

34 Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Eduard Cabré, Eugeni Domènech

Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las principales entidades incluidas bajo el concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Ambas enfermedades deben considerarse como trastornos sistémicos, ya que con frecuencia aparecen síntomas y signos extraintestinales, que no siempre coinciden con la actividad de la EII de base. Los órganos más frecuentemente afectados son las articulaciones, la piel, los ojos y la vía biliar.

La afectación extraintestinal en la EII depende de varios factores y, a veces, es difícil distinguir las verdaderas manifestaciones extraintestinales (afectación sistémica primaria) de las complicaciones extraintestinales propias de la enfermedad, bien sean secundarias a la inflamación crónica, a la malnutrición o a los efectos adversos de los fármacos¹. Aunque algunas manifestaciones extraintestinales (por ejemplo: colangitis esclerosante primaria (CEP), espondilitis anquilosante) tienen un curso independiente de la enfermedad intestinal, en general las manifestaciones extraintestinales siguen el curso de la enfermedad de base y pueden tener un impacto importante en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

En diferentes series de la literatura, la frecuencia de las manifestaciones extraintestinales de la EII

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Describir las manifestaciones y complicaciones extraintestinales más importantes de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.
- » Proporcionar información acerca de los síntomas y/o signos que permiten sospechar el diagnóstico.
- » Describir las líneas maestras de su tratamiento.

REFERENCIAS CLAVE

1. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
2. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-7236.
3. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.
4. García-Planella E, Domènech E. Osteopenia y osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:417-424.
5. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-186.
6. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4659-4665.

oscila entre el 10% y el 50%^{2,3}. Por otro lado, el desarrollo de una manifestación extraintestinal parece incrementar la susceptibilidad a padecer otras. Enfermedades como la artritis periférica, el eritema nodoso, la CEP y la uveítis muestran una especial propensión a solaparse, lo cual hace pensar en un mecanismo patogénico común. Se ha sugerido la existencia de una reacción autoinmune frente a una isoforma de la tropomiosina (*tropomyosin related peptide*) que se expresaría en el ojo (epitelio ciliar no pigmentario), la piel (queratinocitos), las articulaciones (condrocitos) y el epitelio biliar e intestinal^{4,5}.

La elevada concordancia de manifestaciones extraintestinales de la EII en familiares de primer grado sugiere una base genética común^{1,6}. Tanto la CU como la EC son trastornos poligénicos y determinados genes de susceptibilidad en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) parecen ligados al desarrollo de manifestaciones extraintestinales. En la EC, la comorbilidad extraintestinal es más frecuente en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5, mientras que en la CU los genotipos HLA-DRB1*0103, HLA-B27 y HLA-B58 estarían relacionados con manifestaciones articulares, cutáneas y oculares. Entre el 50% y el 80% de pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para el HLA-B27. Además, el haplotipo HLA-B8/DR3 se asocia con CEP y otras enfermedades autoinmunes en pacientes con CU. Finalmente, los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 en la EC no sólo se asocian a afectación ileal sino a la presencia de sacroileítis.

En este capítulo se repasan las manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la EII más frecuentes, haciendo hincapié en sus aspectos clínicos y terapéuticos.

Manifestaciones articulares^{1,6-9}

Los trastornos articulares son, probablemente, la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII. Estas artropatías se incluyen en el grupo de las llamadas espondiloartropatías seronegativas, bajo la denominación de artropatía enteropática. Ésta puede adoptar dos formas clínicas principales: la artritis periférica y la artritis axial, además de un variado grupo de otras manifestaciones periarticulares (tabla 1). La patogenia de la artropatía enteropática no se conoce con exactitud. Las dos hipótesis más verosímiles (y no mutuamente excluyentes) son: a) la activación de los mecanismos de inflamación articular a causa de la llegada por vía

sistémica de antígenos procedentes de la luz del intestino (sobre todo de origen bacteriano) que penetrarían a través de un epitelio intestinal con una función de barrera disminuida, y b) un desbordamiento de la respuesta inflamatoria intestinal que encontraría en las articulaciones otra localización donde manifestarse.

