

nº 7



EIGA

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

ÍNDICE

La Editorial	1
¿Responden las manifestaciones extraintestinales a los anti-tnf?.....	2
Despistaje de la tuberculosis en la EII	15
Relación entre el cáncer colorrectal y la enfermedad inflamatoria intestinal	23
Imágenes en EICI.....	30
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

Al menos desde una perspectiva cronológica pero probablemente también desde un punto de vista conceptual, la historia de EIGA y sus circunstancias (entre las que se incluye esta revista) ha sido fiel a los enormes cambios estructurales que han afectado al manejo de la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal en los últimos años.

La denominada “era de los biológicos”, casi limitada en la práctica clínica al uso de los fármacos anti-TNF Infiximab y Adalimumab, ha incorporado líneas estratégicas y objetivos impensables pocos años atrás. Hoy nadie duda al hablar de la curación mucosa o de priorizar la calidad de vida percibida por los pacientes ni cuestiona la reducción de las tasas de hospitalización o el enfoque de la actuación quirúrgica incluso en los casos de mayor gravedad.

Pero hay todavía demasiadas cuestiones sin resolver en el tratamiento de las EICI, entre otras definir la mejor terapia post-operatoria en Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn, el papel de la genética y serología en la medicina personalizada o la evaluación de los nuevos agentes terapéuticos. Sin embargo, estas cuestiones comunes para clínicos y pacientes son intenso motivo de debate en los encuentros y reuniones científicas, que provocan continuas variaciones en la práctica habitual impensables en épocas anteriores.

En cualquier caso la “nueva” Inflamatoria no gravita exclusivamente en torno a los biológicos: fármacos MMX, prebióticos y su relación con la flora fecal, hierro iv de liberación prolongada, por no hablar de conceptos ya tan introvertidos por los profesionales como el manejo multidisciplinar, los diferentes índices y subíndices de actividad, el control del gasto farmacéutico, la atención integral a los pacientes o la creación de unidades de gestión clínica específicas donde antes existían a lo sumo consultas artesanales no siempre “monográficas”, son hoy habituales en el manejo real de la EICI en cualquier rincón de nuestro país.

Tan solo ha pasado una década pero ya nada es igual. Todo ha cambiado desde abajo (la función hace órgano) y las autoridades sanitarias, sociedades y pacientes han asumido el cambio de forma gradual pero irreversible. Hoy, en cualquier servicio de Digestivo mínimamente competitivo, los recursos humanos y estructurales dedicados a la EICI son muy significativos más aún teniendo en cuenta la integración necesaria de la endoscopia diagnóstica y terapéutica específica de estos pacientes como un punto clave fundamental para la percepción de la calidad asistencial. La correlación íntima con otras técnicas de imagen como la RMNID ha variado en la práctica diaria el modo de afrontar el estudio y seguimiento de los pacientes.

EIGA no ha permanecido ajena a estos cambios. Es posible que no seamos visionarios ni probablemente hayamos inventado nada, pero nadie podrá negar una implicación activa y pionera en el abordaje de las enfermedades inflamatorias intestinales en Galicia, sobre todo en la creación de un marco de referencia integrador o en la difusión de iniciativas de formación y ampliación del conocimiento. Nuestra contribución en forma de trabajos de investigación, comunicaciones a congresos, publicaciones, edición de libros, organización de eventos científicos, presencia los mejores ponentes nacionales e internacionales, captación de recursos y homogenización de estructuras asistenciales han trascendido los límites de nuestra comunidad y creo que es un camino sin retorno.

Es además un reto la integración de la enfermería especializada en nuestro proyecto, impensable sin su participación, y lo será la de los psicólogos, investigadores básicos y, por que no, la de los gestores clínicos, cada vez más implicados en la gestión de unos tiempos inciertos que no permiten vislumbrar soluciones.

Nuestro compromiso y nuestros socios (seis veces que en el año 2006) nos legitiman para seguir adelante pero el futuro no existe. Es preciso construirlo.

Dr. Javier Castro Alvariño

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. H. Arquitecto Marcide- Ferrol
Presidente de EIGA

¿RESPONDEN LAS MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES A LOS ANTI-TNF?

Dr. Daniel Ceballos Santos

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

INTRODUCCIÓN

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

La etiopatogenia de estas MEI permanece poco clara: algunas parecen estar mediadas por mecanismos inflamatorios y se suelen presentar de forma paralela a la actividad inflamatoria intestinal y otras manifestaciones presentan un curso clínico independiente, con probable patogenia autoinmune. Por último, otras dependen de trastornos nutricionales o metabólicos, o de eventuales efectos secundarios de los tratamientos. Para las primeras, las asociadas con la actividad inflamatoria digestiva, el principal objetivo terapéutico es el intestino y no el órgano extraintestinal afectado. Una terapia intensa y precoz puede minimizar complicaciones y secuelas graves, pero en la mayoría de los casos el tratamiento es empírico y basado en escasos ensayos controlados¹.

En torno a un tercio de los pacientes con EII, desde un 20% a un 40%², desarrollan MEI en alguno de los órganos "diana" más usualmente afectados. No obstante, es difícil establecer con exactitud las prevalencias debido a que gran parte de los datos publicados corresponden a centros de referencia y no a cohortes prospectivas poblacionales. Esta afectación inflamatoria se considera una manifestación primaria de la enfermedad; pero si se consideraran además las manifestaciones secundarias a fármacos o a la afectación global de la EII, la práctica totalidad de los pacientes padecerían algún tipo de afectación extraintestinal³. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII presentan MEI en el momento del debut de la enfermedad intestinal. En otros estudios poblacionales en los que se excluyó de forma deliberada las artralgias sin demostración de artritis debido a la complejidad de su diagnóstico, la prevalencia de las MEI descendió al 6.2% de los pacientes con EII⁴.

Ciertas características fenotípicas permiten estratificar diferentes subgrupos de pacientes con distintos riesgos de desarrollar MEI en articulaciones, piel, orofaringe, ojos, hígado, etcétera, y que en algunos casos pueden coexistir en el mismo individuo. Dependiendo de la serie de pacientes estudiada, las MEI parecen más frecuentes en EC, y tanto más frecuentes cuanto más tiempo de evolución tiene la enfermedad, desde un 22% al diagnóstico hasta un 40% después de 10 años⁵. En una serie de 480 pacientes seguidos desde el diagnóstico, una única MEI ocurrió en 80 pacientes, y hasta 89 presentaron múltiples MEI afectando diversos órganos. En torno al 25% de los

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

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

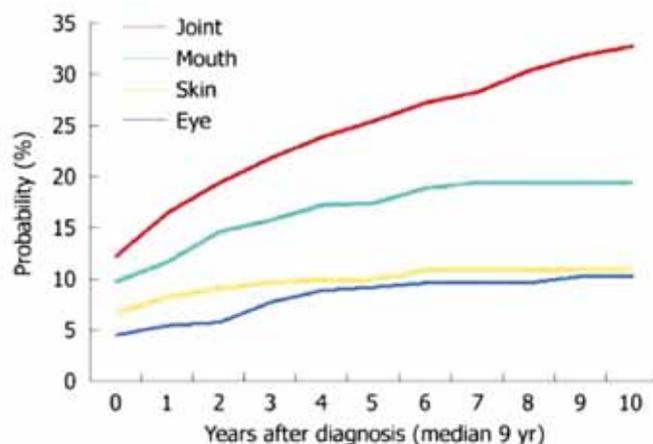
Sistema musculoesquelético	Artritis periférica tipo I y tipo II.
	Artritis axial, espondiloartropatía, sacroileítis.
	Osteoporosis.
Piel y mucosas	Lesiones reactivas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras aftosas , síndrome de Sweet, vasculitis necrotizante, Crohn metastásico.
	Lesiones específicas: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

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

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

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

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



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

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

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

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

MANIFESTACIONES ARTICULARES

El dolor articular y muscular afecta a entre el 9 y el 53% de los pacientes con EII, siendo las artropatías inflamatorias las MEI más frecuentes, con una prevalencia de hasta el 35% del total de pacientes con EII, especialmente en EC. La afectación de las articulaciones periféricas es la más frecuente, afectando a entre el 5% y el 20% de los pacientes con EII en lo que se ha denominado en llamar artropatías seronegativas, concepto que también incluye a la artritis psoriásica. El diagnóstico diferencial incluye la afectación periarticular, la muscular, la osteoporosis y la fibromialgia. La artritis también puede afectar a la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, además de a las articulaciones periféricas, o bien a una combinación de lugares diferentes. La patogenia parece basarse en una respuesta inmune mediada por linfocitos T naïve del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) del intestino activados por antígenos bacterianos y que recirculan estimulados hacia las articulaciones provocando artritis⁶. Aunque no se han detectado bacterias viables en las articulaciones afectadas, sí se han observado lipopolisacáridos bacterianos en leucocitos de sangre periférica y el líquido sinovial. De hecho, en algunas series, todos los pacientes con una artropatía seronegativa como la artritis psoriásica asociada a lesiones cutáneas y asintomáticos desde el punto de vista digestivo presentaban lesiones microscópicas en el colon (incluido el 40% de pacientes con ausencia de lesiones macroscópicas en la colonoscopia), especialmente en el colon izquierdo⁷. Este hecho viene a sugerir una profunda vinculación entre piel, articulaciones e intestino.

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

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

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

EII y su capacidad primaria ya conocida de generar daño intestinal. La mayoría de los pacientes con EII con artritis periférica refieren mejoría de los síntomas articulares con el tratamiento anti-TNF α a las dosis empleadas en artritis reumatoide, con desaparición de la artritis hasta en el 70% de los pacientes en el seguimiento a 1 año⁸.

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

Otra entidad de afectación axial es la sacroileítis, una forma frustrada de espondilitis anquilosante enteropática, una afectación articular debida a la terapia de la EII o incluso una categoría propia de MEI articular. Está ampliamente infradiagnosticada, pues hasta el 24% de pacientes con EII asintomáticos desde el punto de vista articular padecen sacroileítis en los estudios con resonancia magnética⁹, con una mayor frecuencia aunque no significativa de artritis periférica y eritema nodoso. En el 60% de casos la afectación es unilateral.

