

## PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- III Symposium Internacional "César Chantar Barrios" sobre EII. Madrid, 3 y 4 de junio de 2011
- Semana de las Enfermedades Digestivas 2011. Sevilla, 12 a 14 de Junio de 2011
- XXII Reunión Nacional de GETECCU. Madrid, 7 y 8 de octubre de 2011
- 19<sup>th</sup> UEGW Stockholm 22-26 Octubre 2011
- 7<sup>th</sup> Congress of ECCO Barcelona February 16-18, 2012

## WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

[www.geteccu.org](http://www.geteccu.org)  
[www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)  
[www.sepd.es](http://www.sepd.es)  
[www.uegw.org](http://www.uegw.org)  
[www.ddw.org](http://www.ddw.org)  
[www.ecco-ibd.org](http://www.ecco-ibd.org)  
[www.ccfa.org](http://www.ccfa.org)  
[www.sgp.net](http://www.sgp.net)

## REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- Inflammatory Bowel Disease ([www.ibdjournal.com](http://www.ibdjournal.com))
- Journal of Crohn's and Colitis ([www.ecco-jccjournal.org](http://www.ecco-jccjournal.org))
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día ([www.eiialdia.com/](http://www.eiialdia.com/))

## PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES DE EIGA:

- Gastroenterology ([www.gastrojournal.org](http://www.gastrojournal.org))
- Gut ([www.gut.bmj.com](http://www.gut.bmj.com))
- American Journal of Gastroenterology ([www.amjgastro.com](http://www.amjgastro.com))
- European Journal of Gastroenterology ([www.eurojgh.com](http://www.eurojgh.com))
- Revista española de enfermedades digestivas ([www.reed.es](http://www.reed.es))
- Gastroenterología y Hepatología ([www.doyma.es/revistas](http://www.doyma.es/revistas))

# INFLAMATORIA

"REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA"

## COMITÉ EDITORIAL

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

## JUNTA DIRECTIVA

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

## AGENDA

### TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA

#### DUBLIN, 6th Congreso ECCO

V. Ollero, M. Barreiro, S. Pereira, A. Echarri, A. Fernandez, D. Martinez, V. Hernández, D. Carpio, J. Castro, A. Lorenzo "Use of adalimumab in anti-TNF naive Crohn's disease patients: Clinical experience in a multi-center cohort"

W. Zabala-Fernández, M. Barreiro-de Acosta, A. Echarri, D. Carpio, S. Pereira, J. Castro, A. Lorenzo, R. Cruz, A. Carracedo, F. Barros "Candidate genes for azathioprine's efficacy or toxicity in inflammatory bowel disease patients using a exome-wide genotyping analysis"

M. Barreiro-de Acosta, W. Zabala-Fernández, A. Echarri, D. Carpio, A. Lorenzo, J. Castro, S. Pereira, D. Martínez-Ares, I. Martín-Granizo, M. Cordon, A. Carracedo, F. Barros "Pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine detects relation between ITPase deficiency and clinical response"

#### CHICAGO, DDW

M. Barreiro-de Acosta, W. Zabala-Fernández, A. Echarri, D. Carpio, A. Lorenzo, J. Castro, S. Pereira, D. Martínez-Ares, I. Martín-Granizo, M. Cordon, A. Carracedo, F. Barros "Pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine detects relation between ITPase deficiency and clinical response"

El presente trabajo fue premiado como un poster destacado dentro de la sección de efectos adversos de los fármacos de la EII.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| La Editorial .....   | 1  |
| Trasplante autólogo de médula ósea en la enfermedad de Crohn .....                     | 3  |
| La tuberculosis en pacientes candidatos o en tratamiento con fármacos biológicos ..... | 8  |
| Tiopurinas y riesgo de linfoma en enfermedad inflamatoria intestinal .....             | 17 |
| Biológicos y reacciones cutáneas .....   | 22 |
| Imágenes en EICI .....   | 31 |
| Agenda .....   | 34 |

### SECRETARÍA TÉCNICA:



dirección: C/ Rosalía de Castro, 13 - 1º Izda. 15004 A Coruña  
teléfono: 981 216 416 fax: 981 217 542  
e-mail: congrega@congrega.es web: www.congrega.es

El pasado 12-13 de noviembre celebramos en Pontevedra las IV Jornadas Monográficas en EII organizadas por EIGA. Desde la Junta Directiva de EIGA siempre hemos considerado estas jornadas como uno de los puntales de nuestra actividad, centrada según nuestros estatutos en promover el conocimiento de la EII en Galicia y favorecer la discusión entre los profesionales que nos dedicamos a tratar estos pacientes, convirtiendo las Jornadas en un foro de reunión y debate. Desde las primeras Jornadas celebradas en 2004 hemos ido ganando fuerza y experiencia en su organización y fruto de ello es el excelente balance de estas IV Jornadas:

En primer lugar se volvió a demostrar el interés que la EII despierta entre los profesionales de Galicia y, por ende, la necesidad de promover y mantener este tipo de reuniones. Finalmente contamos con la considerable cifra de 101 inscritos, pero lo que es más importante aún es que el número de asistentes fue de 97 en la jornada del viernes y 91 en la jornada de sábado, mostrando el atractivo del programa científico que habíamos preparado. También avanzamos en el objetivo de que estas Jornadas se vayan convirtiendo paulatinamente en un punto de referencia dentro del circuito de eventos de EII en España y, especialmente, que signifiquen un punto de atracción para los especialistas del norte de España, ya que el 25% de los asistentes vinieron de otras regiones de España.

Además de las estimables cifras de inscritos y asistentes, el nivel científico de las sesiones y de los ponentes fue muy elevado, como demuestran las encuestas de valoración recogidas, la mayoría con un muy bueno o excelente. La sesión de Controversias en Colitis Ulcerosa a cargo de ponentes gallegos y la Sesión de Enfermedad de Crohn refractaria a cargo de figuras nacionales, abarcaron temas controvertidos y candentes y permitieron una muy interesante discusión. La clásica sesión matinal de casos interactivos se centró esta vez en los Efectos secundarios de los fármacos que utilizamos para tratar la EII, fue muy dinámica y participativa y los porcentajes de respuestas correctas obtenidos demuestran el alto nivel de los facultativos gallegos que nos dedicamos a tratar estos pacientes. Además, la conferencia de clausura sobre las Unidades de Atención Integral en EII, nos mostró la necesidad de implementar estas modernas estructuras asistenciales, convenciendo a nuestra administración de la utilidad de controlar todo el proceso asistencial centrado en el enfermo, las consultas de enfermería y monográficas, la endoscopia, la hospitalización y la coordinación con otros especialistas (cirujanos, reumatólogos, radiólogos...).

La guinda de estas Jornadas fue contar con la presencia del Dr. Miguel Regueiro, figura de primer nivel mundial, que no solo nos deleitó con una magnífica revisión sobre la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn sino que además nos permitió conocer algunas interioridades de su trayectoria profesional y de la puesta en marcha de su Centro de EII en Pittsburg, sirviendo de estímulo para que todos nosotros sigamos luchando por nuevas metas.

Agradecemos a todos vuestra asistencia y participación y la colaboración que siempre brindasteis al Comité Organizador. Vuestro en definitiva es el éxito de esta reunión. Agradecer también a la industria farmacéutica su inestimable colaboración a pesar de los tiempos de crisis en los que estamos inmersos. Sin su apoyo, prácticamente ninguna de estas actividades de reunión y formación continuada serían posibles.

Por último, os emplazo a colaborar para que las próximas Jornadas Monográficas en EII, que tendrán lugar en Ferrol en 2012, sigan incrementando el nivel y prestigio obtenidos.

**Dr. Daniel Carpio**

Presidente del Comité Organizador  
de las IV Jornadas de Actualización en EICI

## TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

**Elena Ricart**

Departamento de Gastroenterología.  
Hospital Clínico de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica inflamatoria del tracto digestivo que cursa a brotes y que puede ocasionar una afectación transmural de cualquier área del tracto digestivo. A pesar de los notables progresos realizados en las últimas décadas en el conocimiento de las causas y los mecanismos implicados en el desarrollo de la EC, la etiología de ésta sigue sin estar aclarada. Se postula que para su desarrollo se requiere de la interacción de varios factores genéticos, ambientales (incluyendo la microflora endógena) e inmunológicos que darían lugar a una respuesta inmune exagerada. El tratamiento actual de la EC incluye el uso de agentes antiinflamatorios no específicos como los aminosalicilatos, los corticoides, los inmunosupresores y los fármacos anti-TNF. Hasta hace unos años el objetivo del tratamiento de la EI consistía en inducir y mantener la remisión clínica de los pacientes a largo plazo sin corticoides. Actualmente, los objetivos del tratamiento son más ambiciosos e incluyen, entre otros, la cicatrización de las lesiones mucosas con la finalidad de disminuir la tasa de complicaciones y la necesidad de cirugía<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de la creciente utilización y optimización de tratamientos inmunosupresores y biológicos, la necesidad de resección intestinal en la EC se ha mantenido estable en las últimas décadas<sup>2</sup>. Todos los fármacos utilizados para el tratamiento de la EC, especialmente corticoides, inmunosupresores y agentes biológicos, tiene efectos secundarios a corto y largo plazo. Además, existe una proporción de pacientes que no responden a los tratamientos médicos disponibles o en los que la opción quirúrgica no es factible debido a la extensión y/o a la localización de las lesiones. Por este motivo son necesarios nuevos enfoques terapéuticos, que en condiciones ideales, deberían

poder alterar el curso natural de la enfermedad. La terapia celular, en un intento de “restablecer el sistema inmunológico” está revolucionando la perspectiva de tratamiento para aquellos pacientes con EC en los que la terapia convencional no ha sido eficaz y a los cuales no se les puede ofrecer una alternativa quirúrgica válida.

Las propiedades biológicas de las células madre y su capacidad de auto-renovación y regeneración de tejidos junto con su capacidad inmunomoduladora han suscitado un enorme interés para el tratamiento de enfermedades graves inmunológicamente mediadas, incluyendo la EC.

### Trasplante de células madre hematopoyéticas: Conceptos generales

El fundamento del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) consiste en el restablecimiento del sistema inmunológico tras la administración de una quimioterapia que elimina los linfocitos T auto-reactivos y las células memoria para crear una nueva estirpe de linfocitos tolerantes<sup>3,4</sup>.

El TCMH puede ser alogénico (las células provienen de otro individuo, consanguíneo o no) o autólogo (las células provienen del mismo individuo). Teóricamente, el trasplante alogénico debería estar asociado a una mayor probabilidad de curación puesto que se produce una reacción de “injerto contra huésped” que eliminaría las presuntas células T causantes de la enfermedad que podrían haber sobrevivido a la fase de acondicionamiento<sup>5</sup> y se corregiría la predisposición genética mediante la infusión de células madre hematopoyéticas no predisuestas de un donante sano. Sin embargo, el trasplante alogénico se asocia con una mayor morbi-mortalidad que oscila entre el 15-30%, cifras consideradas demasia-

do altas para justificar este tipo de tratamiento en patologías no malignas. Por este motivo, la mayoría de los trasplantes realizados en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes son autólogos.

El TCMH incluye varias fases:

**Fase de movilización:** En esta fase se estimula la producción y liberación de células madre a la sangre periférica mediante el uso de quimioterapia y factores de crecimiento hematopoyéticos. El régimen más frecuentemente utilizado es una combinación de ciclofosfamida (1.5-4g/m<sup>2</sup>) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)<sup>6</sup>.