La artropatía enteropática se asocia estrechamente con el HLA-B27, aunque esta asociación es variable en los diferentes tipos de artropatía e incluye asociaciones con otros marcadores del HLA.

Artritis periférica

La artritis periférica puede presentarse en dos formas: a) tipo 1 o pauciarticular. Se caracteriza por afectar a menos de cinco articulaciones, cursar en forma de brotes agudos autolimitados (menos de diez semanas) que, en general, coinciden con los brotes de la EII y su frecuente asociación con otras manifestaciones extraintestinales como eritema nodoso y uveítis; y b) tipo 2 o poliarticular. En este subtipo la artritis afecta a cinco o más articulaciones, sus síntomas persisten durante meses o años con independencia del curso de la EII y puede asociarse a uveítis pero no a otras manifestaciones extraintestinales.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas (55%), los tobillos (35%) y las articulaciones de los dedos de las manos y los pies (18%). Es frecuente la presencia de manifestaciones pe-

TABLA 1. Clasificación de la artropatía enteropática

- › Artritis periférica.
 - Tipo 1 (pauciarticular).
 - Tipo 2 (poliarticular).
- › Artritis axial.
 - Sacroileítis.
 - Espondilitis anquilosante.
- › Otras manifestaciones.
 - Artralgias.
 - Entesitis.
 - Tendinitis.
 - Periostritis.
 - Osteopatía hipertrófica.
 - Lesiones granulomatosas articulares.

riarticulares como entesitis o dactilitis. A diferencia de la artritis reumatoide, las artritis periféricas asociadas a EII no suelen ser erosivas ni deformantes, y radiológicamente cursan sin destrucción articular. Aunque el momento de aparición es variable, usualmente se presentan con posterioridad al diagnóstico de la EII (entre el 45% y el 75% de los casos, según las series).

Artritis axial

La afectación axial en la EII se comporta como una espondilitis anquilosante idiopática o como una sacroileítis asintomática. La espondilitis anquilosante enteropática (EAE) difiere de la idiopática en que puede presentarse a cualquier edad (la idiopática es más frecuente antes de los 40 años) y no muestra predominio de sexo (la idiopática es 2,5 veces más frecuente en varones).

Clínicamente, la EAE se manifiesta con dolor de espalda de características inflamatorias, dolor en las nalgas de carácter esporádico y alternante o dolor torácico. Típicamente evolucionan a una anquilosis ósea generalizada y progresiva desde la región lumbar a la columna cervical. Los cambios radiológicos de la EAE son semejantes a los de la forma idiopática y consisten en un acortamiento de los cuerpos vertebrales y disminución de su densidad, seguidos de calcificación ligamentosa (“columna en caña de bambú”).

El curso de la EII y el inicio de la afectación articular axial son generalmente independientes, y con frecuencia los síntomas preceden en varios años a la afectación intestinal. Esta cronología es prácticamente la regla en el caso de la CU y aparece en aproximadamente el 50% de los casos asociados a EC. La asociación con uveítis, entesitis y artritis periférica es mayor en los casos de EII y espondilitis anquilosante que en ausencia de esta última.

La sacroileítis radiológica es mucho más frecuente que la espondilitis anquilosante y su frecuencia es similar en la CU y en la EC, sobre todo en pacientes con enfermedad de larga evolución. En la mayoría de los casos, la sacroileítis es asintomática, no produce dolor ni reducción de la movilidad y no se asocia a artritis periférica.

Otras manifestaciones articulares

Las artralgiás, caracterizadas por dolor articular sin signos inflamatorios asociados, ocurren en una tercera parte de los pacientes con EII. La mayor parte

de las veces son de características mecánicas sin que sea fácil demostrar una relación con la EII. La entesitis es la presencia de signos inflamatorios en la inserción ósea de los tendones, en ausencia de infección o traumatismo. En la EII la forma más frecuente de entesitis es la del tendón de Aquiles. Otras localizaciones son la fascia plantar y la inserción del tendón del cuádriceps.