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

de mantenimiento con infliximab era superior en la resolución de la artritis y las artralgiás¹⁰. En un ensayo abierto en pacientes con EC y artropatía axial, infliximab mejoró el 61% de las artralgiás y el 46% de los pacientes quedaron libres de síntomas¹¹. En otra serie de 22 casos de EC con diversas MEI y tratados con infliximab, el 63% de los pacientes con EC y espondilitis refirieron mejora en la escala visual analógica de dolor, rigidez matutina y número de articulaciones dolorosas tan pronto como en la segunda semana de terapia¹².

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

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Existe un amplio abanico de MEI dermatológicas que pueden afectar hasta al 34% de pacientes con EII¹³, incluyendo eritema nodoso (EN), pioderma gangrenoso (PG), vitíligo, psoriasis, amiloidosis, síndrome de Sweet (dermatitis aguda inflamatoria), vasculitis necrotizante y EC metastásica. En algunos pacientes pueden presentarse diferentes MEI cutáneas a lo largo del curso evolutivo. Algunas de estas MEI son lesiones cutáneas específicas, otras son reactivas, otras son secundarias a déficits nutricionales o al propio tratamiento de la EII y por último existe una miscelánea de enfermedades con entidad propia asociadas desde el punto de vista epidemiológico, genético y etiopatogénico a la EII, como la psoriasis¹⁴, comorbilidad asociada a la EII sobre la que existe amplia evidencia de la utilidad de los anti-TNF α .

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

de 1 a 5 cm. de diámetro, frecuentemente en la región pretibial. Usualmente son más palpables que visibles, aunque también la piel circundante puede estar eritematosa. Clínicamente el EN aparece junto con los síntomas de la EII, frecuentemente en pacientes con afectación colónica, pacientes con manifestaciones articulares periféricas y mujeres por debajo de los 20 años de edad, lo que ha sugerido la modulación del proceso inflamatorio mediada por estrógenos sobre las citoquinas del tejido adiposo, particularmente en adolescentes y pacientes jóvenes¹⁵.

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

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

Tiene un curso evolutivo independiente de la EII,

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

Infliximab ha demostrado ser útil a diferentes dosis y esquemas de posología en series de casos^{16, 17, 18, 19, 20} y casos aislados^{21, 22, 23, 24, 25} para la curación del PG asociado a EC, tan rápidamente como desde las primeras 12 horas²⁶ hasta una semana tras la infusión inicial, con curación completa que se puede alcanzar en 1 semana o en hasta 32 semanas²⁷. Aunque se encuentra en la primera línea terapéutica en este momento, algunos casos tienen mejorías solo parciales y temporales y precisan de terapia de mantenimiento con el anticuerpo anti-TNF α .

MANIFESTACIONES OROFARÍNGEAS

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

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

complicada con grandes úlceras orales con buena y rápida respuesta.

MANIFESTACIONES OCULARES

Los pacientes con EII refieren síntomas oculares, en particular “ojo seco” con una odds ratio 5 veces superior a la población general, aunque sólo el 5% desarrolla un síndrome de Sjögren. Los auto-anticuerpos frente al tejido de las glándulas lacrimales parecen ser la base patogénica de este proceso²⁸.

No obstante, al margen de síntomas sin patología específica diagnosticada, existen MEI oftalmológicas que aparecen en el 5% a 10% de los pacientes con EII, siendo más frecuentes en pacientes con colitis o ileocolitis. La etiopatogenia parece basarse en una compleja reacción inmune de hipersensibilidad de tipo tardía a antígenos colónicos o bien a anticuerpos citotóxicos²⁹. Suelen ocurrir asociadas a otras MEI no oculares, en particular el EN y la artritis periférica. La más frecuente es la conjuntivitis común, que no es propiamente una manifestación asociada a EII, pero que puede remedar semiológicamente a las verdaderas MEI: la episcleritis, la escleritis y la uveítis.

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

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

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

La uveítis es la más grave de las tres y puede provocar una morbilidad significativa. Afecta a la capa vascular del ojo, distinguiéndose la afectación de la cámara anterior (iris y cuerpo ciliar) y la posterior (vítreo, coroides y retina). Suele aparecer de manera independiente a la actividad inflamatoria intestinal, y asociarse a MEI musculoesqueléticas y dermatológicas. Se debe sospechar ante un síndrome de ojo rojo asociado a otra MEI y se debe buscar la enfermedad de base asociada (articular o intestinal) si no hubiera debutado ya con anterioridad. Puede preceder a la aparición de la enfermedad de base en semanas, años o incluso décadas, con una media de en torno a 4 años³⁰. Es más común en mujeres con una proporción de 4:1 y frecuentemente HLA-B27 negativa y de inicio tórpido y curso clínico persistente, a diferencia de la uveítis asociada a enfermedades articulares. Otra diferencia de la uveítis asociada a EII respecto a la asociada a enfermedad articular es la frecuencia de la bilateralidad (53% vs 7%) y su frecuente afectación de la cámara posterior ocular de forma aislada o asociada a la afectación de la cámara anterior (59% vs 17%). Clínicamente se presenta con enrojecimiento pericorneal, dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y cefalea, siendo obligatoria una exploración oftalmológica con lámpara de hendidura que demostraría la opacidad corneal.

El tratamiento incluye esteroides tópicos y sistémicos precoces para evitar una pérdida visual definitiva, y ocasionalmente inmunosupresores. Los ciclopléjicos pueden disminuir el espasmo y el dolor. El infliximab ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes con uveítis y espondiloartropatía asociadas³¹. En una serie de 23 pacientes con tratamiento de inducción con 3-5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, el 78% de los pacientes tenía control clínico de la uveítis en semana 10 en términos de agudeza visual, inflamación intraocular, disminución de tratamientos concomitantes (esteroides,

inmunosupresores) y mejoría de signos angiográficos con fluoresceína³². Sólo el 30% de los pacientes por intención de tratar consiguió mantener la remisión ocular al año de seguimiento, especialmente por retiradas del fármaco como consecuencia de efectos adversos oculares y sistémicos atribuibles. En una continuación de este estudio³³ con una cohorte mayor y con la misma pauta posológica de infliximab, se confirmaron los buenos resultados en semana 10 con un 77% de control de la uveítis, aunque con un resultado por intención de tratar a 1 y 2 años del 46% y 28% respectivamente, siendo las pérdidas atribuidas a fracaso de la terapia y efectos adversos como síndrome lupus-like, hipertransaminasemia y neoplasias.

MANIFESTACIONES HEPATO-PANCREATO-BILIARES

Las MEI que afectan al hígado, páncreas y vía biliar incluyen la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colelitiasis, la trombosis de la vena porta, y la hepatotoxicidad y la pancreatitis por fármacos.

La CEP es la enfermedad hepatobiliar inmunomediada más comúnmente asociada a la EII. Es un trastorno colestásico crónico y progresivo de etiología incierta que se caracteriza por inflamación, fibrosis, estenosis y destrucción de las vías biliares. La prevalencia de la CEP varía del 2.5% al 7.5% de los pacientes con EII³⁴, de hasta el 5% de los pacientes con CU y de hasta el 3.5% de los pacientes con EC. Sin embargo, hasta el 75% de los pacientes con CEP presentan CU de forma asociada y otro 5-10% se asocia con EC. Es más frecuente en varones en una proporción de 2:1 y ni su debut ni su progresión tienen relación con la actividad de la EII. Se ha sugerido que la patogenia de la CEP pueda basarse en la activación de las células de Kupffer por traslocación bacteriana o absorción de endotoxinas bacterianas hacia la circulación portal procedentes de un intestino inflamado y permeable. No obstante, otra hipótesis alternativa incluye mimetismo molecular entre epítomos similares de la β -tubulina humana (un antígeno para el anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo) y la proteína FtsZ presente en un amplio abanico de bacterias intestinales, lo que conduciría a una respuesta inmunológica anormal³⁵.

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

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

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

ensayo doble-ciego frente a placebo que hubo de interrumpirse por la ausencia de beneficio en los síntomas, colestasis o histología³⁶.

La pancreatitis suele aparecer en el contexto de la EII como efecto secundario de los fármacos empleados, aunque también se ha descrito una mayor incidencia de pancreatitis autoinmune respecto a la población general, junto con la participación etiopatogénica de la colelitiasis. El diagnóstico y el tratamiento son comunes a la pancreatitis en individuos sin EII, añadiendo además la retirada del fármaco potencialmente causante, entre los que destacan los inmunosupresores tiopurínicos mediante un mecanismo desconocido pero en el que parecen participar auto-anticuerpos pancreáticos³⁷. También los aminosalicilatos se han asociado con pancreatitis, aunque en este caso el efecto secundario suele aparecer en las primeras semanas de uso. El pronóstico de la pancreatitis asociada a fármacos en la EII es mejor que el de la pancreatitis aguda en la población general.

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

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

MANIFESTACIONES UROLÓGICAS

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

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

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

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

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

MANIFESTACIONES PULMONARES

La afectación pulmonar más asociada a la EII es la atribuible a efectos secundarios de la sulfasalazina y la mesalazina, aunque la incidencia es baja. Se han descrito la bronquitis crónica, la estenosis subglótica, las bronquiectasias, la bronquiolitis obliterante, la neumonía eosinofílica, neumonía criptogénica, neumonitis intersticial y granulomatosis de Langerhans³⁹. Los trastornos subclínicos de la función pulmonar son comunes en los pacientes con EII. Estas MEI pueden ocurrir incluso en ausencia de tabaquismo y sin actividad inflamatoria intestinal, pero la gravedad del trastorno pulmonar es mayor en los períodos de actividad de la EII.

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

volumen residual/capacidad pulmonar total⁴⁰. Un incremento en la actividad de la EII se ha asociado con las anomalías de la función pulmonar sugiriendo un vínculo en la patogenia quizá relacionado con la ontogenia común del árbol bronquial y el tubo digestivo⁴¹ y con la activación por el tejido linfoide asociado a mucosas del intestino de moléculas de adhesión que dirigirían a los leucocitos tanto al pulmón como al intestino. La presencia de linfocitosis alveolar ocurre incluso en pacientes asintomáticos, pero en situaciones de actividad de la EII el trastorno pulmonar parece empeorar dado que el cociente de linfocitos CD4+/CD8+ en el esputo es significativamente mayor en pacientes con EII activa respecto a EII quiescente.