**Aféresis:** A través de una vía venosa se recolectan las células madre que se han movilizado desde la médula ósea hacia la sangre periférica. Con esta técnica se logra una cosecha de células madre hematopoyéticas hasta diez veces mayor que la obtenida por punción directa de la cresta ilíaca. Además el tiempo de reconstitución hematológica, los requerimientos transfusionales de plaquetas y la duración de la hospitalización es menor si se utilizan células madre hematopoyéticas “movilizadas”.<sup>7</sup>

**Criopreservación:** Después de cada aféresis, las células madre recolectadas son congeladas y almacenadas utilizando sustancias nutritivas para evitar la muerte celular. Este es un procedimiento exclusivo para los trasplantes autólogos. En algunos regímenes se realiza una selección in vitro, siendo lo más habitual la selección positiva de células CD34+.<sup>8</sup>

**Fase de acondicionamiento:** El régimen de acondicionamiento puede ser mieloablativo o no mieloablativo<sup>9</sup>. En el primero se utilizan tratamientos específicos que destruyen la médula ósea por completo lo que resulta en una insuficiencia medular irreversible si no se reinfunden las células madre hematopoyéticas. Tras un régimen no mieloablativo, la recuperación hematopoyética se puede producir sin la infusión de las células madre, sin embargo, el trasplan-

te posterior de células madre proporciona un apoyo y acorta la mielosupresión inducida por la quimioterapia. El argumento esencial a favor de los regímenes no mieloablativos es que la mortalidad relacionada con este tratamiento debe ser muy baja o nula para enfermedades no malignas habiéndose descrito una mortalidad inferior al 1% con este tipo de régimen. El estándar de tratamiento en la fase de acondicionamiento no mieloablativo incluye la utilización de ciclofosfamida y globulina anti-timocítica (ATG). Otros regímenes utilizados incluyen combinaciones basadas en ciclofosfamida, busulfán, BEAM (carmustina, cytarabina, melfalán y etopósido), ATG e irradiación corporal total<sup>10</sup>.

**Infusión de las células madre o trasplante:** En el caso del trasplante autólogo, las células madre son descongeladas para ser posteriormente reinfundidas al paciente a través de un catéter venoso central durante un período de 15 a 20 minutos. En el trasplante alogénico, las células se infunden inmediatamente después de la aféresis del donante.

### Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y enfermedad de Crohn

El reporte de casos anecdóticos en pacientes con EC que presentaban una remisión sostenida de su enfermedad tras ser sometidos a un TCMH por un proceso neoplásico sugirió que ésta podría ser una terapia eficaz para un subgrupo seleccionado de pacientes con EC refractaria. Concretamente, fue en 1993 cuando se reportó el primer caso de un paciente con EC sometido a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas por un linfoma en el que se consiguió una remisión muy prolongada de su EC<sup>11-19</sup>. La Tabla 1 resume los casos publicados de trasplante alogénico para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. De los 26 pacientes, tras un seguimiento medio de 5.8 años, 24 mantenían remisión de su enfermedad inflamatoria intestinal y dos presentaron recidiva a los 1.5 y 8 años del trasplante, respectivamente. Hubo 4 muertes, dos de ellas por infecciones relacionadas con el trasplante.

**Tabla 1.** TCMH mieloablativo para el tratamiento de cáncer en pacientes con EI<sup>11-19</sup>

| Pacientes                        | n=26                                |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Enfermedad concomitante:         |                                     |
| Leucemia                         | 19                                  |
| Linfoma                          | 4                                   |
| Cáncer de mama                   | 3                                   |
| Tipo de HSCT                     |                                     |
| Autólogo                         | 8                                   |
| Alogénico                        | 18                                  |
| Tipo de EI                       |                                     |
| Enfermedad de Crohn              | 20                                  |
| Colitis ulcerosa                 | 6                                   |
| Tiempo de seguimiento            |                                     |
| Remisión mantenida               | 5.8 años                            |
| Recidiva                         | 24                                  |
|                                  | 2 (1.5 y 8 años)                    |
| Mortalidad                       |                                     |
|                                  | 4 (15.4%)                           |
| Relacionada con el trasplante    | 2 infecciones (3 y 10 meses)        |
| No relacionada con el trasplante | 2 (cardiopatía isquémica, suicidio) |

Recientemente, se ha publicado el primer caso de trasplante alogénico de células madre como tratamiento primario de un paciente pediátrico con EC de aparición precoz, que presentaba una mutación del receptor de la IL-10, consiguiendo la remisión clínica<sup>20</sup>.

### Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Hasta la fecha se han reportado dos series de pacientes tratados con TCMH como indicación primaria para la EC. La primera, publicada recientemente, corresponde a un estudio fase I realizado en Chicago en el que se incluyeron 24 pacientes con EC activa (moderada-grave) refractaria a los tratamientos convencionales incluyendo los anti-TNF<sup>21</sup>. Dieciocho de los 24 pacientes tienen un seguimiento de más de 5 años tras el trasplante. Tras el mismo, todos los pacientes entraron en remisión (CDAI<150). La proporción de pacientes libres de enfermedad y sin necesidad de reiniciar tratamiento específico para su EC fue del 91% al primer año, 63% a los 2 años, 57% a los 3 años, 39% a los 4 años y 19% a los 5 años. Nueve pacientes no han presentado recidiva tras 5 años del trasplante y de los 15 que reiniciarán tratamiento, 8 entraron en remisión sin fármacos por

segunda vez. Por tanto, el porcentaje de pacientes en remisión, independientemente del tratamiento, osciló entre el 70% y el 80% en cada una de las evaluaciones anuales. La supervivencia libre de tratamiento fue siempre de más del 60% y la supervivencia libre de corticoides del 80%.

La segunda serie corresponde a un estudio fase I-II llevado a cabo en Milán en el que se incluyeron cuatro pacientes de similares características, consiguiendo la remisión clínica en los cuatro pacientes a los 3 meses y la remisión clínica sostenida tras un período medio de seguimiento de 16,5 meses en un 75% de los pacientes<sup>22</sup>. En ambas series la mortalidad reportada es nula. En el primer estudio se observó respuesta de los síntomas de la EC tras la administración de los fármacos empleados en la fase de movilización, mientras que en el segundo estudio se reportó un empeoramiento clínico de los pacientes en esta fase. Las Tablas 3 y 4 resumen las características principales y los resultados de ambos estudios. Actualmente, en Europa y Canadá se está llevando a cabo un estudio fase III aleatorizado que evalúa la eficacia del trasplante autólogo de células madre en la EC refractaria (Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease [ASTIC] trial). En este estudio los pacientes son aleatorizados a recibir el trasplante al cabo de un mes de la fase de movilización, o al año, con el propósito de evaluar si el trasplante añade algún beneficio al efecto de la inmunosupresión utilizada para la movilización.

Aunque el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ofrece resultados prometedores para el tratamiento de la EC refractaria, éste sigue siendo un tratamiento experimental no exento de posibles complicaciones que deja esta opción como alternativa para un número considerablemente reducido de pacientes en los que la enfermedad no es susceptible de ser controlada mediante resección quirúrgica.

### CONCLUSIONES

Los datos publicados confirman que el TCMH es una opción terapéutica corta e intensiva que ofrece remisiones prolongadas en pacientes con enfermedades inmunológicamente mediadas, incluyendo la enfermedad de Crohn, refractarias a tratamiento

convencional. Tras el TCMH en la EC pueden producirse recidivas de la enfermedad, por lo tanto, esta terapia no debe considerarse curativa sino más bien como un tratamiento con capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad. En la EC, la remisión obtenida tras el TCMH puede mantenerse sin tratamiento activo específico, y los regímenes mioablativos de baja intensidad empleados se asocian a baja toxicidad, y hasta la fecha, no hay mortalidad asociada. Finalmente, remarcar que el TCMH no está exento de toxicidad y efectos secundarios, por lo que es imprescindible restringirlo a pacientes seleccionados y debe ser efectuado en centros con experiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
2. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
3. Alaez C, Loyola M, Murguía A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): An approach to autoimmunity. *Autoimmunity Review* 2006;5:167-179.
4. Abrahamsson S, Muraro PA. Immune re-education following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmunity* 2008;41:577-584.
5. Marmont AM. Immunoablation followed or not by hematopoietic stem cells as an intense therapy for severe autoimmune diseases. *New perspectives, new problems. Haematologica* 2001;86:337-45.
6. Kessinger A, Sharp JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor stem cell mobilization. *Bone Marrow Transpl* 2003;31:319-329.
7. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347:353-57.
8. Statkute L, Verda L, Oyama Y, et al. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:317-29.

9. Burt RK, Marmont A, Oyama Y, et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3750-60.
10. Kapoor S, Wilson AG, Sharrack B, et al. Haemopoietic stem cell transplantation: An evolving treatment for severe autoimmune and inflammatory diseases in rheumatology, neurology and gastroenterology. *Hematology* 2007;12:179-191.
11. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;43:157-8.
12. Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol* 1998;103:651-2.
13. Talbot DC, Montes A, Teh WL, et al. Remission of Crohn's disease following allogeneic bone marrow transplant for acute leukaemia. *Hosp Med* 1998;59:580-1.
14. Lopez-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation. *Gastroenterology* 1998; 114:433-40.
15. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:921-3.
16. Martí JL, Mayordomo JI, Isla MD, et al. PBSC autotransplant for inflammatory bowel disease (IBD): a case of ulcerative colitis. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:109-10.
17. Söderholm JD, Malm C, Juliusson G, et al. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:613-6.
18. Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2003;75:1745-7.
19. Anumakonda V, Hayee B, Chung-Faye G. Remission and relapse of Crohn's disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Gut* 2007;56:1325.
20. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361:2033-45.
21. Burt R, Craig RM, Milanetti F, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Crohn's disease: long-term follow-up. *Blood* 2010;116:6123-32.
22. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008;57:211-7.

## LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES CANDIDATOS O EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

**Jesús Martínez Cadilla**

Servicio de Aparato Digestivo  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. CHUVI

### LO QUE SABEMOS HASTA AHORA

La tuberculosis es una de las infecciones con mayor morbilidad en el mundo y es una causa de mortalidad en países con elevada incidencia.

España es uno de los países de Europa occidental con mayor número de casos, en el 2009 se notificaron 6.131 casos de tuberculosis respiratoria, registrándose 16,6 casos de tuberculosis por cada 100.000 habitantes. Estas cifras hay que considerarlas con reservas ya que se calcula que 1/3 de los casos no se notifican, se estima que la incidencia en España es de 30/100000 habitante.<sup>1</sup>

Un tercio de la población mundial, tiene una infección latente tuberculosa (ILT), en la que el *Mycobacterium tuberculosis* persiste durante años sin manifestarse clínicamente, aunque solo entre un 5%-10 % de esta población, desarrollará la enfermedad durante los dos años siguientes tras estar en contacto con el bacilo TBC.

En el 95% de los pacientes que no desarrollan la enfermedad, el *Mycobacterium TB* queda en estado latente dentro un granuloma en los pulmones, y puede reactivarse a lo largo de la vida si existen condiciones que alteren el estado inmune.

El TNF es una citocina que participa en la respuesta inmunológica contra la infección por *M. tuberculosis* y otras bacterias intracelulares, entre otras funciones, inicia y mantiene la formación del granuloma tuberculoso, que acantona a la micobacteria y con ello evita el desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

Con los fármacos anti TNF bloqueamos esta citocina y con ello el efecto protector del granuloma, que

deja de realizar su función y permite la aparición de la enfermedad activa tuberculosa.

En la época previa a la introducción de los biológicos, se objetiva un mayor riesgo de TBC en los pacientes con E.I.I si los comparamos con la población general, sobre todo a expensas de los fármacos inmunosupresores utilizados en estos pacientes.<sup>2</sup>

Aunque en general, el uso de fármacos anti TNF se considera seguro, presentan efectos secundarios. Entre ellos es conocido el aumento de las infecciones oportunistas, particularmente la tuberculosis, que suele ser una reactivación de una infección latente.