Tratamiento de la artropatía enteropática

Cuando existe EII conocida o activa, el tratamiento de ésta es prioritario porque en muchos casos –sobre todo cuando se trata de artritis periférica– mejorará el problema articular. En el caso de la espondilitis anquilosante –que, como se ha mencionado, precede con gran frecuencia a la EII– es importante determinar si esta última está presente ya que el empleo de AINE puede conducir a la aparición o empeoramiento de los síntomas (figura 1). Cuando el tratamiento de la EII no mejora el cuadro artropático, debe aplicarse el mismo tratamiento que en las espondiloartropatías primarias. Medidas generales incluyen un adecuado equilibrio entre reposo y actividad física, mediante programas de ejercicios apropiados y regulares, fisioterapia, hidroterapia y estiramientos pasivos de las articulaciones. Los AINE tienen un papel relevante en el tratamiento de las espondiloartropatías en general, ya que muchas veces son el único tratamiento capaz de controlar el dolor y la rigidez producidos por la afectación axial. Por tanto, su empleo puede resultar inevitable también en la artropatía enteropática. Sin embargo, debe considerarse que estos fármacos comprometen los mecanismos de defensa de la mucosa gastrointestinal y pueden causar lesiones –tanto gastroduodenales como íleoecólicas– hasta en el 65% de pacientes que los consumen. Por otro lado, el tratamiento frecuente o continuado con AINE produce lesiones como enteritis, colitis o estenosis intestinales, que pueden remedar una EII. Se ha argumentado que los AINE pueden desencadenar o reactivar la EII, si bien los datos disponibles al respecto son controvertidos. Los AINE inhibidores selectivos de la Cox-2 producen menos daño intestinal y en algunos casos pueden ser tan eficaces como los AINE no selectivos, por lo que pueden ser una alternativa válida a estos últimos.

La sulfasalazina es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de las espondiloartropatías, dados sus conocidos efectos beneficiosos en la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante