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

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

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

Estas analogías podrían explicar los hallazgos multifocales afectando distintos órganos y la aparición de enfermedades asociadas, pero además, también explicaría la respuesta a tratamientos comunes como esteroides, inmunosupresores y en particular los anticuerpos monoclonales anti-TNF α ⁴² (Figura 3) debido a la modulación del tráfico de linfocitos, las citoquinas producidas y la unión a ligandos celulares específicos en los respectivos órganos efectores. Existen algunos ensayos clínicos, series de casos y abundantes casos aislados reportados en la literatura con éxito en el control de las MEI con infliximab, junto a otros datos de adalimumab procedentes de casos clínicos⁴³ y de una gran cohorte incluida en un ensayo abierto multicéntrico⁴⁴ en la que el 51% de los pacientes con MEI en la inclusión estaban libres de síntomas en semana 20⁴⁵. Estos datos permiten afirmar la utilidad de ambos fármacos en el control de numerosas MEI⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

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

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

DESPISTAJE DE LA TUBERCULOSIS EN LA EII

Sabino Riestra
Ruth de Francisco
Isabel Pérez-Martínez

Unidad de EII. Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).
Oviedo. Asturias

La OMS considera que la tasa de incidencia mundial de TB ha alcanzado su pico alrededor de 2002. En el año 2009 se produjeron 9,4 millones de nuevos casos de TB en el mundo, con una prevalencia de 14 millones y casi 1,7 millones de muertes. El 85% de los casos fueron en Asia y África¹.

En España, en el año 2009, se notificaron 7.592 casos de TB activa, con una tasa de incidencia, prevalencia y mortalidad de 17, 19 y 0,7/100.000 habitantes, respectivamente. La distribución entre las distintas comunidades autónomas no es uniforme, dependiendo de factores poblacionales y de los sistemas de vigilancia y control; así, las tasas más altas se observaron en Ceuta, Melilla y Galicia, si bien por número de casos destacan Cataluña, Andalucía y Madrid. En nuestro medio, un 32% de los casos incidentes ocurren en población inmigrante². En Asturias la tasa de incidencia de TB en el año 2008 fue de 24/100.000 (pulmonar 17), el 8% en inmigrantes³. Con todos estos datos queremos mostrar que la TB aun es frecuente en nuestro medio y que hay diferencias locales significativas, que pueden hacer necesario el desarrollo de nuevas estrategias para su prevención.

La infección tuberculosa se adquiere habitualmente por la inhalación de gotitas de aerosol a partir de otra persona infectada. Se asume que un 50-70% de los individuos infectados pueden eliminar la infección bien a través de la inmunidad innata o mediante mecanismos de inmunidad adaptativa; el resto van a evolucionar la gran mayoría (95%) hacia la latencia o contención de la infección o hacia la enfermedad activa en un 5%; a lo largo de la vida, un 10% de los pacientes con TB latente reactivarán y desarrollarán

una enfermedad activa⁴. El concepto dicotómico de latencia y de actividad es práctico desde el punto de vista del manejo clínico de los paciente, pero erróneo desde el punto de vista patogénico pues se sabe que existe un amplio espectro de formas entre una y otra. Existen muchos factores conocidos que aumentan el riesgo de reactivación de la TB latente, algunos de los cuales están presentes en nuestra población de pacientes con EII (corticoides, antiTNF, malnutrición, tabaquismo)⁵.

RIESGO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON EII

El riesgo de tuberculosis en pacientes con EII, antes del uso de los fármacos antiTNF, era mayor que el de la población general, en relación a dos factores: uso de corticoesteroides y tabaquismo⁶. En el año 2001, Keane et al⁷ publicaron una serie de 70 casos de TB activa comunicados voluntariamente a la FDA y desarrollada durante el tratamiento con IFX, (10 casos de España). La mayoría de los casos ocurrían tras 3 o menos infusiones de IFX, en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que se dedujo que eran reactivaciones de TB latentes. Desde un punto de vista clínico estas formas de TB activa son predominantemente extrapulmonares, y diseminadas. Este trabajo mostró como en los pacientes tratados con IFX desaparecían los granulomas de las lesiones, probablemente por pérdida de su estructura debido al bloqueo del TNF. No obstante, probablemente existen otros mecanismos alterados que explicarían este aumento de riesgo de reactivación de la infección.

El factor de necrosis tumoral α (TNF) es clave en la activación de los macrófagos y el reclutamiento de

células del sistema inmune al granuloma; su inhibición farmacológica modifica la actividad de los linfocitos CD4, altera la capacidad fagocítica y bactericida de los macrófagos y, como consecuencia, disminuye la capacidad de formar granulomas, pudiendo incluso provocar la regresión de los mismos⁸. La mayoría de los estudios que han cuantificado el riesgo de TB en pacientes tratados con antiTNF son en enfermos reumáticos; destacan los registros españoles⁹, francés¹⁰ e inglés¹¹; en todos ellos se observó un riesgo elevado en pacientes tratados con IFX y con ADA, frente a un bajo riesgo con etanercept. Otro aspecto es la relación temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de la TB; así, mientras que en el registro francés no se vieron diferencias en este aspecto, en el registro inglés se comprobó que la TB tras IFX aparece tras una mediana de 5 meses, tras etanercept de 11 meses y tras ADA de 14 meses. Estas diferencias en el riesgo entre los distintos fármacos antiTNF dependen de diferencias farmacocinéticas y en el mecanismo de acción, fundamentalmente a nivel de apoptosis o de bloqueo de TNF soluble o transmembrana¹².

RECOMENDACIONES DE CRIBADO DE TB LATENTE ANTES DEL USO DE ANTITNF

Existen múltiples recomendaciones, guías y consensos de sociedades científicas (Reumatología, Gastroenterología, Dermatología, Neumología) u organismos públicos, a lo largo de muchos países con distinta situación local de la TB. En ella, básicamente, se recomienda la realización de radiología de tórax y una prueba de la tuberculina (PT) o un test de interferón gamma (IGRA), solos o combinados (tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de despistaje de tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento antiTNF.

PAÍS	AÑO	RECOMENDACIÓN
USA	2010	PT o IGRA (los dos si uno negativo y alto índice sospecha)
CANADÁ	2010	PT; si negativo asociar un IGRA
AUSTRALIA	2010	PT (booster) o IGRA

UK	2008	PT o IGRA
ALEMANIA	2009	IGRA; si negativo o indeterminado asociar PT
POLONIA	2008	IGRA
SUIZA	2011	IGRA
ARABIA SAUDÍ	2010	PT; si negativo asociar IGRA
TBNET	2010	IGRA (o PT en no vacunados)

* Rx tórax en todos los casos

En España, GETECCU, ya en el año 2003¹³ publicó unas recomendaciones que, como todos sabemos, se basan en la anamnesis dirigida hacia factores de riesgo, radiología de tórax y PT (con refuerzo si se hace durante tratamiento inmunosupresor). La Sociedad Española de Reumatología (SER)¹⁴, en 2011, actualizó sus recomendaciones que, básicamente, son similares a las de GETECCU. En 2010, la Sociedad Española de Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)¹⁵ incorporan los IGRA en caso de PT negativa e inmunosupresión (para mejorar la sensibilidad) y en casos de PT positiva en vacunados (para mejorar la especificidad).

¿CUAL HA SIDO EL IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE ESTAS RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE DESARROLLO DE TB EN PACIENTES QUE SIGUEN TRATAMIENTO ANTITNF?

Desde la publicación de las primeras guías se ha asistido a una disminución de los casos de TB durante el tratamiento anti-TNF. Así, el estudio español llevado a cabo por los reumatólogos en base a datos del registro BIOBADASER, demostró una disminución del 80% de la incidencia de casos de TB tras la publicación de las recomendaciones¹⁶. Los mismos autores demostraron, posteriormente, que este descenso en el riesgo ocurría únicamente cuando se cumplían al 100% las recomendaciones de despistaje¹⁷.

¿POR QUÉ SE SIGUEN PRODUCIENDO CASOS DE TB ACTIVA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTI-TNF EN PACIENTES CON EII?

Dos estudios españoles recientes, nos aportan datos sobre las posibles causas de TB activa en pacientes con EII que reciben tratamiento anti-TNF. Uno de ellos es una serie de 20 casos, procedentes de 10 centros¹⁸, y el otro es la serie del Hospital Clinic de Barcelona¹⁹. Así, hasta un 30% de los casos se deben al no seguimiento correcto de la guía de GETECCU; el resto se debe a fallo de la quimioprofilaxis en un aproximado 10-12% y a fallo de las pruebas de cribado en un 60-87%, habitualmente por encontrarse bajo tratamiento inmunosupresor mientras se realizaba la PT.

Por tanto, para disminuir los casos de TB deberíamos, en primer lugar, cumplir correctamente las recomendaciones, y en segundo lugar debemos de evaluar cual es el papel que los nuevos test IGRA pueden aportar a la PT para mejorar la sensibilidad de los test de cribado. Algo no recogido en estos estudios es la posibilidad de una primoinfección TB durante el tratamiento anti-TNF, lo cual puede no ser excepcional en algunos medios sociales o profesionales, por lo que se están iniciando estudios de despistaje durante el tratamiento biológico y no sólo al inicio del mismo.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN TB

• Prueba de la tuberculina (PT)

La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa es la PT. Actualmente el tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD y la técnica es la intradermorreacción Mantoux. El individuo infectado por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) reacciona a la PT con una respuesta de hipersensibilidad retardada celular, apareciendo a las 48-72 horas una induración en la zona de la inyección.