La mayoría de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (E.I.I) , en algún momento de su vida tendrán factores de riesgo que propicien que el *mycobacterium TB* se reactive , como son el uso de fármacos anti TNF, el tratamiento con prednisona o equivalente a dosis mayores o iguales de 15 mg durante más un mes, el hábito tabáquico, la malnutrición (BMI < de 20) o la inmunodepresión.<sup>3</sup>

Más de un tercio de los pacientes con E.I.I, necesitarán a lo largo de su vida inmunosupresores o fármacos anti TNF para controlar la actividad de la enfermedad. En España más de un 10% de los pacientes con E.I.I que son candidatos a fármacos biológicos tienen ILTB, por ello, nos encontramos con una importante población con elevado riesgo de reactivación TBC tras comenzar el tratamiento anti TNF.<sup>4</sup>

La repercusión inicial de los fármacos anti TNF sobre el aumento de TBC, puso en alerta a gastroenterólogos y reumatólogos, cuando aparecieron los

primeros casos de TBC en pacientes tratados con infliximab a finales del año 2000. En 2001 se publica en The New England of Medicine una revisión de 70 casos de TB en pacientes tratados con Infliximab.

Del trabajo de Kean y otros autores posteriores, se observa que la TBC en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, se desarrolla en un 98% de los pacientes como resultado de la reactivación de una infección latente y de manera precoz, ya que como media la infección aparece dentro de las 12 primeras semanas del inicio del tratamiento. La localización de la enfermedad suele ser extrapulmonar en más de la mitad de los casos y no es infrecuente (24%) que se desarrolle una enfermedad diseminada.<sup>5</sup>

Durante los primeros años de la terapia biológica, se objetivó que la TBC era la infección oportunista más frecuente asociada con el IFX, en una reciente revisión, la infección oportunista más frecuente asociada a biológicos son las de la piel.<sup>6</sup>

Tras los primeros casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab en España GETECCU y en otros países las distintas sociedades implicadas fueron desarrollando documentos de recomendaciones con el objetivo de disminuir los casos de TB en pacientes candidatos a ser tratados con anti TNF.<sup>7, 34, 35</sup>

La incidencia de TBC varía entre los distintos países y esto se refleja en el número de casos de TBC secundaria a tratamientos con biológicos (presentan similar incidencia infliximab y adalimumab), así tenemos estudios de pacientes con E.I.I en tratamiento con infliximab en los que no se registra ningún caso de TBC.<sup>8</sup>

El haber incluido en la práctica clínica el cribado, tanto de TB latente como de enfermedad TBC, ha permitido reducir la incidencia de esta infección en los candidatos a fármacos biológicos, así como evitar la transmisión de la enfermedad. Los datos de BIOBADASER y estudios posteriores muestran el impacto de las recomendaciones para reducir la

TBC, la eficacia en la disminución de la reactivación TBC se sitúa entre un 78%- 90%.<sup>9</sup>

Por lo tanto, conocemos el mecanismo por el que los fármacos biológicos pueden reactivar la infección tuberculosa latente y sabemos que existe una población importante de pacientes con E.I.I con riesgo de reactivación. La siguiente cuestión es cómo identificar a estos pacientes.

La infección tuberculosa latente (ILTB), se define como una infección por mycobacterium Tuberculosis que se manifiesta por la positividad en la PPD o IGRA sin evidencia de tuberculosis activa incluyendo síntomas, cambios radiográficos o microbiológicos que evidencien replicación de mycobacterium TB.<sup>10</sup>

La ILTB es un proceso asintomático, su diagnóstico se basa en la historia clínica, la radiografía de tórax y las pruebas indirectas de la existencia del Mycobacterium tuberculosis en estado latente, dentro de los granulomas pulmonares, nadie ha demostrado la presencia del M. tuberculosis en la enfermedad latente tuberculosa.<sup>11</sup>

En la historia clínica, buscaremos datos sobre episodios previos de TBC y si se completó el tratamiento, si se realizó quimioprofilaxis, factores de riesgo de contacto con personas con TB o con PPD positiva, viajes a zonas endémicas con alta prevalencia de TB o vacunación previa con BCG.

La Rx de Tórax, sigue teniendo importancia como método diagnóstico, ya que nos permite identificar imágenes sospechosas de TBC antigua o infección activa.

Para investigar la ILTB tenemos dos pruebas, que ponen de manifiesto el estado de hipersensibilidad del paciente frente al contacto previo con las proteínas del M. tuberculosis, la PPD y los IGRA (Interferon Gamma Release Assay).

A nivel internacional existe una gran variabilidad en cuanto a la preferencia de utilización de estos dos test: en USA todos los pacientes se realizan de

rutina la PPD y no los IGRA, en Suiza todos los pacientes realizan el screening con los IGRA y no la PPD, en Alemania se aconseja la PPD sólo si existe una alta sospecha epidemiológica de TBC y los IGRA son negativos.<sup>12</sup>

El test más antiguo y en la actualidad de elección como screening, es la prueba de la Tuberculina o PPD, que es un concentrado de proteínas derivadas de Mycobacterium TBC inactivo, su medición nos indica la probabilidad en el paciente de desarrollar la enfermedad a lo largo de los años.

La PPD tiene varias limitaciones: precisa de un entrenamiento para su administración y lectura, ya que es una prueba cutánea en la que se mide el grado de induración, tras la inyección intradérmica del concentrado de proteínas a las 48-72 horas. Presenta una menor sensibilidad en los pacientes desnutridos, con anergia o en situaciones de inmunodeficiencia, lo que provoca falsos negativos. También tiene una baja especificidad, debido a la vacunación previa con BCG o por la reactividad cruzada con otras micobacterias no tuberculosas del medio.

En los pacientes inmunodeprimidos la PPD puede dar falsos negativos, para evitar estas lecturas erróneas, se plantea por una parte realizar el test de PPD en dos tiempos (administrar una segunda dosis igual de PPD una semana después para aprovechar el efecto empuje –booster- de la primera prueba) y por otra rebajar el punto de corte en el que se considera positivo, a partir de PPD 5 mm o incluso cualquier diámetro de induración en inmunodeprimidos, aunque esto último no está consensuado.<sup>13</sup>

En dos trabajos encontraron que en aquellos pacientes que previamente tenían una PPD negativa, la realización del booster consiguió positivizar la PPD, y con ello incrementar el diagnóstico de TBC latente, entre un 8% y un 14%.<sup>14, 15</sup>

Además, en pacientes que siguen tratamiento con inmunosupresores, corticoides o ambos, se hace necesario realizar la PPD con booster. Uno de los

hechos que explica nuevos casos de TBC, a pesar de las recomendaciones establecidas, es la no realización sistemática del booster.<sup>15</sup>

A partir del 2001 se implementan nuevas técnicas en el diagnóstico de la infección TBC, que se denominan IGRA (Interferon Gamma Release Assays), estas se realizan en sangre periférica y están basadas en la medición de la respuesta inmune celular específica de las células T sensibilizadas por el contacto con el Mycobacterium TBC. Estas células al reencontrarse con los antígenos del Mycobacterium TB producen interferon gamma, la cuantificación de este interferon, nos informa si hubo contacto previo con el M. tuberculosis.

Existen dos formas comerciales de esta técnica Quantiferon TB Gold que mide la liberación de interferón gamma por técnicas de ELISA y el T SPOT-TB que mide las células T específicas que secretan IFN gamma. Existen trabajos que muestran que la TSPOT-TB no se ve influenciada por las situaciones de inmunodepresión e incluso un resultado indeterminado puede informar sobre la situación de anergia de un paciente.<sup>16</sup>

La razón por la que los IGRA son más específicos que la PPD en discriminar la infección latente en los pacientes vacunados y de los infectados por otras micobacterias, es que se utilizan antígenos específicos del M. tuberculosis ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las micobacterias, esta especificidad no es total, ya que comparte antígenos con M. marinum, M. Szulgai, M. Kansasii.

Los IGRA se pueden repetir inmediatamente sin el riesgo de estimulación de la inmunidad con lo que se evita el efecto booster, son test objetivos al no precisar entrenamiento para su lectura como la PPD y se elimina la consulta de lectura, y con ello la posible pérdida de pacientes que no acuden.

El mayor inconveniente de esta prueba está en el coste económico, pero se acepta que en países de elevada prevalencia es una prueba coste efectiva.

En los pacientes inmunodeprimidos los resultados discordantes entre los IGRA y la PPD, plantean incertidumbre en cuando a la actitud terapéutica a tomar, así hasta que no haya más datos sobre el valor predictivo de los IGRA a partir del seguimiento longitudinal y prospectivo en estos pacientes, la PPD debe de determinar la actuación terapéutica en todos los casos.<sup>17</sup>

En relación a la utilidad de los IGRA para el diagnóstico de la TB activa, el patrón oro sigue siendo la confirmación microbiológica del M. tuberculosis, en este contexto la utilidad en la práctica clínica sería para excluir enfermedad activa en las formas de TB extrapulmonar o TB pulmonares no bacilíferas, sin perder de vista que hasta 1/3 de los pacientes con TB confirmada pueden presentar un IGRA negativo.<sup>18</sup>

Es importante destacar que ninguna de las dos pruebas, ni los IGRA ni la PPD, pueden distinguir una infección latente TB de una enfermedad activa, una positividad en cualquiera de los dos métodos de cribado requiere descartar clínicamente enfermedad activa.

Conocemos el impacto que han tenido las recomendaciones establecidas por las distintas sociedades médicas, para reducir el número de casos de TBC relacionados con el uso de fármacos biológicos, pero todavía aparecen nuevos casos, no existe una sola causa. Entre ellas están las limitaciones de las pruebas de screening, en pacientes con inmunodepresión o anergia y la falta de cumplimiento de las recomendaciones. Otra causa conocida es el hecho que la quimioprofilaxis con INH no otorga una protección completa (la eficacia de la isoniacida varia en los distintos estudios entre un 25-92%), sin perder de vista la posibilidad de reinfección exógena (en el trabajo inicial de Keane suponía un 3% de las TBC) o la falta adherencia a los tratamientos de quimioprofilaxis o anti TBC.

El fármaco más utilizado en la quimioprofilaxis es la isoniazida (INH), con dosis de 300 mg al día, se aconseja para maximizar su eficacia los regímenes

de 9 meses, aunque es conocido que reduce la adherencia al tratamiento ya que no hay que desdeñar que se está tratando una enfermedad asintomática.

El tratamiento de la infección activa se basa en la terapia estándar, no hay evidencias que este tipo de pacientes necesiten prolongar la duración del tratamiento, existe la posibilidad de aparición de las formas multirresistentes y de una respuesta paradójica con empeoramiento de la clínica respiratoria tras comenzar el tratamiento anti TBC.

### RESUMIENDO LO COMENTADO HASTA AHORA:

Sigue vigente el esquema de Hª clínica + Rx de Tórax + PPD con booster en el screening de la infección latente tuberculosa. El test con IGRA tendría un su papel en aquellos pacientes con PPD negativa e inmunodeprimidos. La otra indicación de los IGRA sería en aquellos pacientes vacunados con BCG que presentan PPD positiva.

### Screening de la tuberculosis latente \*

| SITUACIONES EN LAS QUE LA PPD y B ES SUFICIENTE             |                          |
|---|--------------------------|
| A- PPD y B negativa en inmunocompetente →                   | NO INFECTADO             |
| B- PPD y B positiva en no vacunado con BCG →                | INFECTADO                |
| SITUACIONES EN LAS QUE LA PPD y B SE COMPLEMENTAN CON IGRAS |                          |
| A- PPD y B negativa en inmunodeprimido →                    | RIESGO DE FALSO NEGATIVO |
| B- PPD y B positivo en vacunado BCG →                       | RIESGO DE FALSO POSITIVO |

PPD y B: PPD con la realización de Booster.  
 (\*)Además de Hª clínica y Rx Tórax

### LO QUE NOS QUEDA POR AVANZAR

Los retos del futuro, son por una parte identificar mejor aquellos pacientes con infección tuberculosa latente y por lo tanto candidatos a tratamiento con quimioprofilaxis. Para ello nos enfrentamos con unas particularidades en un grupo de enfermos de E.I.I como son la anergia, la malnutrición y la inmunodepresión, que disminuyen la fiabilidad de las pruebas de las que disponemos actualmente.