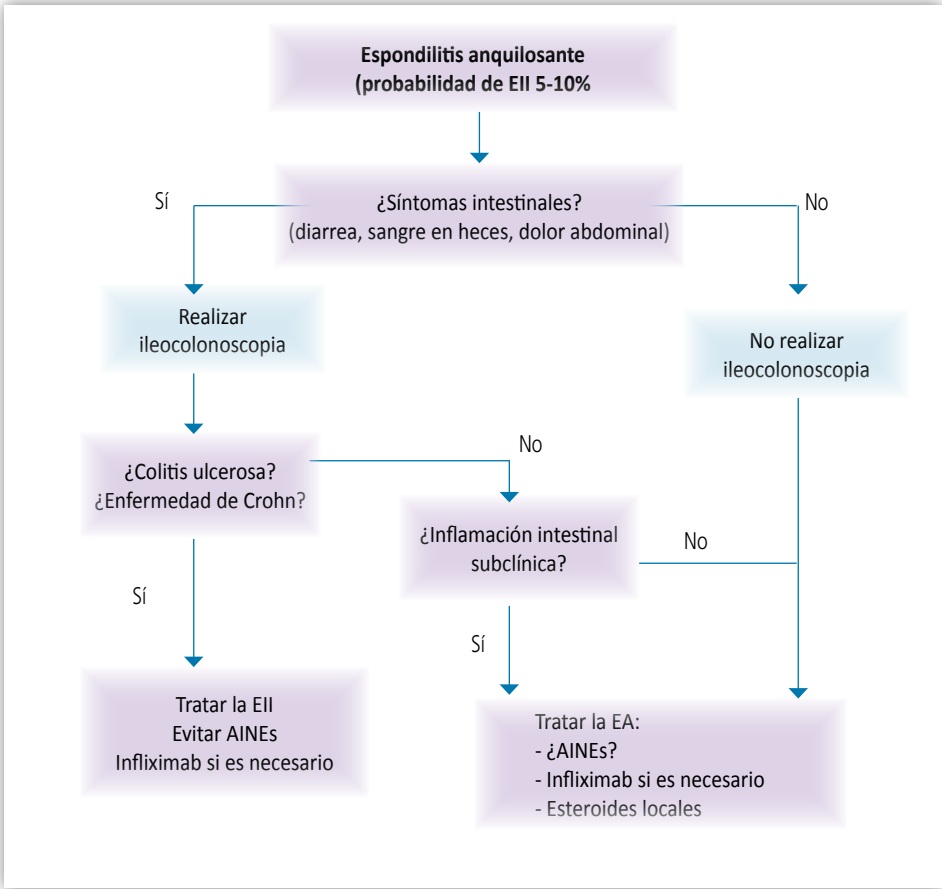


Figura 1. Algoritmo de manejo de la espondilitis anquilopoyética en función de la afectación intestinal (modificado de referencia 8).

idiopática y la propia EII. Sin embargo, estudios controlados más recientes indican que su papel en el tratamiento de las espondiloartropatías está restringido a la artritis periférica⁷. El papel de la mesalazina en la artropatía enteropática no ha sido evaluado. Los corticoides sistémicos sólo son útiles para el control de la enfermedad intestinal, y quizás para el manejo de la artritis periférica, pero no para la artropatía axial. Su administración intrarticular puede ser útil si hay pocas articulaciones afectadas. Los inmunosupresores (azatioprina, metotrexato) no son útiles en la artropatía enteropática.

Finalmente, los agentes anti-TNF son una alternativa terapéutica válida en casos rebeldes de artropatía enteropática. El infliximab se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la artritis, tanto axial como periférica en pacientes con EII, por lo que su uso puede ser recomendable en casos refractarios a

otras medidas¹⁰. También el etanercept ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Sin embargo, su falta de eficacia en la EII constituye una limitación importante para su empleo en los casos de espondiloartropatía enteropática¹¹.

Manifestaciones dermatológicas^{1,6,9,12}

Aproximadamente una tercera parte de las manifestaciones extraintestinales de la EII afectan a la piel y las mucosas. Estas manifestaciones incluyen básicamente a las siguientes:

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica ulcerativa grave de carácter no infeccioso. Es más frecuente en la CU (entre el 1% y el 10% de

los pacientes lo presentan en algún momento de su evolución) que en la EC. También puede asociarse a otras enfermedades, como síndromes mieloproliferativos o enfermedades reumatológicas. Alrededor del 30% de los casos ocurre en pacientes sin ninguna otra enfermedad de base. La patogenia del pioderma gangrenoso no es bien conocida, aunque se cree que es debida a un trastorno de la inmunidad celular que conduce a una función anormal de los neutrófilos.

Se han descrito cuatro variantes de pioderma gangrenoso (figura 2): 1) ulcerado, 2) pustuloso, 3) ampuloso, y 4) vegetante. Las formas ulceradas y pustulosas son las que se asocian a EII, enfermedades reumatológicas o neoplasias; las formas ampulosas suelen relacionarse con síndromes mieloproliferativos, mientras que el pioderma gangrenoso vegetante no suele asociarse a enfermedad de base alguna.

El pioderma gangrenoso puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de EII. En su forma más típica, se inicia con dolor, seguido de una pústula que rápidamente evoluciona a úlcera, con un centro necrótico estéril rodeado de un borde violáceo. La localización más habitual son las extremidades inferiores, pero puede aparecer en cualquier localización. El pioderma gangrenoso es un diagnóstico de exclusión y el examen histológico, aunque no es específico, permite descartar otras etiologías. La tabla 2 muestra un listado de las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial de esta entidad. El tratamiento del pioderma gangrenoso debe dirigirse tanto a las lesiones cutáneas, como a

la enfermedad de base. Respecto al primer punto, el manejo local de las lesiones debe ir encaminado a prevenir la sobreinfección, mediante la aplicación de apósitos húmedos. Por otra parte, los corticosteroides sistémicos, se consideran, en general, como el tratamiento de elección¹². Para los casos refractarios, la administración de ciclosporina A, a la dosis de 3 a 5 mg/kg/día ha demostrado ser eficaz sola o asociada a corticosteroides¹². El infliximab se ha utilizado en los últimos años con buenos resultados^{13,14}.