Los falsos positivos de la PT se deben fundamentalmente a que el PPD contiene proteínas que son comunes a MT, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales. La influencia real de la vacunación en la PT va a depender de la distinta inmunogenicidad de la cepa de BCG o de la pauta vacunal usada. Así, la vacunación al nacimiento no causa apenas falsos positivos de la PT a los 10 años de la vacunación, mientras que cuando esta se practica después del primer año de vida hay hasta un 20% de falsos positivos²⁰. En España, la vacunación BCG fue universal al nacimiento, entre 1965 y 1981; por otra parte, hasta la década de los años 90 se siguió ofreciendo por parte de algunos pediatras, como vacunación voluntaria en recién nacidos y, en el País Vasco sigue siendo obligatoria al nacimiento. Debido a este tipo de pauta vacunal, pensamos que la vacunación BCG no es causa significativa de falsos positivos de la PT, en nuestro medio.

Otro problema de la PT es la existencia de falsos negativos; en general estos se asocian a situaciones de inmunosupresión o a problemas con la tuberculina utilizada (almacenamiento o diluciones inapropiadas, contaminación), el método de administración (inyección profunda o superficial, en cantidad insuficiente) o con su lectura (inexperiencia, error en interpretación). Así, en los pacientes con EII es frecuente la anergia frente a antígenos que estimulan la inmunidad celular (PPD, *Candida*, tétanos, etc.), y esta se asocia sobre todo al uso de inmunosupresores y/o corticoides²¹. Por otra parte, en nuestra experiencia, hemos visto que de un 16% de positividad de la PT se pasó a un 26% al hacer la técnica siempre la misma enfermera entrenada para ello; es importante, por tanto, el tener en cuenta todas estas factores a la hora de explicar diferencias en los resultados de la PT entre distintos estudios.

• Test de interferón gamma (IGRA)

IGRA es el acrónimo de interferon gamma release assays, y son métodos diagnósticos basados en la cuantificación *in vitro* (*ex vivo*) de la respuesta inmune celular frente a MT, al detectar la

producción de interferón-gamma por las células T sensibilizadas. Los antígenos utilizados en los IGRA son péptidos sintéticos procedentes de las regiones de diferencia 1 y 11 del MT (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7). Estos antígenos están ausentes en *Mycobacterium bovis* BCG y en la mayoría de las micobacterias ambientales.

Hay comercializados dos test IGRA: el QuantiFERON-Gold in tube (QF) mide mediante un ELISA los niveles de interferón gamma liberado por linfocitos T específicos estimulados por los péptidos sintéticos; el T-SPOT.TB (T-spot) mide el número de linfocitos T específicos que están produciendo interferón gamma.

Las ventajas de los IGRA serían: la no interferencia con la vacuna BCG, la no subjetividad en la interpretación de los resultados, el que evitan la visita de lectura y que, al disponer de un control positivo, evita los falsos negativos en situaciones de inmunodepresión.

Ahora bien, los IGRA tienen varias limitaciones.

- Por una parte, están los llamados resultados indeterminados, que se producen cuando hay un alto nivel de interferón en el control negativo o un bajo nivel en el control positivo; estos resultados se han asociado a retraso en la incubación de la muestra, linfopenia, hipoalbuminemia, tratamiento inmunosupresor y, sobre todo, con el uso de corticoides. A mayor dosis de corticoides mayor porcentaje de resultados indeterminados y menor liberación de interferón en respuesta a mitógenos²²⁻²⁴.

- Por otra parte, dado que en el PPD hay antígenos contenidos en los test IGRA, se ha observado que existe un aumento de producción de interferón cuando se hace el IGRA más de 3 días después de una PT, por estímulo de linfocitos T específicos²⁵. Por ello, se recomienda hacer las dos pruebas simultáneamente o en menos de tres días tras la PT.

- Otros aspectos pendientes de aclarar en el manejo de los test IGRA es la existencia de una menor respuesta de los linfocitos T a los antígenos

específicos del MT en pacientes bajo tratamiento antiTNF²⁷, y así en algunos estudios se ha visto menos positividad de los IGRA durante el tratamiento antiTNF²⁸⁻²⁹.

- Por último, los IGRA detectan infecciones más recientes que la PT, dado que la estimulación durante 16 horas alcanza a los linfocitos T efectores, y con el PPD se llegan a estimular linfocitos T memoria. La incubación prolongada en los IGRA detectaría también infecciones remotas³⁰.

Estudios que usan conjuntamente la PT y test IGRA en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Sólo hay publicados 5 trabajos^{24,31-34} que han estudiado la concordancia de la PT y de los IGRA y, en todos ellos esta es baja; probablemente están midiendo distintos aspectos de la inmunidad celular de la infección tuberculosa (tabla 2).

Tabla 2. Estudios que han usado la prueba de la tuberculina y test IGRA en el despistaje de TB latent en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

AUTORES (año)	PAÍS	PACIENTES	VACUNADOS	IMS	PT+	QF+	TSPOT+	CONCORDANCIA
Schoepfer (2008)	Suiza	168	70 %	81%	18%	8,3%		k: -0,0297
Belard (2011)	Dinamarca	93 (248)	34 %	67%	10%	0%		k: 0,05
Papay (2011)	Austria	149	100 %	72%	12,5%	7,2%		k: 0,21
Qumsey (2011)	USA	340	40 %	1,5%				
Mariette (2012)	Francia	91 (392)	66 %	44%	19,8%	9,9%	15,1%	k: 0,14(QF) k: 0,23 (Tspot)

Un metanálisis reciente³⁵, que incluyó 9 trabajos (5 en forma de abstracts), presenta grandes limitaciones dado lo heterogéneo de los estudios, tanto en cuanto

a la población estudiada como a los métodos de laboratorio empleados o a los criterios usados para considerar un test positivo: no obstante se concluyó que la concordancia entre la PT y los IGRA es del 72 al 85%, que hay un 5% de resultados indeterminados y que el tratamiento inmunosupresor influye tanto en la PT como en los IGRA.

Hemos podido estudiar 205 pacientes con EII en Asturias mediante dos test IGRA, Rx tórax y la PT con refuerzo³⁶; nuestros resultados mostraron positividad de la PT, del QF y del T-spot en el 26,8%, 7,8% y 12,6% de los casos, respectivamente (tabla 3). La prevalencia de TB latente según los criterios clásicos radiológicos y de PT sería de un 32,2%, y si se añaden los dos IGRA del 38,2%. Lo más interesante es que los IGRA aumentan el número de diagnósticos únicamente entre los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor pero no en los que no reciben fármacos o están recibiendo aminosalicilatos.

Tabla 3. Resultados del despistaje de TB latente en 205 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Asturias, usando la radiología de tórax, la prueba de tuberculina y dos test IGRA (QF y T-spot).

	RX tórax	PT	QuantIFERON	T.Spot. TB*
Negativo	184 (89'8%)	150 (73,2%)	184 (89,8%)	162 (81,4)
Positivo	21 (10,2%)	55 (26,8%)**	16(7,8%)	25 (12,6%)
Indeterminado	-----	-----	5 (2,4%)	12(6%)

* T.spot realizado en 199 pacientes

** PT positiva tras refuerzo en 3 de los 55

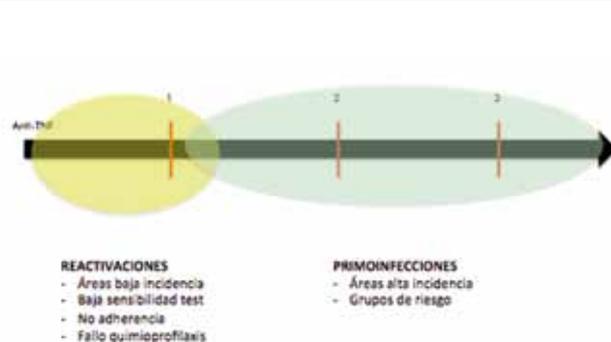
En nuestra serie, el análisis multivariante mostró que la existencia de alteraciones en la radiología de tórax se asoció significativamente a una PT y a un T-spot positivos, el tratamiento inmunosupresor a una PT negativa y un índice de masa corporal bajo a un QF negativo. Los resultados indeterminados se asociaron a hipoalbuminemia y toma de corticoides, al igual que en otras series²²⁻²⁴.

MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO ANTITNF

Un aspecto novedoso y aun no recogido en las guías es la monitorización de la infección TB durante el tratamiento antiTNF. Así, durante los primeros meses se producirían, en áreas de baja incidencia, reactivaciones de TB latente, por lo que habría que incidir en la adherencia a las recomendaciones, y habría que tener en cuenta la baja sensibilidad de los test en situaciones de tratamiento inmunosupresor y la posibilidad de fallo de la quimioprofilaxis.

Ahora bien, sobre todo en áreas de mayor incidencia de TB, a partir de los 12 primeros meses se pueden producir primoinfecciones, siendo el principal factor de riesgo el contacto con sujetos bacilíferos. Por tanto, en este caso habría que incidir en la educación de los pacientes (conocer grupos de riesgo y síntomas o signos de la infección TB) y en la monitorización mediante PT y/o IGRA (tabla 4).

Tabla 4. Monitorización durante tratamiento anti-TNF: riesgos a lo largo del tiempo



Ahora bien, cuando hablamos de monitorizar, la primera pregunta es con qué (PT y/o IGRA). Se ha visto positividad de la PT durante el tratamiento antiTNF, tanto en pacientes reumáticos como con EII; probablemente mejora la respuesta inmunitaria y salen a la luz PT falsamente negativas basales³⁷⁻⁴¹.

Con IGRA hay menos estudios, pero también se ha visto positivizaciones sobre todo con T-spot y QF de tercera generación^{33,37,40}. Realmente interesantes

son dos estudios llevados a cabo en China que han realizado simultáneamente PT e IGRA, y en ellos se ha visto que la PT positiviza en un porcentaje importante de casos, pero solo en los que se asocia un IGRA positivo se desarrolla TB; además, también hubo sujetos que solo positivizaron el IGRA y desarrollaron TB. No obstante, son necesarios más estudios, en otras áreas geográficas, que confirmen estos últimos resultados.

COMO CONCLUSIONES PODEMOS DECIR QUE:

- debe hacerse el despistaje al diagnóstico de la EII, cuando aun no se está bajo tratamiento inmunosupresor.

- cuando se está bajo tratamiento inmunosupresor debe asociarse un IGRA a la PT, dada la baja sensibilidad de esta última en estas circunstancias.