Por otra parte necesitamos conocer con futuros estudios el riesgo real de reactivación de TBC al

reiniciar el biológico tras una infección tuberculosa durante el tratamiento con anti TNF y por último el mantener el cumplimiento a lo largo del tiempo las recomendaciones establecidas para disminuir la incidencia de TBC.

Cada vez son más los trabajos sobre el papel de los IGRA en el screening de la TBC latente, pero todavía existen lagunas sobre el lugar que ocupan estas técnicas en los pacientes candidatos a tratamiento con fármacos biológicos, y sobre todo si presentan inmunodepresión. Más aún, se plantea si los IGRA podrían sustituir a la PPD en un futuro o son pruebas complementarias.

Un reciente estudio, en la que se valora la rentabilidad del Quanti-Feron TB Gold Testing en el screening de la TBC latente en pacientes con E.I.I, encuentran que el uso de inmunosupresores no influye en los resultados de este IGRA, entre los pacientes con IGRA negativo encontraron un caso con PPD negativo que desarrolló una reactivación de la TBC, ante este dato llaman la atención sobre las limitaciones de ambos test en los pacientes inmunodeprimidos.<sup>19</sup>

En otro trabajo, compara el QFT-G-IT con la PPD en pacientes con E.I.I en los resultados encontraron una pobre concordancia entre IGRA y la PPD, así como la influencia negativa de los inmunosupresores y la vacunación con BCG sobre la PPD, al contrario que con el QTF-G-IT. Concluyen los autores que el QTF-G-IT es el método de elección para descartar la TBC en pacientes inmunodeprimidos.<sup>20</sup>

Los IGRA muestran alta especificidad comparada con la PPD, especialmente en pacientes vacunados con BCG, quedan por establecer los valores predictivos positivos y negativos en pacientes inmunodeprimidos.<sup>21</sup>

Uno de los problemas que plantea el uso de los IGRA en pacientes inmunodeprimidos, son los resultados indeterminados (entre 2-12%), así en aquellos pacientes con sospecha elevada de infección y con inmunodepresión estaría indicado realizar los dos métodos IGRA y PPD.<sup>22</sup>

Para obtener unos resultados con fiabilidad se hace necesario plantear el screening de TBC a los pacientes de E.I.I de manera precoz, esta es la conclusión de otro trabajo en el que encuentran un elevado número de resultados indeterminados con QFT-G-IT y con un aumento importante de resultados PPD negativos durante el tratamiento con prednisolona.<sup>23</sup>

La hipoalbuminemia, la linfopenia y el doble tratamiento con inmunomoduladores, han sido recientemente implicados en el aumento de resultados indeterminados cuando utilizamos los IGRA como test de screening para la TBC latente en los pacientes con E.I.I.<sup>24</sup>

Los pacientes con E.I.I muestran elevada incidencia de anergia, sobre todo, en pacientes en tratamiento con corticoides e inmunosupresores, esto interfiere negativamente en los resultados de la PPD y por ello los IGRA pueden tener un papel complementario.<sup>25</sup>

Entre los dos test utilizados para el screening de la ILTB, en ocasiones se genera incertidumbre con los resultados, como es el caso de no concordancia entre IGRA y PPD. Así cuando un método IGRA resulta débilmente positivo y la PPD negativa, es necesario ser cauto en la interpretación ya que la respuesta de las células T (base de detección de los IGRA) varía con el tiempo, en la misma persona y entre personas, por lo que un resultado débilmente positivo puede fluctuar en el tiempo.<sup>26</sup>

La utilidad futura de los IGRA en la determinación de la TB latente, estará en conocer cuál es el valor pronóstico de que un paciente con resultado positivo desarrolle en un futuro la enfermedad tuberculosa, este valor pronóstico es conocido para la PPD. Un resultado positivo en la PPD de un contacto con un paciente con tuberculosis, tiene una probabilidad aproximada de desarrollar enfermedad tuberculosa de un 10% durante su vida, este riesgo aumenta en el caso de presentar un proceso inmunodepresor.<sup>27</sup>

De los IGRA quedan aspectos aún por clarificar, como cual es el punto de corte en el cual considerar positiva la prueba (existen valores recomendados), cómo interpretar la discordancia entre los dos IGRA comercializados, cual es el valor de los IGRA tras realizar un tratamiento para la enfermedad activa, cual es la interpretación de los resultados indeterminados, cual es la utilidad de los IGRA durante el tratamiento con anti TNF.

El riesgo en los pacientes a los que se les readministra un fármaco anti-TNF tras el diagnóstico de una infección TB, es la exacerbación o la recidiva de la enfermedad tuberculosa. En este contexto las dos cuestiones fundamentales en relación al biológico son por una parte saber si es segura su reintroducción y por otra parte conocer el momento idóneo para reiniciarlo, teniendo en cuenta que muchos pacientes precisan el anti TNF para mantener estable la E.I.I.

Existen pocos estudios sobre la seguridad a la hora de reiniciar un biológico tras una TBC, los publicados tanto en pacientes TBC en relación con tratamiento con anti TNF como en pacientes con profunda inmunodepresión como HIV con disminución de los CD4 y tuberculosis, no muestran una peor evolución, siempre que se complete el tratamiento tuberculostático.<sup>28, 29, 30</sup>

Se teoriza sobre un efecto sinérgico entre los dos fármacos, de una parte el anti TNF, que interfiere la formación del granuloma y evitaría que se acantone el M. tuberculosis y de otra el tratamiento anti TBC que eliminaría la micobacteria.<sup>32</sup>

Es necesario insistir que, aunque la mayoría de la TBC en relación con anti TNF se desarrollan durante los primeros meses del tratamiento, esta puede desarrollarse más tarde "late TBC" (tanto reactivación de TB latente como una reinfección exógena), por lo tanto este es otro punto para avanzar en el futuro en cuanto a tener en cuenta la TBC como posibilidad durante el tratamiento con biológicos o hasta un año después.<sup>33, 34</sup>

## ¿CUÁNDO INTRODUCIR / REINTRODUCIR EL BIOLÓGICO?

Tras diagnosticar un proceso tuberculoso, tanto latente como activo, en un paciente con E.I.I que precisa tratamiento biológico, se nos plantea la decisión de buscar el momento adecuado en el que reintroducir el anti TNF sin que ello suponga riesgo de recidiva TBC.

En no pocas ocasiones, necesitamos reintroducir el biológico, por el riesgo de un brote en su enfermedad de base al suspender el anti TNF, sin que se haya completado el tratamiento anti TBC.

Entre estas dos necesidades tenemos que decidir, las guías actuales establecen recomendaciones que su mayoría son con grado D.<sup>35, 36, 37</sup>

**Cuando realizamos el diagnóstico de Tuberculosis latente previo al comienzo con un fármaco biológico:** las recomendaciones no son unánimes, la mayoría aconseja completar el tratamiento con INH durante 9 meses y posteriormente iniciar el biológico, este se puede adelantar tras 3-4 semanas de tratamiento con la quimioprofilaxis. La British Thoracic Society en aquellos pacientes con radiografía de tórax normal (con una recomendación de grado D) establece que es posible iniciar a la vez quimioprofilaxis y anti TNF.

**En aquellos pacientes con TBC activa diagnosticada antes de iniciar el tratamiento con biológicos:** la recomendación es iniciar el tratamiento anti tuberculoso estándar hasta completarlo, si no fuese posible completar el tratamiento esperar al menos 2 meses antes de reiniciar el biológico, tiempo necesario para valorar la aparición de resistencias, la tolerancia a estos fármacos por parte del paciente y evidenciar la respuesta al tratamiento anti TBC.

**Si la TBC activa aparece durante el tratamiento con biológicos:** lo ideal es completar el tratamiento anti TBC, si ello no es posible, esperar al menos 2 meses para reiniciar el biológico tras

comenzar el tratamiento anti TBC, pero puede existir el riesgo que la suspensión del biológico cause un deterioro general del paciente que empeore la evolución de la TBC por lo que en estos casos la British Thoracic Society en sus guías aconseja iniciar el tratamiento anti TBC y seguir con el fármaco biológico.

Hay que recordar que, cuando la TBC aparece durante el tratamiento con anti TNF, esta tiene una mortalidad del 13%, no siempre la clínica facilita un diagnóstico precoz ya que hasta un 57% es extrapulmonar. Todo ello hace difícil decidir una actitud común para todos los pacientes a la hora de cuando reintroducir el biológico, la decisión habrá que individualizarla y valorar conjuntamente con el neumólogo o internista que trate la TBC.

**Si nos encontramos con un paciente con antecedentes de TBC adecuadamente tratada:** los biológicos se pueden iniciar. Los controles en este grupo de pacientes serán cada tres meses, para poder detectar clínica respiratoria, febril o de síndrome general sospechosa de TBC y tendríamos que solicitar en este caso de sospecha pruebas radiológicas (TAC torácico-Rx tórax) y estudios microbiológicos.

**Si por el contrario un paciente con antecedentes de TBC existen indicios de tratamiento inadecuado:** tras descartar TBC activa, se aconseja realizar quimioprofilaxis antes de comenzar el biológico, ya que el riesgo de reactivación de su proceso tuberculoso es mayor que el de la población general.

Por último, durante el tratamiento de la enfermedad activa TBC pueden aparecer formas multirresistentes o presentar el paciente con una respuesta paradójica con empeoramiento de la clínica respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Febero 2011.
2. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C. et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1070-5.
3. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15,603-622.
4. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, et al. Tuberculosis chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1387-91.
5. Keane J, Gershon S, Wise R, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-1104.
6. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print.
7. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jan;26(1): 29-33.
8. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ. et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1):19-31.
9. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V. et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of re-

commendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1766-72

10. Mack U, Migliori GB, Sester , et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73.
11. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Jul;5(7):589-93.
12. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ . et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1185-206.
13. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L. et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Arch Bronconeumol.* 2010 May;46(5):255-74.
14. Zabana Y, Domènech E, San Román AL. et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Oct;14(10):1387-91.
15. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; et al. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):756-61.
16. Piana F, Ruffo Codecasa L, Baldan R . et al. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *New Microbiol.* 2007 Jul;30(3):286-90.
17. Cardona PJ. Should an immunosuppressed patient with a positive TIGRA test and a negative PPD test be treated?. *Med Clin (Barc)* 2008 May 31;130(20):776-7.
18. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. et al. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *lin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):69-73.
19. Qumseya BJ, Ananthkrishnan AN, Skaros S. et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):77-83.
20. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S . et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2799-806.
21. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G. et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):88-99.
22. Matulis G, Jüni P, Villiger PM. et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):84-90
23. B elard E, Semb S, Ruhwald M . et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb 11.
24. Papay P, Eser A, Winkler S. et al. Predictors of indeterminate IFN- $\gamma$  release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest.* 2011 Mar 17.
25. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA. et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD

- screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Apr;2(4):309-13
26. Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, Dogra S. et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One*. 2008 Mar 26;3(3):e1850.
  27. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K. et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Sep.
  28. Denis B, Lefort A, Flipo RM. et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Feb;14(2):183-6.
  29. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Douma S, et al. Is it safe to readminister tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):327-8.
  30. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP . et al. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons.. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):435-45.
  31. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41(2):201-8
  32. Molenaar ET, Bultink IE, Dijkmans BA. et al. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1334-6.
  33. Sellas A, Beltran E, Leon Y. et al. Late tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis and anti-TNF  $\alpha$  therapy: four cases in a single center [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;
  34. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91.
  35. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax*. 2005 Oct;60(10):800-5.
  36. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 1;27(1):19-30.