Eritema nodoso

El eritema nodoso es la causa más habitual de nódulos inflamatorios en las extremidades inferiores. Alrededor del 10% de los casos de eritema nodoso se asocian a EII, tanto CU como EC, aunque con mayor frecuencia se asocia a otras situaciones patológicas como: infecciones estreptocócicas, fármacos, sarcoidosis, etc. El eritema nodoso es seis veces más frecuente en mujeres que en varones, con un pico de edad de incidencia entre los veinte y los treinta años. Se atribuye a una reacción de hipersensibilidad con depósito de inmunocomplejos en las vénulas de los septos de tejido conectivo del tejido celular subcutáneo.

Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de nódulos subcutáneos múltiples, bilaterales, simétricos, calientes, dolorosos y de coloración rojo-violácea. Estas lesiones ocurren más a menudo en la cara anterior de la pierna, pero pueden aparecer en las pantorrillas, el tronco o la cara. A veces puede haber sintomatología sistémica en forma de

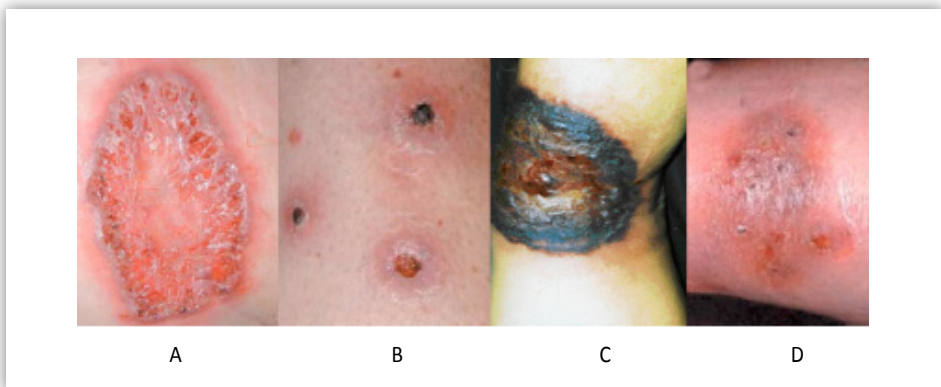


Figura 2. Variantes de pioderma gangrenoso: ulcerado (A), pustuloso (B), ampuloso (C) y vegetante (D).

TABLA 2.
Diagnóstico diferencial del pioderma gangrenoso

- ▮ Infecciones.
 - Bacterianas.
 - Micobacterianas.
 - Fúngicas.
 - Parasitarias.
 - Víricas.
- ▮ Síndrome de Sweet.
- ▮ Picaduras de araña.
- ▮ Neoplasias.
 - Carcinoma espinocelular.
 - Carcinoma basocelular.
 - Linfoma cutáneo de células T.
- ▮ Halogeneroderma (yodo, bromo).
- ▮ Vasculopatía periférica.
 - Insuficiencia arterial o venosa.
 - Síndrome antifosfolípido.
 - Tromboflebitis con gangrena.
- ▮ Enfermedades sistémicas.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Artritis reumatoide.
 - Enfermedad de Behçet.
 - Granulomatosis de Wegener.

fiebre, quebrantamiento y artralgias. Habitualmente, las lesiones evolucionan en tres a seis semanas sin producir ulceración y no dejan cicatriz, aunque las manchas residuales –semejantes a equimosis– pueden permanecer durante meses. En pacientes con EII los brotes de eritema nodoso se asocian a menudo con brotes de la enfermedad intestinal, con independencia de su localización y gravedad.

El diagnóstico de eritema nodoso es casi siempre clínico. De ser necesaria, la biopsia debe interesar siempre el tejido celular subcutáneo, pues de otro modo el diagnóstico histológico es imposible.