- probablemente deba repetirse cada cierto tiempo las pruebas durante el tratamiento antiTNF, sobre todo en áreas de incidencia elevada de TB.

- y, por último, la educación sanitaria al paciente puede prevenir o permitir el diagnóstico precoz de la infección tuberculosa durante el tratamiento antiTNF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global TBC control 2010. WHO. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2008. Madrid, 2010.
3. Informe de la tuberculosis en Asturias. Características de los casos de tuberculosis de Asturias de los años 2007 y 2008. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas.
4. Dheda K, HEDA, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology* 2010;15:, 433–450.
5. Horsburgh CR, Rubin EJ. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.

6. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for Active Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1070-1075.
7. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 1098–1104.
8. Lin PL, Myers A, Smith LK et al Tumor Necrosis Factor Neutralization Results in Disseminated Disease in Acute and Latent Mycobacterium tuberculosis Infection With Normal Granuloma Structure in a Cynomolgus Macaque Model. *Arthritis Rheum* 2010;62:340-350.
9. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122–2127.
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884–1894.
11. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69:522–528.
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; 36: 925–949.
13. A. Obrador, A. López San Román, P. Muñoz J. Fortún y M.A. Gassull, en nombre del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 29-33.
14. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011;7:284-298.
15. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:255–274.
16. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Martín Mola E et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-1772.
17. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA and 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;57:756-761.

18. Carpio D, Barreiro-de Acosta M, de Francisco R, Sierra M, Hervías D, Botella B et al: tuberculosis in antiTNF treated IBD patients despite preventive measures. UEGW 2011
19. Jáuregui-Amezaga A, Turon Masferrer F, Ricart E, Ordás I, Gallego M, Feu F et al. El cribado convencional de tuberculosis no elimina el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosis durante el tratamiento con antiTNF en la enfermedad inflamatoria intestinal. AEG 2012.
20. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192–1204
21. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, and Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:309–13.
22. Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N: immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in tube assay. *J Clin Microbiol* 2010;48:2672-6.
23. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W et al. Predictors of indeterminate IFN- γ release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest* 2011;41:1071-1076.
24. Belard E, Semb S, Ruhwald M, Werlinrud AM, Soborg B, Jensen FK, 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;17:2340–2349.
25. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J et al. Within-subject Variability and Boosting of T Cell IFN- γ Responses Following Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 49–58. et al, *AJRCCM* 2009.
26. Andersen P, Doherty M, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med* 2007;13:175-182.
27. Hamdi H, Mariette X, Godot V, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R.
28. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadiola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: Performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84–90.
29. Del Tedesco E, Roblin X, Laharie D, Peyrin Biroulet L. Does Anti-TNF Therapy Influence the Performance of Mycobacterium tuberculosis Antigen-specific Interferon-gamma Assays? A French Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1824.
30. Butera O, Chiacchio T, Carrara S, Casetti R, Vanini V, Meraviglia S et al. New tools for detecting latent tuberculosis infection: evaluation of RD1-specific long-term response *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:182
31. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2799–2806.
32. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon - gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:84–90.
33. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadornova Y et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:77–83.
34. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012.(Epub ahead of print)
35. Shahidi N, Fu YN, Qian H. Performance of Interferon-gamma Release Assays in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012 (Epub ahead of print).
36. Arias M, De Francisco R, Riestra S, et al. Performance of two interferon-gamma release assays (T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold in Tube) increase diagnostic yield of tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(Suppl 1):S691.
37. Chen D-Y, Shen G-H, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Lan J-L. Effectiveness of the Combination of a Whole-Blood Interferon-Gamma Assay and the Tuberculin Skin Test in Detecting Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Adalimumab Therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:800–806.
38. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009; 28:167–172
39. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim T-H, Yoo D-H. Positive Conversion of Tuberculin Skin Test and Performance of Interferon Release Assay to Detect Hidden Tuberculosis Infection During Anti-Tumor Necrosis Factor Agent Trial. *J Rheumatol* 2009;36:2158–63
40. Xie X, Chen JW, Li F, Tian J, Gao JS, Zhang D. A T-cell-based enzyme-linked immunospot assay for tuberculosis screening in Chinese patients with rheumatic diseases receiving Infliximab therapy. *Clin Exp Med* 2011;11:155-161.
41. Taxonera C, Barceló M, Mendoza JL, et al. Serial Tuberculin Skin Tests to Detect Latent Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Infliximab Therapy. *Gastroenterology* 2011;140:S-159.

RELACIÓN ENTRE EL CÁNCER COLORRECTAL Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Vicent Hernández Ramírez

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

"IN MEMORIAM"

Dedicado al Dr. Adolfo Benages Martínez, Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que me enseñó a amar esta especialidad y de quien aprendí mucho más que Medicina.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal, que se relaciona principalmente con la inflamación crónica de larga evolución.

Los factores de riesgo reconocidos son la duración y la extensión de la enfermedad, la presencia de signos de inflamación grave endoscópicos o histológicos, la colangitis esclerosante primaria, los antecedentes familiares de cáncer colorrectal y, en algunos estudios, el diagnóstico en edad juvenil.

Estudios recientes han mostrado que el riesgo es menor al descrito inicialmente, o incluso similar al de la población general, y esto podría estar justificado por aspectos metodológicos o por una disminución real del riesgo debido a un mejor control de la enfermedad, el uso de fármacos con efectos quimioprotectores y la extensión de la vigilancia endoscópica en los pacientes de alto riesgo.

En el presente artículo se revisan la magnitud del riesgo de cáncer colorrectal, los factores de riesgo

asociados a su desarrollo, la historia natural de la displasia y las recomendaciones de vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal. Cáncer colorrectal. Factores de riesgo. Vigilancia endoscópica.

ABREVIATURAS

EC: Enfermedad de Crohn. CCR: Cáncer colorrectal. CU: Colitis ulcerosa. CEP: Colangitis esclerosante primaria. DALM: Displasia asociada a lesión o masa. DAG: Displasia de alto grado. DBG: Displasia de bajo grado. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. pad: Pacientes por año de duración.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se asocian a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal (CCR), como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico en los segmentos afectados¹. Recientes estudios poblacionales y metanálisis²⁻¹⁰ han demostrado que el riesgo de desarrollo de CCR es menor que el descrito previamente¹¹ o incluso similar al de la población general, lo que podría explicarse por aspectos metodológicos (estudios de centros de referencia frente a estudios

poblacionales) o por una verdadera disminución del riesgo relacionado con un mejor control de la enfermedad, el uso de fármacos con efectos quimioproliféricos o la extensión de la vigilancia endoscópica en pacientes de alto riesgo.

En este artículo, se revisan la magnitud del riesgo de CCR, los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CCR y las recomendaciones de cribado y vigilancia en pacientes con EII.

RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Desde la primera descripción realizada por Crohn y Rosenberg¹², la EII es reconocida como una condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR. Sin embargo, la magnitud del riesgo es difícil de evaluar, ya que múltiples factores pueden sesgar los resultados de los estudios¹³. Los primeros estudios publicados ofrecieron un riesgo muy elevado de CCR, pero al proceder de centros de referencia, donde se atendían los casos más graves o a los que se remitían los pacientes tras el diagnóstico de CCR, podrían sobreestimar el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, los estudios poblacionales, analizando áreas geográficas bien definidas y con una metodología de mayor calidad, mostraron un riesgo moderado o incluso similar al de la población general; sin embargo, los estudios poblacionales incluyen pacientes con enfermedad limitada y, por lo tanto, el riesgo podría estar subestimado. Finalmente, se han descrito diferencias geográficas en la incidencia de CCR en la EII: en un metanálisis sobre CCR en colitis ulcerosa (CU) se observó que la incidencia era mayor en los Estados Unidos y en el Reino Unido que en Escandinavia¹¹; el seguimiento a 10 años de la cohorte europea EC-IBD (en el que participan los hospitales de Vigo) se apreció que los centros de norte de Europa presentaban una tendencia superior a desarrollar CCR que los centros del Sur (prevalencia 0.9% vs 0.25%, respectivamente, $p=0.17$)¹⁴, pero este gradiente no se confirmó tras 15 años de seguimiento¹⁵.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA COLITIS ULCEROSA

En 2001, Eaden et al publicaron un meta-análisis de estudios de centros terciarios de referencia, hospitales generales y estudios poblacionales sobre el desarrollo de CCR en CU¹¹. La prevalencia de CCR se estimó en un 3.7%, y en pacientes con pancolitis en un 5.4%. La incidencia fue de 3/1000 personas-año de duración de la enfermedad (pad), lo que equivale a un riesgo anual de 0.3%, y el riesgo acumulado tras 30 años de enfermedad se situó en 18.4%.

Posteriormente, se han publicado estudios poblacionales y de cohortes que sugieren una menor incidencia de CCR²⁻⁸ (Tabla 1), y en un estudio de cohortes de pacientes con CU extensa de larga evolución incluidos en un programa de vigilancia endoscópica el riesgo acumulado de CCR fue de 7.6% a los 30 años y de 13.5% a los 45¹⁶.

Tabla 1. Riesgo de CCR en pacientes con CU. Estudios poblacionales..

ESTUDIO	INCIDENCIA ANUAL	INCIDENCIA ACUMULADA	RIESGO
Palli ²	0.12%		
Bernstein ³	Colon 0.16% Recto 0.06%		RR colon 2.75 RR recto 1.9
Winther ⁴	0.06%	2.1% a los 30 años	SIR 1.05
Jess ⁵	0.10%	2% a los 25 años	SIR 1.1
Lakatos ⁶	0.15%	7.5% a los 30 años	
Herrinton ⁷	0.076%		SIR 1.6
Jess ⁸	0.051%		RR 1.07

RR: Riesgo relativo. SIR: razón de incidencia estandarizada (standardized incidence ratio).