## TIOPURINAS Y RIESGO DE LINFOMA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Dra. Estela Fernández Salgado**

Servicio de Aparato Digestivo  
Complejo Hospitalario de Pontevedra

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años el riesgo de desarrollo de enfermedades linfoproliferativas (ELP) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha pasado a ser un tema controvertido y una importante preocupación para los médicos que manejan estas patologías.

La relación entre inflamación crónica y cáncer especialmente el de estirpe linfoide no está totalmente aclarada. Se ha descrito un riesgo aumentado de linfoma en otras enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide, aunque el mecanismo permanece desconocido<sup>1</sup>. En otras situaciones de inmunosupresión se ha visto un mayor número de casos de enfermedades linfoproliferativas (en post-trasplante de órganos<sup>2</sup>, VIH...) y en algunos casos relacionado con el virus de Epstein-Barr (VEB). Tampoco está todavía claro si el riesgo se debe al tratamiento inmunosupresor o al propio trastorno inflamatorio crónico.

### ¿ESTÁ AUMENTADO EL RIESGO DE LINFOMA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Se han publicado múltiples estudios que intentan evaluar el riesgo de linfoma en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sin que se pueda establecer de sus resultados que esté aumentado el riesgo (Tabla 1)<sup>3</sup>. La baja prevalencia de las enfermedades linfoproliferativas y el modo de reclutamiento de los pacientes (centros de referencia, hospitales...) hacen además que las conclusiones de éstos estudios puedan verse afectadas por un sesgo. De los tres grandes estudios poblacionales dos no observan incremento del

**Tabla 1.** Riesgo de ELP en EII, estudios poblacionales

| Autor, año         | IBD | Nº pacientes | Linfomas | RR            |
|--------------------|-----|--------------|----------|---------------|
| Lewis 2001         | EC  | 6605         | 7        | 1.6 (0.6-3.3) |
| Arseneau 2001      | EC  | 5426         | 21       | 2 (1.3-3.1)   |
| Bernstein 2001     | EC  | 2857         | 9        | 2.4 (1.2-5.0) |
| Mellemkjaer 2000   | EC  | 2645         | 6        | 1.4 (0.6-1.3) |
| Palli 1998         | EC  | 231          | 1        | 1.0           |
| Loftus 2000        | EC  | 216          | 4        | 2.4 (0.1-1.3) |
| Persson 1994       | EC  | 1251         | 4        | 1.3 (0.4-3.4) |
| Munkholm 1993      | EC  | 373          | 0        | 0.0           |
| Ekbohm 1991        | EC  | 1655         | 1        | 0.4(0.0-2.4)  |
| Gyde 1980          | EC  | 513          | 1        | 1.0           |
| Lewis 2001         | CU  | 10391        | 11       | 1.1(0.5-2.2)  |
| Bernstein 2001     | CU  | 2672         | 7        | 1.0(0.5-2.2)  |
| Palli 2000         | CU  | 679          | 6        | 4.2           |
| Loftus 2000        | CU  | 238          | 0        | 0.0(0.0-6.4)  |
| Karlén 1999        | CU  | 1547         | 3        | 1.2(0.3-2.5)  |
| Mellemkjaer 1995   | CU  | 5546         | 7        | 1.4(0.5-2.4)  |
| Ekbohm 1991        | CU  | 3121         | 8        | 1.2(0.5-2.4)  |
| Madjlessi 1986     | CU  | 1248         | 3        | 3.4(0.7-10)   |
| Prior 1982         | CU  | 676          | 3        | 2.0           |
| Farrell 2000       | NE  | 782          | 4        | 31(2.0-64)    |
| Masel 2000         | NE  | 4791         | 5        | 6.7           |
| Connell 1994       | NE  | 755          | 0        | 0.0           |
| Greenstein 1985    | NE  | 1961         | 8        | 6.1           |
| Todos los estudios |     |              | 122      | 1.8           |

NE: no especificado, EC: Enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa  
Fuente: Askling et al.<sup>3</sup>

riesgo y el otro sí. El estudio poblacional que incluye mayor número de pacientes es el estudio de Askling<sup>3</sup>, realizado en Suecia, con un periodo de duración de 40 años. Incluye 20120 pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y 27759 con colitis ulcerosa (CU) asignándosele una razón de incidencia estandarizada con un índice de confianza del 95% de 1.3(1.0-1.6) para EC y de 1.0(0.8-1.3) para CU. La conclusión a la que llegan es que el riesgo de linfoma en la EII es el mismo que el de la población general. Otro gran estudio poblacional fue el publicado por Lewis<sup>4</sup> en 2001, que utiliza los datos de una base de datos general de investigación incluyendo aproximadamente 8000000 de pacientes en total (6% de la población del Reino Unido). Se encontraron 18 casos de ELP de los 16996 paciente incluidos con EII, de los 13.6 casos esperados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias entre los pacientes que desarrollaron una ELP y los que excepto que eran mayores. Únicamente en el estudio poblacional de la Universidad de Manitoba se observaba un aumento significativo del riesgo en el subgrupo de los pacientes varones con Enfermedad de Crohn<sup>5</sup>, de 2.4 (1.2-1.6).

### ¿AUMENTAN LAS TIOPURINAS EL RIESGO DE LINFOMA EN LA EII?

Azatioprina y 6-mercaptopurina son análogos de las purinas que inducen la apoptosis de las células T ejerciendo efectos citotóxicos por diferentes vías. Estos fármacos son un tratamiento ampliamente establecido en la EII. Desde hace más de 30 años se sabe que la inmunosupresión aumenta el riesgo de cáncer, por los datos derivados de los estudios en trasplantados renales<sup>6</sup>. En especial se ha observado una relación con el aumento de linfoma no Hodgkin (LNH), que se denomina enfermedad linfoproliferativa postrasplante. También esta asociación se ha descrito y publicado en EII hace años. Existe un meta-análisis publicado por Kandiel en 2005<sup>7</sup> que incluye 6 estudios bien diseñados pero heterogéneos, que reúnen en total 3891 pacientes. Se estableció un

riesgo relativo de 4.18 (IC 95%:2.07-7.51), observándose 11 casos frente a los 2.63 esperados en la población general. Se calculó que el número de pacientes en tratamiento con tiopurinas/año para tener un caso adicional oscilaba en 4357 pacientes de entre 20-29 años y 335 entre los 70-79 años (Tabla 2). En otro meta-análisis<sup>8</sup> más criticado por su metodología se observa que el riesgo de ELP es similar en los pacientes que reciben y los que no recibían inmunosupresores. En el año 2009<sup>9</sup> se publicó un estudio de cohortes, prospectivo y observacional realizado por el grupo CESAME. Se trata de un estudio realizado por un total de 680 gastroenterólogos franceses que recogieron datos de forma prospectiva sobre tratamiento inmunosupresor, casos de cáncer y muertes. Se incluyeron un total de 19486 pacientes (60.3% EC, 39.7% CU, el resto colitis indeterminadas). El tiempo medio de seguimien-

**Tabla 2.** Número de pacientes necesarios para tratar y causar un linfoma adicional por año

| Edad  | Incidencia linfoma | NNT si RR de linfoma=2 | NNT si RR de linfoma=4 | NNT si RR de linfoma=6 |
|-------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 20-29 | 7.65               | 13072                  | 4357                   | 2614                   |
| 30-39 | 10.70              | 9346                   | 3115                   | 1869                   |
| 40-49 | 16.60              | 6024                   | 2008                   | 1205                   |
| 50-59 | 29.60              | 3378                   | 1126                   | 676                    |
| 60-69 | 56.45              | 1771                   | 591                    | 354                    |
| 70-79 | 93.90              | 1065                   | 355                    | 213                    |

Fuente: Kandiel et al.<sup>7</sup>

**Tabla 3.** Tasa de incidencias según exposición

| TIPO DE PACIENTE          | TASA DE INCIDENCIA ( p=0.0054)          |
|---------------------------|---|
| En tratamiento            | 0.9/1000 pacientes-año (IC95% 0.5-1.49) |
| Tratamiento discontinuado | 0.2/1000 (IC95% 0.02-0.72)              |
| Nunca tratados            | 0.26/1000 (IC95% 0.10-0.57)             |

**Tabla 3.** Características de linfomas diagnosticados según exposición a inmunosupresores

| Nº | Edad | Sexo | Tipo EII | Terapia inmunosupresora | Exposición AZA/6MP(años) | Estado VEB |
|----|------|------|----------|-------------------------|--------------------------|------------|
| 1  | 54   | M    | EC       | -                       | -                        | -          |
| 2  | 67   | M    | CU       | -                       | -                        | -          |
| 3  | 69   | M    | CU       | -                       | -                        | -          |
| 4  | 75   | F    | CI       | -                       | -                        | -          |
| 5  | 76   | M    | EC       | -                       | -                        | +          |
| 6  | 80   | M    | EC       | -                       | -                        | +          |
| 7  | 75   | F    | CU       | -                       | -                        | -          |
| 8  | 56   | M    | EC       | -                       | -                        | -          |
| 9  | 20   | M    | EC       | AZA                     | 3                        | +          |
| 10 | 22   | M    | EC       | AZA                     | 1                        | -          |
| 11 | 25   | F    | EC       | 6MP                     | 8                        | +          |
| 12 | 26   | M    | EC       | AZA                     | 4                        | +          |
| 13 | 37   | F    | EC       | AZA                     | 3                        | +          |
| 14 | 42   | M    | EC       | AZA                     | 16                       | +          |
| 15 | 54   | F    | EC       | AZA                     | 3                        | +          |
| 16 | 55   | F    | EC       | AZA                     | 13                       | -          |
| 17 | 56   | M    | EC       | AZA                     | 1                        | -          |
| 18 | 60   | M    | CU       | AZA                     | 2                        | +          |
| 19 | 60   | M    | EC       | AZA+IFX                 | 3                        | +          |
| 20 | 76   | M    | EC       | AZA+IFX                 | 5                        | +          |
| 21 | 78   | M    | CU       | AZA                     | 10                       | -          |
| 22 | 79   | M    | CU       | AZA                     | 9                        | +          |
| 23 | 79   | F    | EC       | AZA                     | 7                        | -          |

Pacientes nunca tratados con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Pacientes previamente tratados con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Pacientes en tratamiento con inmunosupresores al diagnóstico del linfoma

Modificado de Beaugerie et al<sup>9</sup>

to fue de 35 meses. La incidencia de linfoma fue evaluada en cuanto a la exposición actual o pasada a tiopurinas y también comparada con la incidencia en la población general según edad y sexo. Se observaron 23 casos nuevos de enfermedades linfoproliferativas (22 LNH y 1 LH). Se observó una disminución del riesgo en los pacientes que habían discontinuado el tratamiento (Tabla 3). El análisis multivariado del riesgo de los pacientes que recibían tiopurinas frente a los nunca tratados fue de 5.28 (2.01-13.9, p= 0.0007). Se analizaron también los factores independientes de riesgo y se observó que eran la edad mayor de 65 años, la enfermedad de larga duración y el tratamiento con tiopurinas (Gráfico 1). En este estudio se observó además que la PCR era positiva en la

biopsia para el VEB en sólo 2 de los 8 linfomas diagnosticados en el grupo de los no tratados con inmunosupresores. En cambio en 10 de los 15 pacientes en tratamiento que desarrollaron un linfoma este se asoció al VEB (Tabla 4).