Cuando se asocia a EII, el eritema nodoso habitualmente se resuelve con el tratamiento del brote intestinal, y recurre con las recidivas de la enfermedad. En casos particularmente intensos, la administración de yoduro potásico por vía oral se ha demostrado útil. Aunque el empleo de Aspirina® y otros AINE es eficaz para el eritema nodoso, su uso

en pacientes con EII debe restringirse por su capacidad para empeorar el cuadro intestinal.

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofilica poco frecuente que, en ocasiones, se asocia a la EII. Descrita originalmente como una manifestación cutánea que puede acompañar a estados febriles agudos (70% de los casos), también se ha descrito asociada a neoplasias (10% de casos), EII (15% de casos) o al embarazo (5% de casos). Habitualmente afecta a adultos con edades comprendidas entre treinta y sesenta años, predominantemente mujeres (3:1). Las lesiones características son placas eritematosas, dolorosas, de bordes bien definidos, de entre 2 y 10 cm de diámetro, que se distribuyen –habitualmente de manera asimétrica– en cara, cuello, parte superior del tronco y extremidades. El inicio es abrupto y las lesiones crecen rápidamente. Son frecuentes la fiebre, mialgias, artritis, conjuntivitis, leucocitosis y afectación renal. Desde el punto de vista histológico es característica la presencia de un denso infiltrado neutrofilico perivascular sin signos de vasculitis. El tratamiento de elección consiste en la administración de corticosteroides por vía sistémica.

Manifestaciones orales

Las manifestaciones orales asociadas a EII incluyen la estomatitis aftosa, la nodularidad mucosa (empedrado) y la pioestomatitis vegetante. Estas manifestaciones aparecen en alrededor del 10% de los pacientes con EII (sobre todo, EC) y pueden preceder al diagnóstico de esta última.

Manifestaciones oculares ^{1,6,9,15}

Las manifestaciones oculares de la EII son raras (menos del 10% de casos) pero con frecuencia son ignoradas o confundidas con trastornos banales frecuentes, a pesar de que pueden comportar problemas graves, incluida la ceguera. El examen oftalmológico debería formar parte de las exploraciones de rutina en los pacientes con EII. Los síntomas oculares en la EII son a menudo inespecíficos y su relevancia puede pasar por alto, tanto al paciente como al médico. Es importante recordar que estas manifestaciones pueden preceder al diagnóstico de CU o EC y que a menudo coexisten con otras manifestaciones extraintestinales de la EII, en especial artritis y eritema nodoso. Dicha asociación podría ser debida a las similitudes entre la micro-

vasculatura sinovial y la de la úvea, ambas con gran capacidad de presentación de antígenos, migración leucocitaria y activación de citocinas. Como ya se ha mencionado, otros apuntan a la existencia de una proteína específica del colon (una isoforma de la tropomiosina) con reactividad cruzada en el tejido ocular, articular, cutáneo y de las vías biliares. La tabla 3 ofrece un listado de las manifestaciones oftalmológicas asociadas a EII.

Episcleritis

La inflamación de la episclera —la capa ricamente vascularizada justo por debajo de la conjuntiva— es la complicación ocular más frecuente de la EII. Típicamente, aparece coincidiendo con un brote de inflamación intestinal y muchas veces se resuelve con el tratamiento del mismo.

Se debe sospechar una episcleritis en pacientes con EII que presenten un enrojecimiento ocular agudo con sensación de irritación o quemazón. El dolor, ya sea espontáneo o a la palpación, es frecuente. No existe pérdida de visión, fotofobia, ni reactividad anormal de la pupila. La episcleritis puede confundirse con la mucho más frecuente conjuntivitis, la cual suele debutar en un solo ojo y es mucho menos sintomática que la episcleritis. El examen oftalmológico muestra enrojecimiento focal o difuso y es posible observar áreas blancas de esclerótica rodeadas de vasos episclerales dilatados que desaparecen tras la aplicación tópica de fenilefrina.

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. La aplicación de compresas frías y colirios de corticoides puede ser suficiente (además del tratamiento de la enfermedad de base). En algunos casos pueden ser necesarios los AINE, aunque deben utilizarse con precaución ya que pueden exacerbar la enfermedad intestinal.