Recientemente, dos metanálisis han actualizado el riesgo de CCR en pacientes con CU. Castaño-Milla et al⁹ en la Digestive Diseases Week 2012 presentaron en forma de abstract los resultados de un metanálisis

en el que se estima una incidencia de 1.67 casos por 1000 pacientes-año, y si únicamente se tienen en cuenta los estudios poblacionales, la incidencia estimada es de 1.24/1000 pacientes-año. Jess et al¹⁰ en un metanálisis de estudios poblacionales, han estimado un riesgo acumulado de 1.6% en una media de 14 años de seguimiento, y una SIR de 2.39.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

El papel de la enfermedad de Crohn (EC) como factor de riesgo de CCR ha sido controvertido. Estudios iniciales de centros de referencia obtuvieron un riesgo elevado^{17,18}. Más tarde, estudios poblacionales ofrecieron resultados dispares; mientras unos estudios mostraron un riesgo moderado (2.5-3.4 veces el riesgo de la población general en cualquier paciente con EC y 5.6-18 veces en pacientes con EC colónica)^{3,19,20}, otros encontraron un riesgo similar a la población general^{5,21-23}.

Cuatro metanálisis han estudiado este aspecto²⁴⁻²⁷ y, en resumen, puede establecerse que la EC es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR, pero que comparado con la CU el riesgo es moderado (Tabla 2).

Tabla 2. Riesgo de CCR en pacientes con EC. Metanálisis.

ESTUDIO	INCIDENCIA ANUAL	INCIDENCIA ACUMULADA	RIESGO
Jess			SIR 1.9
Canavan		2.9% a los 10 años 5.6% a los 20 años 8.3% a los 30 años	RR 2.5 RR en pacientes con EC 4.5
Von Roon	0.5/1000 pacientes-año		RR 2.44
Laukoetter			Al estratificar por edad, equivale a 2-3 veces la incidencia de la población general.

RR: Riesgo relativo. SIR: razón de incidencia estandarizada (standardized incidence ratio).

En un estudio de cohorte de pacientes con EC colónica extensa (afectación colónica de al menos un tercio del colon) de larga duración (al menos 7 años) se observó que tras una colonoscopia de cribado negativa, la probabilidad de desarrollar displasia de alto grado (DAG) o CCR era del 7% en la décima colonoscopia de vigilancia²⁸.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Actualmente se aceptan como factores de riesgo de desarrollo de CCR la enfermedad extensa de larga evolución, la edad joven en el momento del diagnóstico, antecedentes familiares de CCR esporádico, coexistencia de colangitis esclerosante primaria (CEP) y la presencia de inflamación persistente en el colon^{29,30}.

DURACIÓN, EXTENSIÓN E INFLAMACIÓN

La duración de la enfermedad es un importante factor de riesgo de CCR. Es bien conocido que en pacientes con CU el riesgo acumulado de CCR aumenta con la duración de la enfermedad, y se acepta que es apreciable a partir de los 10 años del diagnóstico¹¹. En la colitis de Crohn el riesgo es comparable al de la CU si la extensión y duración son similares^{31,32}. El metanálisis de Eaden estableció que la incidencia de CCR aumentaba exponencialmente con la duración de la enfermedad (2/1000 pad en la primera década, 7/1000 pad en la segunda y 12/1000 pad en la tercera)¹¹. Sin embargo, nuevos estudios poblacionales y estudios de cohortes de vigilancia endoscópica han apreciado que el riesgo permanece estable a lo largo del tiempo. En una cohorte sueca de más de 7000 pacientes seguidos desde 1960 a 2004, no se apreció ninguna tendencia temporal en la incidencia de CCR³³. En el programa de vigilancia endoscópica del hospital de St. Mark, la incidencia de CCR fue constante o incluso decreciente con la duración de la enfermedad¹⁶.

El riesgo de CCR es mayor en la CU extensa que en la CU izquierda (SIR 14.8 y 2.8, respectivamente), mientras que en la proctitis el riesgo es similar a al de la población general (SIR 1.7)³⁴. Hay que tener

en cuenta que la extensión de la enfermedad debe establecerse en función de la máxima extensión microscópica³⁵. En pacientes con EC, se acepta que el riesgo es apreciable si al menos un tercio del colon se encuentra afecto²⁸.

El hecho de que la enfermedad extensa de larga evolución se asocie a un mayor riesgo de cáncer, puede justificarse por un proceso inflamatorio subyacente de mayor gravedad. La relación entre la gravedad de la inflamación y el riesgo de CCR se refuerza por el hallazgo de que la presencia de signos endoscópicos de inflamación activa o previa³⁶ o datos histológicos de inflamación grave^{37,38} se asocian a un mayor riesgo de CCR, mientras que una colonoscopia normal se asocia a un riesgo de CCR similar al de la población general³⁶.

EDAD AL DIAGNÓSTICO

En el metanálisis de Eaden, se apreció que la edad juvenil en el momento del diagnóstico presentaba una tendencia a un discreto aumento del riesgo de CCR y que la incidencia de CCR en CU diagnosticada en la infancia era superior a la de CU diagnosticada en adultos¹¹. Esta asociación también se ha descrito en la EC¹⁹. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar estos hallazgos, e incluso se ha comunicado que el CCR puede desarrollarse más precozmente en pacientes diagnosticados de CU a partir de los 40 años³⁹. Teniendo todo esto en cuenta, aunque la edad juvenil en el momento del diagnóstico no ha demostrado ser un factor de riesgo independiente, dado que los pacientes jóvenes van a desarrollar una enfermedad de larga evolución su riesgo acumulado de CCR será mayor, por lo que las recomendaciones de cribado y vigilancia son las mismas que las de adultos con la misma duración de la enfermedad.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL

En pacientes con un familiar de primer grado con CCR el riesgo es más del doble, y si el cáncer en el familiar de primer grado se diagnosticó antes de los 50 años el riesgo se multiplica por 9⁴⁰.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La CEP es un reconocido factor de riesgo de CCR en pacientes con CU, aumentando el riesgo en 4 veces respecto a pacientes sin CEP⁴¹, y es importante tener en cuenta que el riesgo de CCR permanece elevado en caso de trasplante hepático⁴¹. La CEP también se asocia a la EC y a la colitis indeterminada, por lo que también conlleva un incremento del riesgo de CCR en estas situaciones, en especial si la colitis es extensa⁴².

En pacientes con EII asociada a CEP, las características del CCR son discretamente diferentes al que aparece en pacientes sin CEP: suele diagnosticarse a una menor edad, se localiza con mayor frecuencia en colon derecho y la aparición de displasia tiene lugar de forma precoz tras el diagnóstico de la coexistencia de ambas entidades (21.5 casos por cada 100 pacientes-año de seguimiento)⁴³.

HISTORIA NATURAL DE LA DISPLASIA

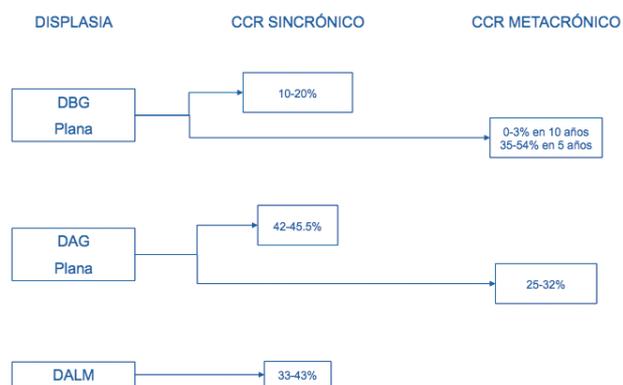
La displasia se define como una transformación inequívocamente neoplásica del epitelio intestinal, y se clasifica como displasia de bajo grado (DBG) o DAG; en los casos en los que el patólogo no puede establecer un diagnóstico positivo o negativo para displasia, debe etiquetarse como indefinido para displasia⁴⁴. La displasia puede aparecer sobre una mucosa aparentemente normal (displasia plana) o sobre lesiones mucosas evidentes, que pueden ser semejantes a adenomas esporádicos (ademonalike mass, ALM) o tener una apariencia de placas, lesiones deprimidas o sobreelevadas (displasia asociada a lesión o masa, DALM).

El diagnóstico de displasia no es sencillo: por un lado, los cambios histológicos secundarios a inflamación en ocasiones son indistinguibles de la displasia, y por otro, se ha descrito una importante variación interobservador en su diagnóstico⁴⁵. Por esto, se recomienda que en caso de diagnosticarse displasia, la muestra histológica sea revisada por un segundo patólogo experto en gastroenterología. La presencia de displasia se asocia a un riesgo aumentado de CCR sincrónico o metacrónico^{16,28,46-48}.

En pacientes con CU (figura 1), el riesgo de CCR sincrónico o metacrónico es alto en caso de detección de DAG o DALM (33-45.5% y 25-32%, respectivamente); en caso de DBG el riesgo de CCR sincrónico es menor (10-20%) y el riesgo descrito de CCR metacrónico es muy variable, estimándose en un reciente metanálisis que la presencia de DBG tiene un valor predictivo positivo de CCR progresión a DAG o CCR de 14.6%⁴⁸. En caso de detección de displasia indefinida en la colonoscopia inicial, la progresión a neoplasia avanzada (DAG o CCR) ocurre en alrededor del 13% de los casos¹⁶. El estudio de vigilancia endoscópica de Friedman et al²⁸ ha permitido conocer la historia natural de la displasia en pacientes con EC de colon. La presencia de displasia se asociaba a CCR sincrónico en el 25% de los casos con DBG multifocal o recurrente y en el 50% de los casos con DAG; ninguno de los casos con DAG unifocal (seguidos todos ellos endoscópicamente) desarrollaron CCR durante el seguimiento.

de forma que se consiga mejorar la supervivencia de la enfermedad^{29,30,49}, aunque el nivel de evidencia de su eficacia es bajo. Un metanálisis Cochrane no encontró una clara evidencia de que la vigilancia endoscópica prolongue la supervivencia de los pacientes con colitis extensa, pero sí apreció que los cánceres se detectaban en un estadio más temprano⁵⁰. En un estudio caso-control más reciente, los pacientes que fueron sometidos a vigilancia endoscópica antes del diagnóstico de CCR presentaron tumores en un estadio más precoz y además se apreció una reducción de la mortalidad general y la relacionada con CCR⁵¹. A pesar de estos prometedores resultados, la vigilancia endoscópica no es una herramienta perfecta para la prevención del CCR, ya que se ha observado que un 15-22% de los CCR pueden aparecer antes de los 8 o 15 años de evolución de la enfermedad⁵² y que alrededor del 50% de los tumores diagnosticados en un programa de vigilancia fueron tumores de intervalo¹⁶.