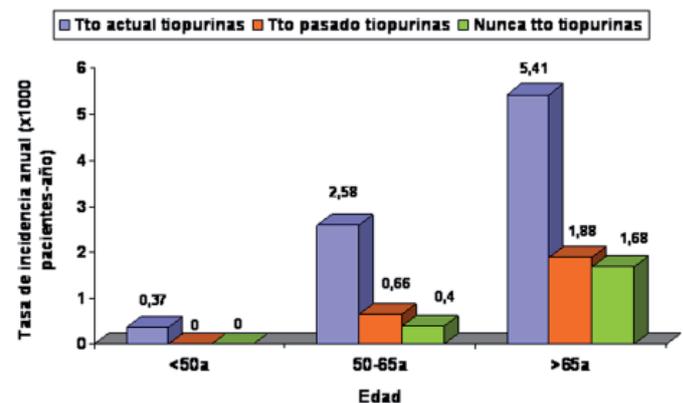
Otro tema controvertido es si el exceso de riesgo de ELP en los pacientes tratados con tiopurinas se debe al tratamiento o al grado de inflamación por si mismo. No existen estudios que lo valoren en EII. En artritis reumatoide si se ha estudiado esto y parece que el grado de actividad inflamatoria aumenta sustancialmente el riesgo de ELP,

**Tabla 4.** Características de linfomas hepatoesplénicos diagnosticados en EII

|                          | AZA/6-MP + anti-TNF n(%)                     | TAZA/6-MP monoterapia n(%)                                       |
|--------------------------|--|--|
| Nº de casos              | 20   | 16   |
| Tipo de IBD(EC/CU/CI)    | 17(85%), 3(15%)                              | 9(56%), 6(37.5%), 1(6.3%)  |
| Edad media(años)         | 23   | 22.5   |
| Sexo(V/M)                | 19 (95%), 1 (5%)                             | 10(62.5%), 1(6.25%), desconocido: 5 (31.3%)                      |
| Exposición AZA/6MP(años) | 5.5 a ( 1-13.5 a)                            | 6a ( 3-17 a)   |
| Evolución                | Fallecidos: 16 (80%)<br>Desconocido: 4 (20%) | Fallecidos: 11(68.8%)<br>Vivos:4 (25%)<br>Desconocido: 1 (6.25%) |

Modificada de Kotlyar et al<sup>14</sup>

**Gráfico 1.**



Modificado de Beaugerie et al<sup>9</sup>

sin tener en cuenta la exposición a tiopurinas<sup>10</sup>. El amplio uso en los últimos años de la tiopurinas en EII, no limitadas a casos severos, sugiere que el exceso de riesgo se debe más a la exposición a tiopurinas que a la gravedad de la enfermedad. Además el tipo de ELP se asemeja a los linfomas relacionados con la inmunosupresión en otras patologías (post-trasplante, VIH) siendo de características atípicas, linfomas difusos de células B grandes extranodales (de predominio en el tracto gastrointestinal y sistema nervioso central).

#### **¿AUMENTA EL RIESGO DE LINFOMA OTROS INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS EN EII?**

El metotrexato es un inmunosupresor ampliamente usado en enfermedades autoinmunes. Su efectividad en EC ha sido demostrada para disminuir la necesidad de corticoides y mantener la remisión. Su uso en EII se ha extendido en los últimos años. No existen estudios que valoren el riesgo de ELP en pacientes con EII tratados con metotrexato. Los estudios realizados en artritis reumatoide no demuestran un aumento del riesgo estadísticamente significativo<sup>11</sup> y un estudio de casos y controles sugiere que el riesgo se debe más a la inflamación crónica que al tratamiento con metotrexato<sup>10</sup>.

En cuanto a los antiTNF $\alpha$  es difícil valorar el riesgo porque la mayoría de los pacientes han recibido o reciben de forma conjunta con el tratamiento otros inmunosupresores (tiopurinas, metotrexato, ciclosporina...) y el tiempo de seguimiento es probablemente demasiado corto. Existen dos meta-análisis que valoran la seguridad y eficacia de los antiTNF $\alpha$  que no detectan un aumento del riesgo que sea estadísticamente significativo<sup>12-13</sup>.

#### **¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE LA TIOPURINAS Y EL LINFOMA HEPATOESPLÉNICO?**

Existe una preocupación creciente entre los médicos dedicados a la EII hacia este tipo de linfoma tan agresivo. En 1996 se publica el primer caso de linfoma hepatoesplénico en relación con la EII y la exposición a los anti-TNF. Desde entonces hasta ahora se

han publicado un total de 36 casos en pacientes con EII (de un total de entre 100 a 200 casos publicados en la literatura) . En una reciente revisión sistemática de la literatura publicada en 2011 por Kotlyar<sup>14</sup> se recogen las características de estos casos (Tabla 5). Las conclusiones a las que llegan los autores son que aunque el riesgo absoluto es muy bajo se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes eran varones de menos de 35 años y con más de 2 años de tratamiento con tiopurinas. No hay ningún caso publicado de linfoma hepatoesplénico en pacientes con EII en monoterapia con anti-TNF. Se debería valorar con precaución el tratamiento concomitante en varones jóvenes y plantearlo únicamente en los casos en que se puedan ver claramente beneficiados, como en pacientes con enfermedad temprana no tratados previamente con ambos agentes (como se ha demostrado en estudios recientes) o en casos muy severos.

#### **CONCLUSIONES**

El riesgo de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa en pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas está mínimamente elevado con respecto a la población general, aunque es difícil extraer conclusiones con alta potencia estadística dada la baja prevalencia de éstas. El beneficio del tratamiento con tiopurinas supera esta diferencia, lo cual debemos transmitir a nuestros pacientes. Es importante individualizar las características de cada paciente que pueden hacer que aumente éste riesgo (edad > de 65 años, la duración de la enfermedad, el tiempo de exposición a las tiopurinas) en especial en el tratamiento concomitante de tiopurinas con anti-TNF (en los varones menores de 35 años). Es posible que en el futuro el mayor conocimiento acerca de éstos factores modifique nuestra práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis rheum* 2003; 48: 963-70
2. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, et al. Collaborative United Kingdom- Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 2: 1461-66
3. J Askling, L Brandt, A Lapidus, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54:617-622
4. Lewis JD, Bilker WB, Bresinger C, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-7
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62
6. Kauffman HM, Cherikh WS, Mc Bride MA et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20
7. A Kandiel, AG Fraser, BI Korelitz et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125
8. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacoth* 2007;41:21-8
9. L Beaugerie, N Brousse, AM Bouvier et al. for the CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25
10. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not is treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701
11. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis : the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51
12. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53
13. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease: A meta analysis. *Gastroenterology* 2008;134:A144
14. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-Cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin gastroenterol and hepatol* 2011;9:36-41

## Biológicos y Reacciones Cutáneas

**Dra. Elena Castro Ortiz**  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Lucus Augusti. Lugo

### Introducción

La terapia biológica se ha demostrado útil en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, psoriasis y en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La enfermedad de Crohn tanto luminal como fistulizante y la colitis ulcerosa presentan una buena respuesta a estos tratamientos.<sup>1-6</sup> Actualmente solo dos fármacos biológicos, el Infliximab (IFX) y el Adalimumab (ADA), están autorizados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal por las dos agencias correspondientes, la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) en Europa. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral (TNF-alfa) Ig G1 quimérico, con una fracción constante de origen humano y una fracción variable de origen murino, mientras que el Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de origen 100% humano.

Desde que ha sido aprobado su uso en la EII, se han descrito diversos efectos adversos que pueden ser potencialmente graves. Pero el uso de estos fármacos debe ser interpretado en el contexto de sus potenciales beneficios y teniendo en cuenta que los tratamientos inmunosupresores convencionales (corticoides, tiopurinas, metotrexato) también se asocian a efectos secundarios, a veces incluso con más frecuencia.

Tras el inicio del tratamiento con la terapia anti-TNF se ha incrementado de forma significativa la incidencia de reacciones cutáneas. En ensayos clínicos controlados se ha observado que los efectos adversos cutáneos más frecuentes son la

reacción en el punto de inyección en aquellos de administración subcutánea<sup>7</sup>, y el rash y urticaria en los de administración intravenosa<sup>8</sup>. Otras reacciones cutáneas menos frecuentes son las reacciones eczemiformes y psoriasiformes, el lupus, infecciones de la piel y tumores (Tabla 1). El objetivo de este artículo es revisar las distintas reacciones cutáneas que se pueden producir durante el tratamiento con los anticuerpos anti-TNF y conocer cual es el manejo más adecuado de las mismas.

**Tabla 1.** Reacciones adversas cutáneas más frecuentes asociadas al tratamiento con fármacos anti-TNF.

| Antagonista TNF-alfa | Reacciones adversas cutaneas   |
|----------------------|--|
| Infliximab           | - Reacciones infusionales (prurito, urticaria) (>10%)<br>- Prurito (1-10%)<br>- Urticaria (0.1-10%)<br>- Lesiones psoriasicas (<0.1%)<br>- Lupus (<0.1%) |
| Adalimumab           | - Reacciones en el punto de inyección (1-10%)<br>- Prurito (1-10%)<br>- Lesiones psoriasicas (<0.1%)<br>- Lupus (<0.1%)                                  |

### Reacciones Cutáneas Leves

Son las más frecuentes (1-10%). Se han descrito con todos los tratamientos anti-TNF y entre ellas destacan el prurito, el rash y la urticaria.

### Reacciones Infusionales

Las reacciones infusionales tras la administración de infliximab pueden ser clasificadas en dos tipos:

**Reacciones infusionales agudas.** Son las que ocurren dentro de las primeras 24 horas aunque habitualmente aparecen entre 10 minutos y cuatro horas después del inicio de la infusión y clínicamente se caracterizan por fiebre, dolor torácico, palpitations, hipotensión o hipertensión, erupciones en la piel, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Los síntomas cutáneos varían entre sensación de ardor, eritema y erupción urticarial. Las reacciones agudas constituyen el 90% de las reacciones y la frecuencia según gravedad es 3.1% para las leves, 1.2% las moderadas y 1% las severas.<sup>9</sup>

**Reacciones infusionales retardadas.** Suceden entre las 24 horas y los 14 días posteriores a la infusión, pero típicamente ocurren después de 5 o 7 días y se manifiestan como “reacciones tipo enfermedad del suero” con artralgias, mialgias, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, edema facial, urticaria y erupción. Se presentan en el 1-2,8% de los pacientes.

Los pacientes que reciben infliximab pueden desarrollar anticuerpos anti-IFX lo que se asocia a un aumento del riesgo de reacciones de infusión y a una reducción de la duración de respuesta al fármaco.<sup>10</sup> La administración concomitante de inmunosupresores y el tratamiento de mantenimiento con dosis regulares cada ocho semanas, evitando largos intervalos entre dosis, parecen disminuir la incidencia de estos fenómenos.<sup>11</sup>

En pacientes que previamente han tenido una reacción infusional existen estrategias de **prevención**, lo que nos permite readministrar el fármaco en la mayoría de los casos. La administración de antihistamínicos en los 90 minutos previos a la infusión o antihistamínicos orales en los 5 días previos, y la infusión inicialmente lenta del fármaco (10 ml/hora) parece reducir la incidencia de estas reacciones. En caso de que no se produzca reacción, se puede aumentar del ritmo de infusión cada 15 minutos, hasta un máximo de 125 ml/hora.

Los pacientes que han presentado una reacción anafiláctica, deben premedicarse con prednisona y antihistamínicos.

**El tratamiento** de las reacciones infusionales va a depender de la gravedad de las mismas y la mayoría responden a la detención de la infusión de forma temporal, hidratación, paracetamol y antihistamínicos.

**Reacciones en el punto de inyección.** Constituyen el efecto secundario cutáneo más frecuente durante el tratamiento con terapias biológicas. Se observan hasta en el 20 % de los pacientes a tratamiento con Adalimumab y ocurren típicamente durante el primer mes de tratamiento, durando de tres a cinco días.<sup>12</sup> Estas reacciones disminuyen en frecuencia con la administración repetida del fármaco. Clínicamente se manifiestan como lesiones eritematosas en el lugar de la inyección que pueden producir prurito y, ocasionalmente, edema cutáneo (Foto 1). Por lo general se trata de reacciones transitorias y de intensidad leve que se resuelven de forma espontánea hasta en el 90% de los casos. Si la intensidad de la reacción es importante puede tratarse con esteroides tópicos, antihistamínicos orales o premeditar al paciente con antihistamínicos. Sólo ocasionalmente son causa de discontinuación del tratamiento.