Escleritis

La escleritis es un trastorno ocular más grave que la episcleritis, ya que puede disminuir la visión. Los pacientes a menudo aquejan dolor ocular intenso asociado a dolor a la palpación. En la escleritis, además de los vasos episclerales y conjuntivales, están inyectados los vasos esclerales profundos. Los vasos esclerales ingurgitados no “desaparecen” con la fenilefrina tópica.

Ocasionalmente, la escleritis puede afectar al polo posterior del globo ocular. En tal caso, el paciente aqueja dolor ocular profundo de moderado a in-

TABLA 3. Manifestaciones oculares de la enfermedad inflamatoria intestinal

<p>» Frecuentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episcleritis. • Escleritis. • Uveítis.
<p>» Raras.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Queratitis. • Retinitis. • Uveítis intermedia (<i>pars planitis</i>). • Enfermedad marginal de la córnea. • <i>Escleromalacia perforans</i>. • Enfermedad inflamatoria orbitaria. • Oclusión de las arterias retinianas. • Oclusión de la vena central de la retina. • Neuritis óptica. • Vasculitis de los vasos de la retina.

tenso, con discreto enrojecimiento anterior. Esta situación es potencialmente grave ya que puede desembocar en un desprendimiento de retina o en un edema papilar.

La escleritis debe tratarse agresivamente con corticosteroides sistémicos, AINEs o inmunosupresores, con objeto de prevenir la pérdida de visión. La sospecha de este diagnóstico requiere la consulta urgente con un oftalmólogo.

Uveítis

Esta afección comporta la inflamación de la capa vascular del ojo, ya sea en su porción anterior —el iris y el cuerpo ciliar— como posterior, afectando al vítreo, la coroides e incluso la retina. Con frecuencia, la uveítis asociada a EII se acompaña de manifestaciones cutáneas y articulares.

Los pacientes con uveítis anterior presentan dolor ocular, visión borrosa y fotofobia. En casos graves, la pupila está miótica y con escasa respuesta a la luz. El enrojecimiento ocular en la uveítis se caracteriza por la presencia de *flush ciliar*, caracterizado porque el enrojecimiento es más intenso en la zona perilímbica (figura 3A). Ante una disminución marcada de la agudeza visual debe sospecharse la existencia de uveítis posterior con posible afectación retiniana (figura 3B). Ello comporta una verdadera

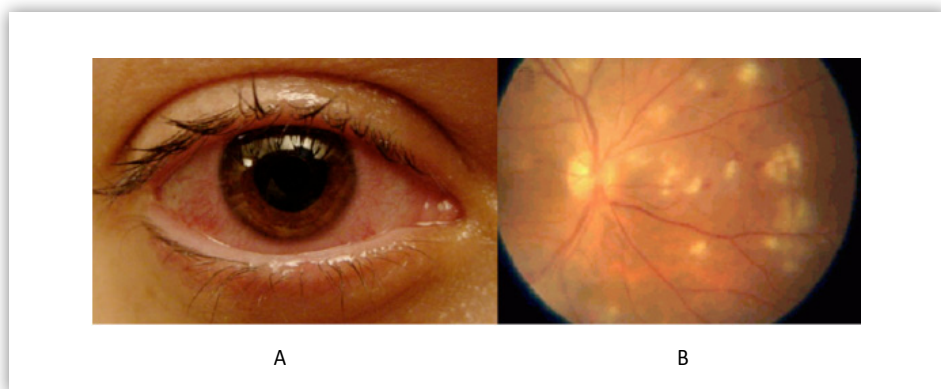


Figura 3. Uveítis anterior (A) y posterior (B) con afectación retiniana.

urgencia oftalmológica. El diagnóstico definitivo se establece mediante examen con lámpara de hendidura.

Como en el caso de la espondilitis anquilosante, la uveítis relacionada con la EII se asocia con frecuencia a la presencia de HLA-B27. La uveítis puede aparecer durante los brotes de EII, en periodos de remisión, e incluso antes del diagnóstico de la misma.