Figura 1. Historia natural de la displasia en CU.



GUÍAS DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

La prevención del CCR en la EII se basa en tres aspectos complementarios: un adecuado control de la actividad inflamatoria, el uso de fármacos quimioprotectores y la vigilancia endoscópica.

La vigilancia endoscópica se recomienda en pacientes con EII con el fin de detectar precozmente la aparición de displasia o CCR en estadios precoces,

Tradicionalmente se consideraba que la colonoscopia convencional no era capaz de detectar lesiones displásicas, por lo que se recomendaba tomar al menos 33 biopsias de diferentes segmentos colónicos en mucosa de aspecto normal y de cualquier lesión observada^{30,49}. Actualmente sabemos que la mayor parte de las lesiones displásicas son visibles, incluso con endoscopia convencional⁵³, y se están desarrollando técnicas que mejoren la capacidad de detección de displasia. La cromoendoscopia permite detectar lesiones sutiles y, según su apariencia, puede ayudar en la caracterización de estas lesiones. Se considera que es una técnica fácilmente aplicable a la práctica clínica y un reciente metanálisis muestra que puede incrementar la detección de displasia hasta en 3-5 veces⁵⁴. Sin embargo, tiene algunos inconvenientes: debe ser realizada por endoscopistas entrenados y no está disponible en todos los centros; junto a esto hay que tener en cuenta que el conocimiento de la historia natural de la displasia se basa en las lesiones detectadas con colonoscopia convencional y el significado de alguna de las lesiones observadas mediante cromoendoscopia no es todavía conocido. Con todo, las últimas Guías Británicas consideran

la cromoendoscopia con toma de biopsias dirigida como el método de elección para la vigilancia endoscópica, siempre que esté disponible²⁹.

ASPECTOS BÁSICOS EN LAS GUÍAS DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA.

Las guías de vigilancia endoscópica actuales pueden resumirse como sigue^{29,30,49}:

COLONOSCOPIA DE CRIBADO INICIAL

La vigilancia endoscópica se recomienda en pacientes con CU izquierda o extensa y en pacientes con EC colónica que afecte al menos un tercio del colon.

Se recomienda realizar una colonoscopia a los 8-10 años del inicio de los síntomas para reevaluar la máxima extensión microscópica y otros factores de riesgo.

El cribado debería iniciarse a los 8-10 años en pacientes con CU extensa o EC con afectación del 50% del colon, y a los 15 años en pacientes con CU izquierda o EC con afectación entre un tercio y la mitad del colon.

En caso de CEP, el cribado debería iniciarse en el momento del diagnóstico de EII.

COLONOSCOPIAS DE SEGUIMIENTO

El intervalo entre las colonoscopias de seguimiento no está claramente definido. Mientras que el consenso ECCO³⁰ recomienda realizar una colonoscopia cada 2-3 años y disminuir el intervalo según la duración de la enfermedad, la AGA abre la posibilidad a establecer un intervalo estable⁴⁹, y las Guías Británicas apuestan por un seguimiento adaptado a los hallazgos endoscópicos y otros factores de riesgo independientemente de la duración de la enfermedad²⁹.

Los pacientes de alto riesgo de CCR deberían ser seguidos anualmente: pacientes con colitis extensa y hallazgos endoscópicos o histológicos de inflamación moderada-grave, pacientes con

diagnóstico de estenosis en los 5 años anteriores que hayan desestimado tratamiento quirúrgico, pacientes con displasia en los 5 años previos que hayan desestimado cirugía, pacientes con CEP o trasplante hepático por CEP, pacientes con antecedentes familiares de primer grado de CCR diagnosticado antes de los 50 años²⁹.

PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO

Dado que el objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección de displasia, debe realizarse cuando la enfermedad se encuentra en remisión, para reducir los sesgos relacionados con la inflamación.

La técnica de elección es la cromoendoscopia con biopsias dirigidas, si está disponible. Si no está disponible, debe realizarse una colonoscopia convencional con toma de biopsias sobre mucosa normal (4 biopsias cada 10cm, mínimo 33 biopsias) y de cada lesión visible. Se recomienda que los pacientes de alto riesgo sean seguidos mediante cromoendoscopia, planteándose la posibilidad de remitir al paciente a un centro especializado si la técnica no está disponible en el centro propio.

MANEJO DE LA DISPLASIA

DISPLASIA PLANA

En pacientes con DAG o DBG multifocal se recomienda realizar colectomía, ya que el riesgo de CCR sincrónico o metacrónico es elevado.

El manejo de pacientes con DBG unifocal es controvertido. Algunos autores recomiendan colectomía y otros recomiendan repetir la colonoscopia en intervalos de tiempo más cortos (3-6 meses). La decisión debe tomarse de forma individualizada teniendo en cuenta la opinión del paciente, del gastroenterólogo y del cirujano; también deben considerarse otros aspectos como la presencia de factores de riesgo adicionales y el momento de diagnóstico de la displasia (si se detecta en la primera colonoscopia de cribado o de forma repetida refuerza la opción quirúrgica).

En caso de que la biopsia sea indefinida para

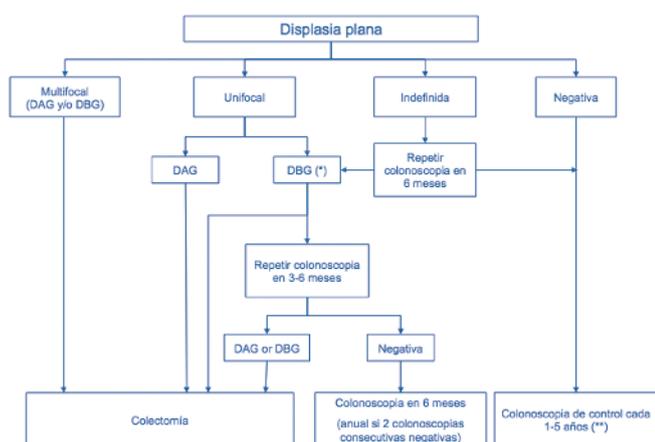
displasia, se recomienda una colonoscopia de control a los 3-12 meses.

En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo de la displasia plana.

DISPLASIA ELEVADA O MACROSCOPICAMENTE VISIBLE.

En estos casos es importante tener en cuenta la localización (en segmentos afectados por la EII o fuera de ellos), la resecabilidad y la presencia de displasia en vecindad o a distancia (figura 2).

Figura 2. Manejo de la displasia plana.



(*) Considerar colectomía en pacientes de alto riesgo (CEP, historia familiar de CCR, colitis extensa con inflamación grave endoscópica o histológica).

(**) Paciente de alto riesgo: Colonoscopia anual.

(***) Paciente de bajo o moderado riesgo: Colonoscopia cada 2-3 años 30,49 o cada 3-5 años 29

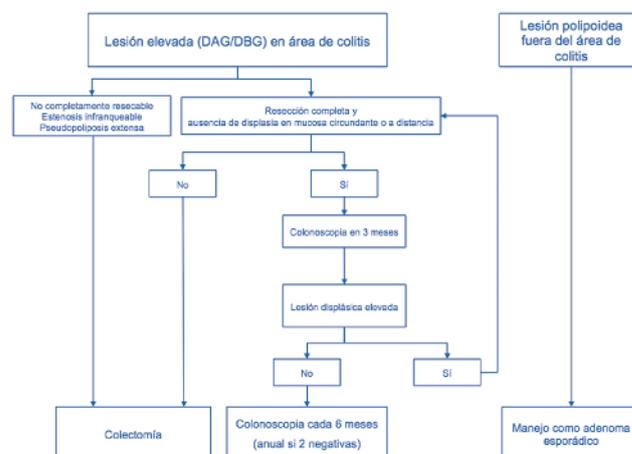
Una lesión polipoidea fuera de los segmentos afectados y sin displasia alrededor puede ser considerada y manejada como un adenoma esporádico.

Una lesión elevada en segmentos afectados, que pueda ser extirpada completamente, y sin displasia en la mucosa de alrededor, puede ser manejada endoscópicamente sin necesidad de realizar colectomía. Sin embargo si la lesión no puede resecarse completamente o si se detecta displasia en la mucosa circundante o a distancia, se recomienda cirugía.

CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una reconocida condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR. Estudios recientes muestran que el riesgo es menor que el que se asumía previamente. La incidencia anual de CCR en pacientes con CU varía entre el 0.06 y el 0.16%, y en pacientes con EC se estima en 0.05%; el riesgo relativo de CCR es de 1.05-2.75 en pacientes con CU y 1.9-2.44 en EC. Se han descrito varios factores de riesgo, que permiten focalizar las estrategias preventivas en los pacientes que los presentan: enfermedad extensa y de larga duración, gravedad de la inflamación, antecedentes familiares de CCR y presencia de CEP. La vigilancia endoscopia, con el objetivo de detectar displasia o CCR en fases precoces, se recomienda para prevenir la aparición de esta enfermedad y mejorar su pronóstico. El mejor conocimiento de la historia natural de la displasia, la mejora del rendimiento diagnóstico de la colonoscopia mediante biopsias dirigidas y nuevos procedimientos endoscópicos, y las comunicaciones sobre los resultados del seguimiento endoscópico han conducido a cambios importantes en las guías de práctica clínica, en las que se tienen en cuenta los factores de riesgo para establecer los intervalos de seguimiento y se acepta un manejo no quirúrgico de la displasia en algunos casos.

