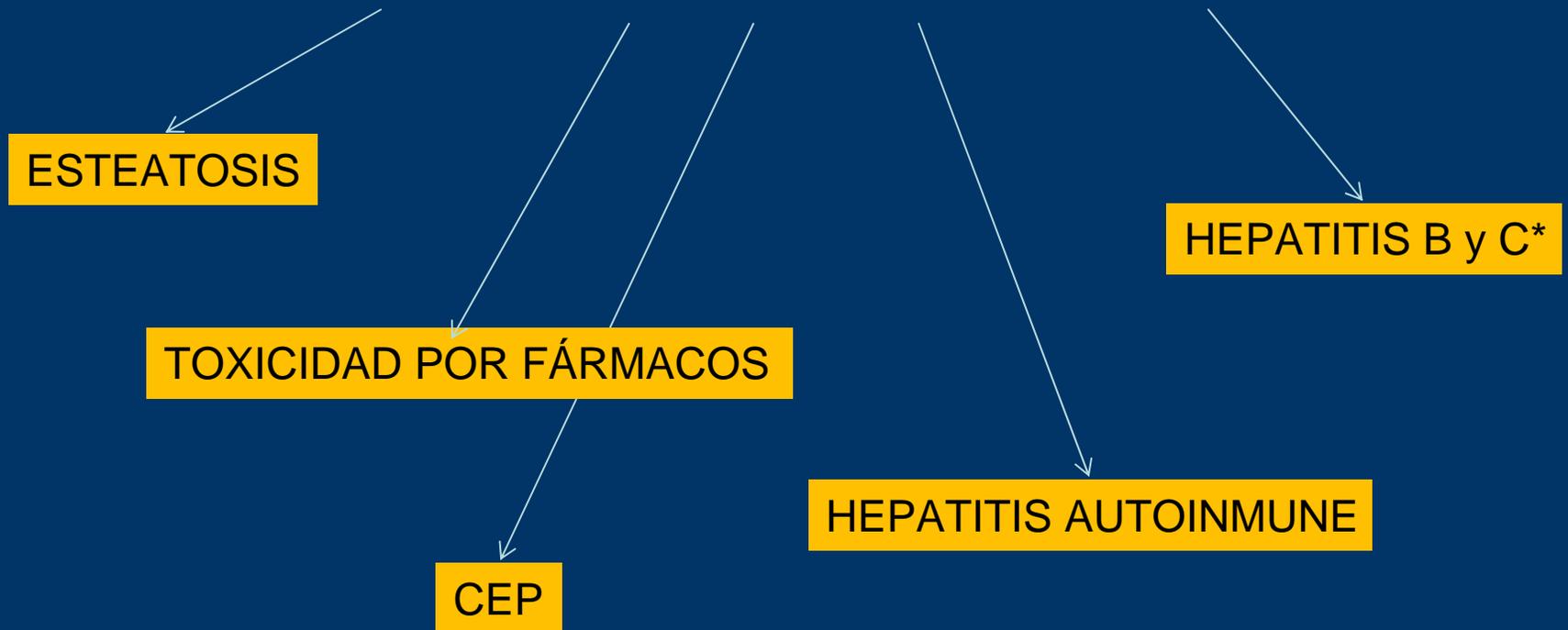
- Uveítis.

- la forma grave es una urgencia y afecta al 0.5-2%
- dolor ocular, visión borrosa (iritis), pérdida de visión (coroiditis)
- puede dejar sinequias, glaucoma y ceguera
- tratamiento propio: local y esteroides sistémicos
- casos refractarios: inmunosupresores, infliximab

Hepatobiliares

Manifestaciones extraintestinales hepatobiliares

10% presentan alteración de PFH en un momento dado, 50% a lo largo de la evolución:
precaución al evaluarlas