**Foto 1.** Reacción en el punto de inyección tras la administración de Adalimumab.



A veces pueden aparecer lesiones en el lugar donde previamente se inyectó el fármaco, este fenómeno se conoce como “reacciones de recuerdo” (recall injection site reactions) y aunque es mucho más frecuente con otros fármacos como el etanercept, se han descrito casos con adalimumab.<sup>13</sup> Este fenómeno se puede evitar variando la zona de inyección.

### REACCIONES CUTANEAS GRAVES

Son menos frecuentes que las anteriores, pero su aparición es preocupante ya que, en la mayoría de los casos, lleva implícita una discontinuación del tratamiento anti-TNF.

### Lesiones eczemiformes y psoriasiformes

Este tipo de lesiones se han descrito en pacientes que reciben tratamiento con fármacos anti-TNF alfa por diferentes indicaciones, incluyendo, artritis reumatoide, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), psoriasis y artritis psoriasica. Constituyen el segundo efecto secundario dermatológico grave más frecuente después de las infecciones.<sup>14</sup> Estas reacciones se producen tanto con IFX como con ADA y según datos publicados en reumatología parece que el ADA las induce con mayor frecuencia.<sup>15</sup>

A través de datos publicados en series de pacientes con EII a tratamiento con Infiximab, se estima que la incidencia de nuevos episodios de psoriasis es del 9%<sup>15</sup> y de eczema del 16%.<sup>16</sup>

El desarrollo o empeoramiento de estas lesiones puede ocurrir en cualquier momento, desde días hasta años, tras el inicio del tratamiento.

Ambas lesiones, psoriasiformes y eczemiformes, son más frecuentes en la mujeres y en aquellos con antecedentes familiares de psoriasis o atopia.

Las **lesiones psoriasiformes** son morfológicamente iguales a las lesiones típicas de psoriasis: placas bien delimitadas eritematosas y descamativas. En cuanto a su distribución, el cuero cabelludo es el más afectado, seguido por las flexuras (axilas, ingles, pliegues

glúteos y submamaros). A este fenómeno se le denomina psoriasis invertida (Fotos 2-3-4-5) y es un fenotipo poco frecuente (2-6%) en la psoriasis común.<sup>17</sup> La psoriasis invertida no es frecuente en los pacientes con patología reumatológica predominando en su caso la pustulosis palmo-plantar (Foto 6).

Las **lesiones eczemiformes** se definen como placas mal delimitadas, pruriginosas, eritematosas, con máculas descamativas o vesículas. La localización más frecuente es el cuero cabelludo, tronco, extremidades, la cara y las flexuras (Foto 7).

**Foto 2-3-4-5.** Imágenes de una psoriasis invertida en paciente que recibió tratamiento con infliximab por una enfermedad Crohn. Se observan lesiones eritematosas y descamativas en hueco poplíteo, pliegue interglúteo, axilas y pliegues inguinales.



**Foto 6.** Imagen de afectación cutánea tipo pustulosis palmo-plantar en paciente con artritis reumatoide tratada con infliximab.



**Foto 7.** Lesión cutánea eczemiforme con afectación a nivel de la cara, con áreas mal delimitadas, eritematosas y descamativas, en paciente con enfermedad de Crohn tratada con Adalimumab.



Cuando se presentan estas lesiones durante la terapia anti-TNF, los pacientes deben ser remitidos al dermatólogo para su valoración. El tratamiento se realizará con corticoides tópicos y emolientes; y en el caso de la psoriasis se pueden asociar queratolíticos, análogos de la vitamina D o terapia ultravioleta. Con este tratamiento se resuelven la mayoría de los casos pero hasta un 27% de las lesiones psoriásicas y un 18% de las eczemiformes no responden, siendo necesaria la retirada del anti-TNF. En un estudio publicado recientemente se observa que el cambio a otro anti-TNF no mejora las lesiones en 25 de 26 pacientes, sugiriendo que se trata de un efecto de clase y por tanto no se aconseja el cambio a otro fármaco tipo anti-TNF.<sup>18</sup>

### Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico

La administración de fármacos anti-TNF alfa se asocia con la aparición de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) y anti-DNA de cadena única. Así el tratamiento con IFX en los pacientes con enfermedad de Crohn induce ANA en el 49% y anti-dsDNA en el 21.5% de los pacientes, en el caso del adalimumab y el certulizumab el desarrollo de ANA se produce en el 19% y entre el 1%-8% respectivamente.<sup>19</sup> Sin embargo, a pesar de la alta incidencia de producción de autoanticuerpos, el desarrollo de un síndrome lupus-like inducido por estos fármacos es raro, con una

incidencia que varía entre el 0.19% y el 1.6%.<sup>20</sup>

Las reacciones tipo lupus se presentan con más frecuencia en las mujeres y el tiempo medio de desarrollo de los síntomas es de aproximadamente 4 semanas. La manifestación clínica más habitual son las artralgias, siendo las lesiones cutáneas menos prevalentes. En caso de presentarse, lo hacen en forma de rash malar, rash discoide o fotosensibilidad. No hay casos documentados de afectación sistémica grave en pacientes con síndrome lupus-like por esta terapia.

Las lesiones se resuelven tras la discontinuación del tratamiento, si bien el uso de corticoides orales y antimaláricos pueden ser útiles para acelerar la resolución de las lesiones o si la gravedad clínica lo requiere.

Todavía existen pocos datos sobre si los pacientes que han desarrollado un síndrome lupus-like asociado a agentes anti-TNF pueden recibir de forma segura otro anti-TNF, pero según las últimas publicaciones parece que el cambio a otro anti-TNF se asocia a una baja tasa de recurrencia.<sup>21</sup>

### Vasculitis cutánea

La vasculitis cutánea es un efecto secundario a fármacos anti-TNF con una incidencia estimada de 0.02-3.9%.<sup>22</sup>

Este fenómeno ha sido descrito en numerosos trabajos entre los que destaca el publicado por Ramos-Casal et al.<sup>23</sup> En este estudio revisan 113 casos de vasculitis desarrollada durante el tratamiento con fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept) en pacientes con patología reumática o enfermedad de Crohn. El tiempo medio para el desarrollo de las lesiones desde la exposición al fármaco es de 38 semanas, siendo la vasculitis leucocitoclástica la más frecuente, seguida por la vasculitis necrotizante y la vasculitis linfocítica.

De los pacientes con vasculitis el 87% tiene afectación cutánea con lesiones tipo púrpura palpable, máculas o pápulas eritematosas, úlceras, nódulos y

vaculitis digital, siendo los miembros inferiores la localización más frecuente de estas lesiones (foto 8).

Un cuarto de los pacientes con vasculitis tiene afectación extracutánea siendo la neuropatía periférica y la vasculitis renal las dianas más frecuentes.

Es esencial realizar una biopsia cutánea de las lesiones para confirmar el diagnóstico.

La mayoría de los casos se resuelven al suspender el tratamiento anti-TNF aunque en los casos graves puede ser útil el tratamiento con corticoides. En los casos publicados se observa que tras la reintroducción del tratamiento anti-TNF las lesiones recidivan hasta en el 75% de los casos.<sup>24</sup>

### Enfermedad granulomatosa

Se ha descritos casos de reacciones granulomatosas cutáneas en pacientes tratados con biológicos, tanto con infliximab como con adalimumab, pero la mayor parte de los casos se presentan en pacientes con enfermedad inflamatoria reumatológica y no con EII (25). Paradójicamente la terapia anti-TNF ha demostrado ser útil en el tratamiento de la sarcoidosis y reacciones granulomatosas refractarias.

Este tipo de reacciones granulomatosas cutáneas son la sarcoidosis, la dermatitis granulomatosa intersticial y el granuloma anular diseminado.

**Foto 8.** Vaculitis leucocitoclástica con afectación en miembros inferiores con lesiones tipo púrpura palpable tras tratamiento con infliximab.



La **sarcoidosis** es una enfermedad granulomatosa sistémica caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes. Al ser una enfermedad sistémica se pueden asociar lesiones cutáneas que típicamente se presentan como nódulos de color marrón-rojo con una histología en la que identifican los granulomas característicos. La interrupción del tratamiento y la instauración de corticoterapia sistémica suele ser suficiente para remitir las lesiones. La reintroducción del tratamiento con fármacos anti-TNF puede asociarse a recaída de las lesiones.<sup>26</sup>

La **dermatitis granulomatosa intersticial** se ha descrito fundamentalmente en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con anti-TNF. Las lesiones se presentan como máculas o pápulas eritematosas e induradas que se organizan en placas de aspecto anular. Suelen aparecer en el tronco, los hombros y las extremidades superiores. Histológicamente se caracterizan por infiltrados intersticiales granulomatosos difusos dispuestos en empalizada alrededor de colágeno degenerado. La retirada del anti-TNF es suficiente para la resolución completa de las lesiones.

**Granuloma anular diseminado.** Se caracteriza por la presencia pápulas o nódulos violáceos o rojos, congestivos, dérmicos, en forma anular o semianular, localizados o diseminados en la piel. La histología muestra histiocitos en empalizada que rodean el tejido necrótico resultante de las estructuras de colágeno alteradas. La localización típica es la superficie extensora de las manos, brazos, piernas y pies. Se han descritos lesiones de este tipo inducidas por el tratamiento anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide.<sup>27</sup> Habitualmente responden bien al tratamiento con corticoides tópicos, aunque en algún caso es necesaria la suspensión del tratamiento por la extensión de las lesiones.

### Erupciones tipo liquen plano

Han sido publicados varios casos de reacciones tipo liquen plano en pacientes tratados con infliximab o

adalimumab, bien por procesos reumatoideos o por enfermedad de Crohn.<sup>28</sup> Habitualmente estas lesiones se desarrollan a los dos meses de tratamiento pero pueden aparecer entre 6 semanas y 16 meses desde el inicio del mismo.

Desde el punto de vista clínico estas lesiones se pueden presentar de forma variada. Habitualmente se presentan como lesiones cutáneo-mucosas parecidas al liquen plano común, es decir, pápulas violáceas o eritematosas poligonales, placas eritematosas o púrpura, rash papular eritematoso o placas orales blanquecinas. En otras ocasiones desarrollan lesiones menos típicas como placas en el pliegue interglúteo o erupciones palmares que pueden hacer nos pensar en otro tipo de reacción cutánea pero al biopsiarla se observa una dermatitis liquenoide. Habitualmente la evolución de estas lesiones es buena y tras la suspensión del tratamiento la mayoría desaparecen, aunque en algunos casos revierten sin necesidad de suspenderlo. El cambio a otro anti-TNF o la reintroducción del mismo puede hacer que recurran las lesiones.<sup>29</sup>

### **Infecciones cutáneas**

A pesar de tener más de 10 años de experiencia en el manejo de los biológicos, todavía continua siendo una causa de debate, en que medida estos fármacos incrementan el riesgo de infecciones. Pero según el resultado de múltiples estudios parece que los biológicos administrados en monoterapia podrían aumentar el riesgo de infecciones serias en la misma medida que los inmunosupresores clásicos y el uso recurrente de corticoides.<sup>30</sup>

Las infecciones cutáneas descritas en pacientes con EII que reciben tratamiento biológico suelen ser leves. La mayor parte de las infecciones son de origen bacteriano (foliculitis, abscesos, quiste piloidal, erisipela), seguido por las infecciones víricas (virus Herpes, virus varicela Zoster) y finalmente la fúngicas (pitiriasis versicolor, tiña)<sup>31</sup> Hay algún caso descrito de infección cutánea por micobacterias atípicas que se resolvió tras la administración de tuberculostáticos.