Figura 3. Manejo de lesiones displásicas elevadas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807–16.
2. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):647–53.
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854–62.
4. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1088–95.
5. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1039–46.
6. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):205–11.
7. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Adenocarcinoma in Persons With Inflammatory Bowel Disease From 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012;143(2):382–9.
8. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Over 30 Years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375–381.
9. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Has the Risk of Developing Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis Been Overstated? a Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2012;142(5, Supplement 1):S–251.
10. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639–45.
11. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526–35.
12. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci*. 1925;170:220–228.
13. Katsanos K, Tsianos E. Inflammatory bowel disease related cancer. *Ann Gastroenterol*. 2002;15:134–142.
14. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2-3):113–21.
15. Katsanos KH, Tatsioni A, Pedersen N, et al. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study. *J Crohns Colitis*. 2011;5(5):430–42.
16. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1030–8.
17. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. Crohn's disease and cancer. *New Eng J Med*. 1973;289(21):1099–103.
18. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, et al. Malignancy in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(12):1024–9.
19. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336(8711):357–9.
20. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994;35(5):651–5.
21. Persson PG, Karlén P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1675–9.
22. Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, et al. Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control*. 2000;11(2):145–50.
23. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):287–93.
24. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2724–9.
25. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1097–104.
26. von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(6):839–55.
27. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(4):576–83.
28. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):993–8.
29. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666–89.

30. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):63–92.
31. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35(11):1590–2.
32. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35(7):950–4.
33. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561–7.
34. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Eng J Med*. 1990;323(18):1228–33.
35. Mathy C, Schneider K, Chen Y-Y, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(6):351–5.
36. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813–6.
37. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451–9.
38. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099–105.
39. Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CKW. Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(7):443–6.
40. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1356–62.
41. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48–54.
42. Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel J-F. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):497–508.
43. Thackeray EW, Charatcharoenwittaya P, Elfaki D, Sinakos E, Lindor KD. Colon neoplasms develop early in the course of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):52–6.
44. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(5):864–72.
45. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol*. 1989;20(10):1008–14.
46. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343(8889):71–4.
47. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):746–74.
48. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(6):657–68.
49. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738–45.
50. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000279.
51. Lutgens MWMD, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2009;101(10):1671–5.
52. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1246–51.
53. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(3):334–9.
54. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):304–12.

IMÁGENES EN EICI MANIFESTACIÓN EXTRAINTESTINAL DE ENFERMEDAD DE CROHN INUSUAL: MIOSITIS INFLAMATORIA

Santiago Soto Iglesias, Pablo Vega Villaamil,
Rocío C. Gómez Fernández y Miguel A. Pato Rodríguez

Complejo Hospitalario de Ourense

Paciente varón de 55 años diagnosticado en 2000 de EIC tipo Crohn A2L3B1 con curso crónico intermitente en tratamiento con azatioprina 2.5 mg/Kg/día. En los brotes suele presentar poliartalgias que mejoran con salazopiridina.

En Junio de 2009 presenta brote de su enfermedad y artralgias. Además presentaba dolor muscular asociado a calambres tanto en miembros superiores como inferiores de claro predominio proximal y sensación de disminución de la fuerza en estos grupos musculares. Se instauró tratamiento con un ciclo de corticoides y salazopiridina. Evolucionó favorablemente de forma rápida a excepción de los dolores musculares que empeoraron por lo que se derivó al Servicio de Neurología. La sintomatología descrita no se acompañaba de alteraciones deglutorias ni de la visión ni de pérdida de masa muscular. La exploración neurológica mostraba arreflexia y fasciculaciones en los gemelos de forma bilateral. En la bioquímica se observaba CPK 2700, GOT 125 y LDH 278. La RNM (resonancia nuclear magnética) cervico-dorso-lumbar era anodina y la EMG (electromiograma) y ENG (electroneurograma) no mostraban alteraciones diagnósticas.

Se realizó una biopsia muscular que muestra presencia de pequeños infiltrados linfomonocitarios alrededor de las fibras, en número de 5 ó 6 por corte histológico (Imagen 1). En alguno de estos infiltrados, se observa alguna figura que sugiere invasión parcial poco llamativa asociada a cierta fibrosis focal y presencia de ocasionales fibras anulares (Imagen 2). El estudio con tricrómico, Oro y PAS es negativo. No hay fibras Ragged-

Red. El Tricrómico modificado de Engel permitió descartar proliferación mitocondrial que se encuentra en las enfermedades mitocondriales que afectan al músculo. (El tricrómico es verde y si hay proliferación mitocondrial se verían unos acúmulos rojos en las fibras que les da aspecto de “fibras rojo rotas” o “ragged red”).

El PAS permitió descartar glucogenosis al no visualizar depósitos de glucógeno. El ORO descarta depósitos de lípidos.

La Miofosforilasa permite descartar una enfermedad de McArdle (glucogenosis V) y la MAD un déficit de esta enzima que también da lugar a una miopatía.

Con los enzimas oxidativos se mantiene el patrón intermiofibrilar de todas las fibras, excepto las fibras atroficas que muestran un incremento de la actividad oxidativa. No se observan fibras Cox negativas. En el estudio inmunohistoquímico los pequeños infiltrados linfomonocitarios observados corresponden a células tipo T (Imagen 3). La histopatología es diagnóstica de una miopatía inflamatoria mediada por células T en relación con la Enfermedad de Crohn (al descartarse otras causas de miopatía inflamatoria).

Figura 1. HE 40X. Infiltrados inflamatorios linfomonocitarios endomisiales

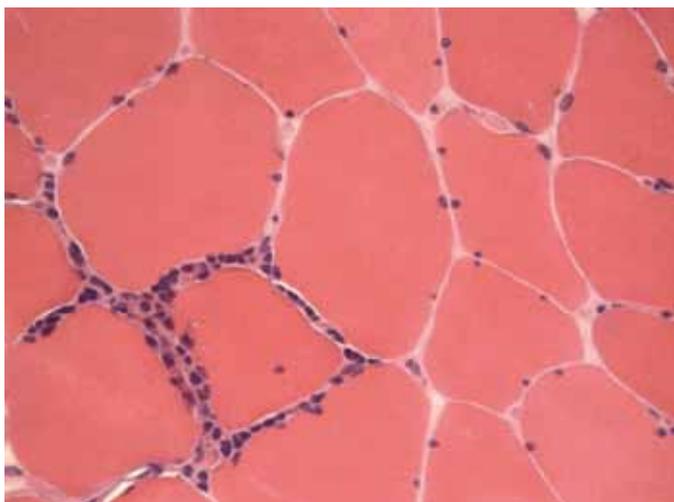


Figura 3. : inmunohistoquímica para LCA

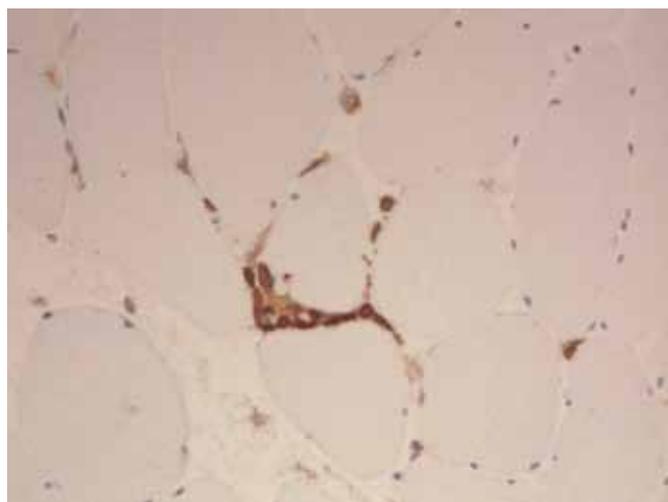
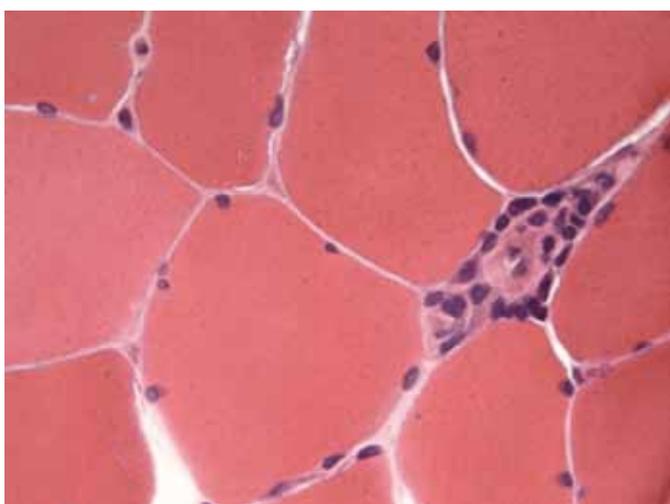


Figura 2. HE 40X. Infiltrado inflamatorio perivascular



AGENDA

TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA

Libros Editados

Colitis Ulcerosa: Una perspectiva diferente. EIGA. Congrega.
ISBN: 978-84-615-6465-1.

Artículos originales publicados

Zabala-Fernández W, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Carpio D, Lorenzo A, Castro J, Martínez-Ares D, Pereira S, Martín-Granizo I, Corton M, Carracedo A, Barros F. "Pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes detects relation with side effects and clinical response in patients with inflammatory bowel disease receiving Azathioprine".
J Gastrointest Liver Dis. 2011;20:247-53.

Trabajos presentados en congresos internacionales.

Barcelona, 7th Congreso ECCO

Ferreiro R, Fernandez-Salgado E, Ollero V, Lorenzo A, Carpio D, Echarri A, Fernandez-Villaverde A, De Castro ML, Pineda JR, Hernández V, Sanroman L, Martinez-Cadilla J, Pato MA, Santos E, Pereira S, Castro J, Barreiro-de Acosta M. "Long-term (5 years) efficacy and safety of infliximab in Crohn's disease patients"
Journal of Crohn's & colitis 2012;6(1):s-105.

PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- XXIII Reunión Nacional de GETECCU. Madrid, 5 y 6 de octubre de 2012
- 20th UEGW Amsterdam 20-24 Octubre 2012
- V Jornadas Monográficas de Actualización en EICI. Ferrol 9-10 noviembre 2012
- 8th Congress of ECCO Vienna February 14-16, 2013

WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- www.eiga.es
- www.geteccu.org
- www.aegastro.es
- www.sepd.es
- www.uegw.org
- www.ddw.org
- www.ecco-ibd.org
- www.ccfa.org
- www.sgpd.net

REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

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

PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES DE EIGA:

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