Manifestaciones extraintestinales hepatobiliares

Colangitis esclerosante: LA MÁS TÍPICA PERO NO LA MÁS FRECUENTE

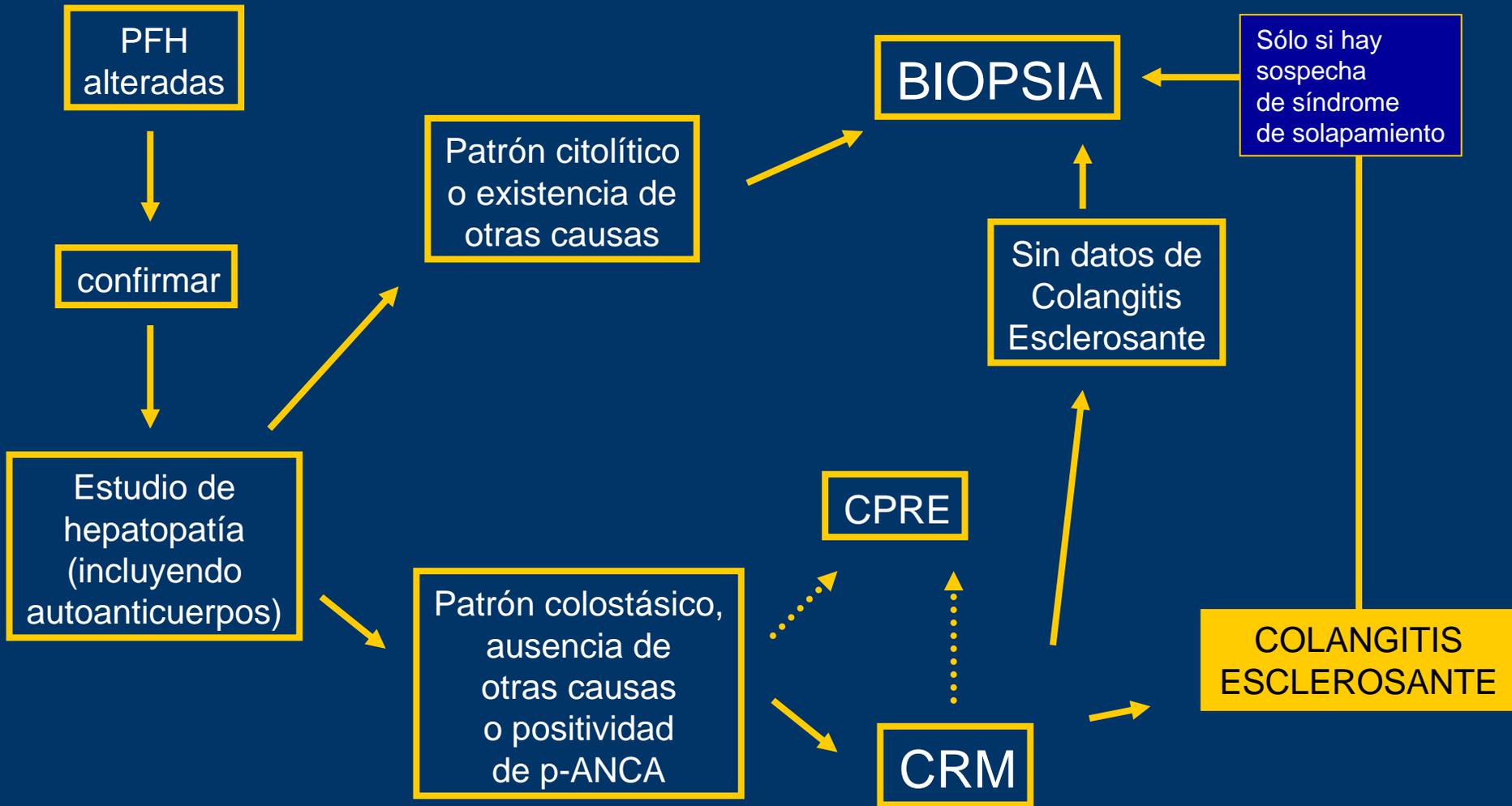
- 3-5% de los pacientes (10% subclínica?)
- Más en colitis que en EC
- Varones jóvenes
- Susceptibilidad genética, reacción cruzada colonocito - epitelio biliar, aumento de expresión HLA DR

Manifestaciones extraintestinales hepatobiliares

Colangitis esclerosante

- descartarla en colostasis
- 55-70% p-ANCA⊕
- frecuencia elevada de colangiocarcinoma (10% en el momento del trasplante) y cáncer de colon
- complicaciones: sepsis biliar, coledocolitiasis
- supervivencia 10-12 años
- tratamiento: decepcionante; dilataciones; trasplante