La mayor parte de las infecciones cutáneas responden de forma adecuada al tratamiento antimicrobiano y permiten continuar el tratamiento anti-TNF.

### **Neoplasia cutáneas**

Desde la introducción de los tratamientos anti-TNF existe la preocupación sobre el posible desarrollo de tumores, debido al papel del TNF sobre las células natural killer y las células T CD8+ que participan en la eliminación de células tumorales. En el año 2009 la FDA advierte sobre la posibilidad de desarrollo de linfomas, leucemias o tumores sólidos en pacientes que reciben fármacos anti-TNF.

#### **Linfoma cutáneo**

Aunque en los pacientes con artritis reumatoide se ha observado un aumento del riesgo de padecer linfomas en relación con la propia enfermedad, esto no se ha demostrado en los pacientes con EII.

Según el registro TREAT no se ha observado una diferencia significativa en la tasa de linfomas entre los pacientes con EII que reciben tratamiento con infliximab con respecto a los que no lo reciben.

Se han publicado algunos casos de linfomas cutáneos de células T en pacientes con este tratamiento, especialmente en pacientes con patología reumatológica, aunque existe algún caso en pacientes con enfermedad de Crohn.<sup>32</sup> Se caracterizan por tener un inicio rápido con afectación sistémica precoz y un curso clínico agresivo. Tras la suspensión de tratamiento se puede observar una mejoría clínica.

#### **Cáncer de piel no melanoma**

En la mayoría de los estudios parece confirmarse que la incidencia de cáncer de piel no melanoma en pacientes con tratamiento activo con anti-TNF es igual a la incidencia de éste en la población general. Sin embargo hay casos aislados publicados en los que existe una relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de un carcinoma epidermoide, así como

casos que describen la regresión tumoral tras la suspensión del tratamiento biológico.<sup>33</sup>

### Melanoma

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el post-transplante de órganos, se ha observado el desarrollo o recurrencia de melanomas. Con respecto al desarrollo de melanoma en relación con el tratamiento biológico los datos de que disponemos proceden de casos aislados publicados en la literatura. Se han descrito casos de recurrencia metastática de un melanoma, así como el desarrollo de múltiples nevus melanóticos eruptivos tras el inicio de anti-TNF.<sup>34</sup>

### CONCLUSIÓN

Los fármacos anti-TNF constituyen una opción terapéutica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada, pero no están exentos de efectos adversos entre los que se incluyen las reacciones cutáneas. Este tipo de lesiones habitualmente son de intensidad leve, aunque se han descrito lesiones de mayor gravedad que incluso pueden llevarnos a discontinuar el tratamiento. Parece que la incidencia de las reacciones cutáneas graves es baja, pero la incidencia real resulta difícil de calcular, dado que no se han diseñado estudios destinados a proporcionar más información sobre ellos y los datos publicados al respecto se limitan a series cortas y casos clínicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
3. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
4. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, et al. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1127-1136.
5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
6. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.

9. Cheifetz, A, Smedley, M, Martin, S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1315.
10. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–608.
11. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone medication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917–924.
12. Seiderer J, Brand S, Dambacher J, et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease - Safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 787–796.
13. Gonzalez-Lopez MA, Martinz-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, et al. Recall injection-site reaction-associated with etanercept therapy: report of two new cases with immunohistochemical analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:672-4.
14. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol.* 2007;156:486-491.
15. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-215.
16. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, et al. Predictive factors of eczema-like eruptions patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2009;219:263-267.
17. Avila Alvarez A GAL, Solar Boga A, et al. Flexural psoriasis induced by infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J An Pediatr (Barc)* 2009;70:278-281.
18. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1048-55.
19. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF alpha agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:559-569.
20. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:32–39.
21. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, et al. Characterization of patients with infliximab-induced Lupus Erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):99-104
22. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, et al. Dermatological conditions during TNF-alpha blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R666–76.
23. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapy: analysis of 233 cases. *Medicine.* 2007;86:242.
24. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, et al. Skin Manifestations Induced by TNF-Alpha Inhibitors in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Mar 15.
25. Metyas SK, Tadros RM, Arkfeld DG. Adalimumab-induced noncaseating granuloma in the bone marrow of a patient being treated for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009. 29(4):437-9.

26. Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, et al. Sarcoid-like granulomas in patients treated with anti-TNF alfa factors. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011; 30:581-583.
27. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, et al. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):567-70.
28. Moss AC, Treister NS, Marsee DK, et al. Clinical challenges and images in GI: oral lichenoid reaction in a patient with Crohn's disease receiving infliximab. *Gastroenterology* 2007;132:488, 829.
29. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, et al. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:626-7
30. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr;24(2):167-82.
31. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):486-504.
32. Outlaw W, Fleischer A, Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):965-6.
33. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:953-6.
34. Fulchiero GJ, Salvaggio H, Drabick JJ, et al. Eruptive latent metastatic melanomas alter initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:S65-7

## IMÁGENES EN EICI

**J. Castro Alvariño , A Echarri Piudo, V. Ollero Pena**

Unidad de EICI . S. de A. Digestivo  
Hospital Arquitecto Marcide - Profesor Novoa Santos  
Área Sanitaria de Ferrol

Coincidiendo con la aparición de un proyecto de alcance basado en la aplicación de las técnicas de imagen a la práctica habitual de la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI), iniciado por la Unidad de EICI del S.de Digestivo del Area Sanitaria de Ferrol ([www.endoinflamatoria.com](http://www.endoinflamatoria.com)) y ampliable a todo el ámbito de EIGA , nace una nueva sección denominada Imágenes en EICI que pretende cubrir un área imprescindible en una revista como "Inflamatoria".

El objetivo , compartido ,es integrar los aspectos clínicos y diagnósticos en un marco visual interactivo común dirigida fundamentalmente a los médicos implicados en el manejo de este grupo de pacientes de ámbito claramente multidisciplinar aprovechando el desarrollo y heterogeneidad de las diferentes técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico , tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

A lo largo de sucesivos números iremos recopilando selecciones y series de imágenes, relacionadas con las diferentes localizaciones, fenotipos o complicaciones de la EICI a modo de atlas o mapa de utilidades que permita con una mirada situar las secuencias clínicas y evolutivas del paciente en su contexto añadiendo apenas un breve comentario descriptivo.

Aún manteniendo la endoscopia como centro de partida , queremos abrir la nueva sección a las diversas imágenes radiológicas (TAC , RMN pélvica o ID etc ) o incluso macroscópicas , anatomopatológicas o quirúrgicas que puedan aportar un valor añadido al conocimiento del amplio espec-

tro de situaciones clínicas o complicaciones de las enfermedades inflamatorias sin duda las mas paradigmáticas de la gastroenterología.

Es nuestro deseo ayudar al especialista experto en EICI pero también a los residentes en formación y a los diferentes profesionales implicados en el cuidado de los pacientes con la que esperamos que sea una de las secciones estrella de nuestra revista.

Nos ha parecido apropiado comenzar la serie con dos casos de nuestra unidad , uno de ellos ya incluido en la web endoinflamatoria.

### **CASO 1.**

#### **COLITIS ULCEROSA :BROTE GRAVE DE DEBUT CON PIODERMA GANGRENOSO ASOCIADO**

Paciente con brote de debut de colitis ulcerosa grave con afectación endoscópica importante. En la serie se observa afectación continua de la mucosa afectando a todo el colon con úlceras de gran tamaño, bordes geográficos y transmurales. La paciente presentaba un pioderma gangrenoso en región maleolar de pie izquierdo como manifestación extraintestinal. (Figuras 1 y 2)

Figura 1.

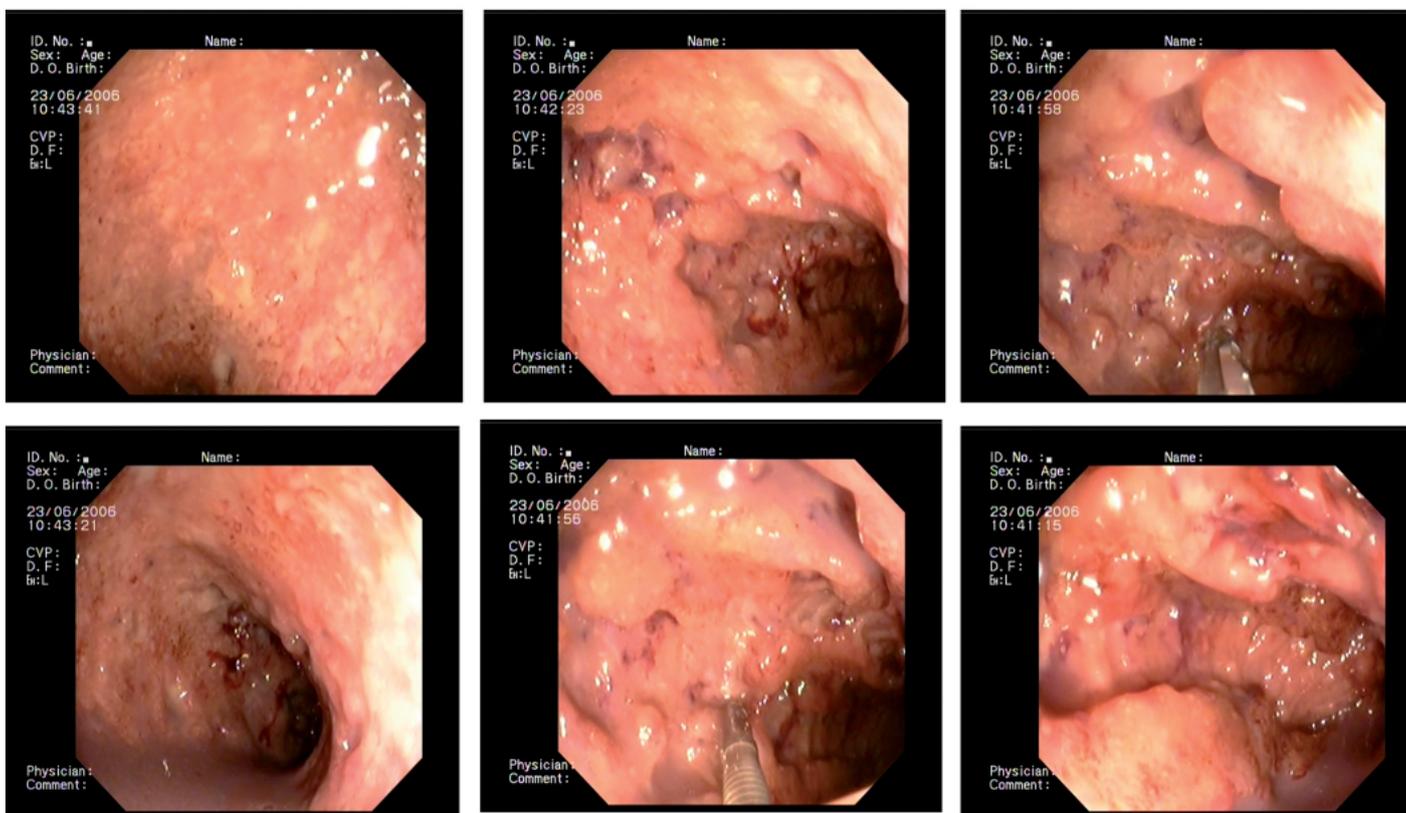


Figura 2.



## CASO 2.

### PIODERMA GANGRENOSO EN COLITIS INACTIVA

Paciente diagnosticada de rectocolitis distal a tratamiento con 5 ASA de mantenimiento, en remisión clínica y endoscópica. Ingresa por lesión cutánea severa en miembro inferior derecho compatible con pioderma gangrenoso, que se confirmó anatomopatológicamente. Se administro inducción con Infliximab, con respuesta favorable. (Figuras 3, 4 y 5)

Figura 4.



Figura 3.



Figura 5.