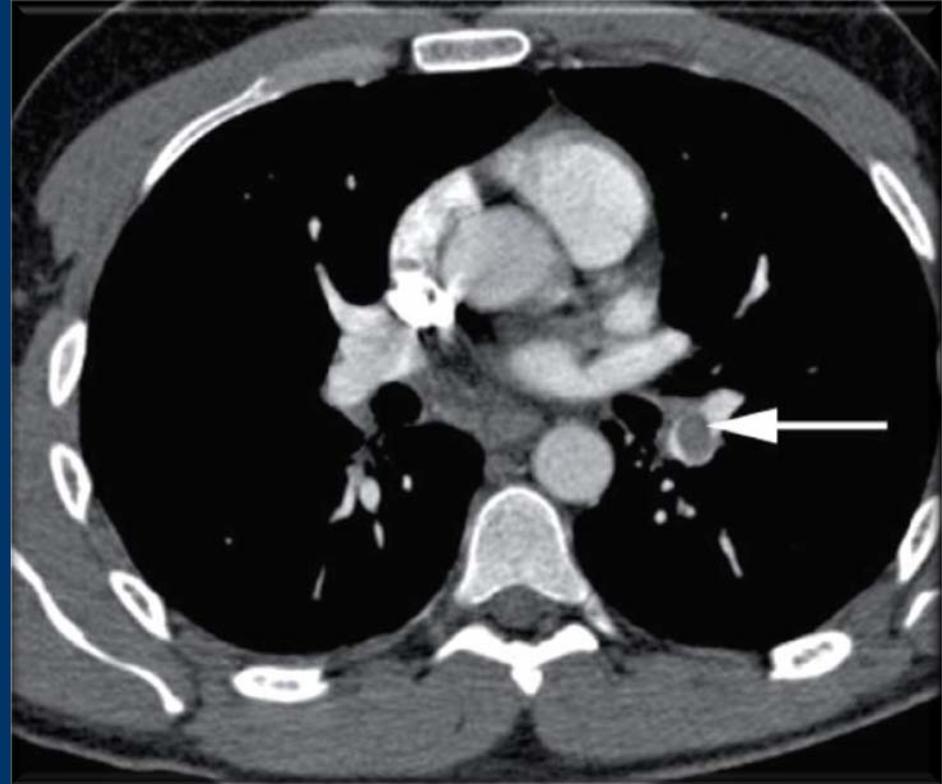
Actuación ante la alteración de PFH



Trombofilia y otras

Manifestaciones extraintestinales: fenómenos trombóticos

- Tendencia trombofílica (aumento fV, fVII, plaquetas, otros como mutación factor V - Leiden en 15% de los pacientes con EICI y trombosis)
- Factores favorecedores: encamamiento, vías centrales....
- Aparece entre el 1 y el 6% de los pacientes
- Afectan venas profundas en MMII y pelvis
- Tercera causa de muerte; aparentemente raras pero 30% en necropsias



Guedon et al. Am J Gastroenterol 2001

Fenómenos trombóticos. ¿Cuál es el riesgo?

- Intento de cuantificar el riesgo de TEV en diferentes fases de la EII: dos cohortes de la *General Practice Research Database*: 13.756 pacientes con EII y 71.672 controles
- TEV en 139 pacientes y 165 controles (HR 3'4, IC95% 2·7–4·3;p<0'0001)
- En el **brote**, el incremento del riesgo fue mucho mayor (HR 8'4, 5'5–12'8; p<0'0001).
- Este riesgo fue **mayor en brotes no hospitalizados** (HR 15'8) que hospitalizados (HR 3'2)

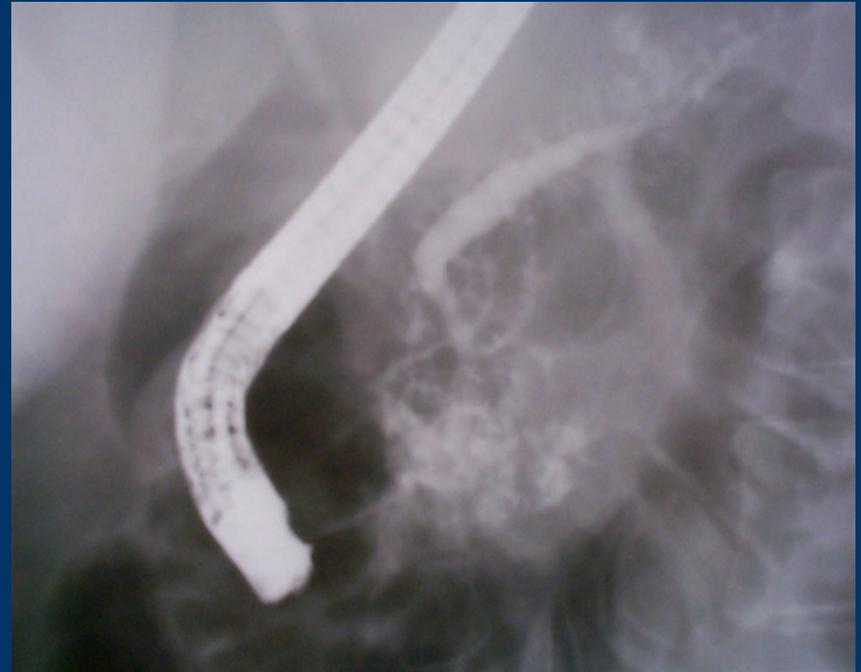


**PROFILAXIS DE TEV EN
TODOS LOS PACIENTES CON
BROTE GRAVE Y EN
AQUELLOS CON BROTE
MODERADO Y ALGÚN
FACTOR DE RIESGO MÁS**

**FACTOR DE RIESGO MÁS
MODERADO Y ALGÚN**

Manifestaciones extraintestinales: otras-raras

- Pancreáticas: pancreatitis crónica, idiopática y autoinmune
- Pulmonares: alteración de la difusión, bronquiectasias, derrame pleural, alveolitis, estenosis
- Cardíacas: pericarditis, trastornos de conducción
- Neurológicas: vasculares, polineuritis
- Endocrinas: positividad de autoanticuerpos antitiroglobulina, hipertiroidismo
- Síndrome de Sweet



Manifestaciones extraintestinales: tres pensamientos finales

1. Las MEI pueden condicionar el tratamiento de un brote, y en general “aumentan” la gravedad
2. No todo lo que le pasa fuera del intestino a una persona con EI es una MEI
3. Aunque algunas MEI se manejan fácilmente, otras requieren estudio y apoyo especializados