La complicación más importante a largo plazo de la uveítis es la formación de adherencias intraoculares debidas al proceso inflamatorio, que pueden conducir al desarrollo de glaucoma secundario o cataratas. También se pueden producir anomalías pupilares y disfunción macular.

El tratamiento de la uveítis se basa en la aplicación de ciclopléjicos y esteroides tópicos. Con frecuencia son también necesarios los esteroides sistémicos o el uso de inmunosupresores. Las experiencias con agentes biológicos deben considerarse todavía muy preliminares¹⁶. En determinados casos de gravedad extrema, la uveítis ha respondido a la colectomía.

Manifestaciones hepatobiliares

Las enfermedades hepatobiliares son frecuentes en los pacientes con EII. De hecho, la frecuencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en series amplias de pacientes oscila entre el 10% y el 50%. En muchos casos, sin embargo, estas alteraciones pueden ser atribuidas a alguno de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, a trastornos nutricionales asociados a la misma o al uso de nutrición parenteral (sin ol-

vidar las causas habituales de hepatopatía crónica en la población general: virus hepatotropos, alcohol, etc.). En otras ocasiones, la alteración hepática tiene una base inmunológica y puede considerarse una verdadera manifestación extraintestinal de la EII. La más frecuente de las manifestaciones hepatobiliares de base inmune en estos pacientes es la colangitis esclerosante primaria (CEP), pero también se han descrito hepatitis autoinmunes y síndromes de *overlap*.

Colangitis esclerosante primaria^{17, 18}

La CEP es una hepatopatía crónica colostásica caracterizada por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra- y extrahepáticos que conduce inexorablemente a cirrosis. La mayor parte de casos de CEP se asocian a EII, la cual casi siempre precede al desarrollo de la hepatopatía. En Europa y Estados Unidos, se estima que entre el 70% y el 80% de los pacientes con CEP padecen también EII, predominantemente CU. La frecuencia de CEP entre los pacientes con EII es, sin embargo, relativamente baja. De hecho, sólo la llegan a padecer el 2-4% de los enfermos con CU, y el 1,5-3,5% de los pacientes con EC. Una descripción más pormenorizada de esta enfermedad puede consultarse en el capítulo 66.

Brevemente, un número sustancial de pacientes (entre el 15% y el 40%) se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y la sospecha se establece por la alteración de las pruebas de laboratorio. Es importante señalar que hasta un 17% de pacientes asintomáticos pueden tener signos histológicos de cirrosis en el momento del diagnóstico.

Otros pacientes presentan síntomas como astenia, prurito, fiebre, ictericia o pérdida de peso, que pueden remontarse hasta dos años antes del diagnóstico. La probabilidad de supervivencia es menor con respecto a la de la población general de su misma edad y sexo incluso en pacientes asintomáticos, y aún más en los sintomáticos (96% vs. 75% vs. 56% a 8 años, respectivamente)¹⁹.

El hallazgo de laboratorio más característico es la elevación de la fosfatasa alcalina y de la γ -GT séricas. De hecho, en el 95% de los casos la fosfatasa alcalina se encuentra entre tres y diez veces por encima del límite superior de normalidad. Los niveles de ALT y AST también presentan habitualmente elevaciones más modestas (de dos a tres veces el valor normal). Las cifras de bilirrubina pueden estar elevadas, pero son normales en hasta el 60% de los casos en el momento del diagnóstico. La presencia de hiperbilirrubinemia marcada es un signo de alarma ya que puede indicar enfermedad avanzada, existencia de coledocolitiasis sobreañadida o el desarrollo de un colangiocarcinoma (ver más adelante). Los niveles séricos de albúmina y el tiempo de protrombina sólo se alteran en la enfermedad avanzada con insuficiencia hepatocelular grave.

La colangiografía se considera el “estándar de oro” en el diagnóstico de CEP. La fibrosis segmentaria de los conductos biliares con dilataciones saculares de las zonas respetadas produce una imagen característica de “cuentas de rosario” que puede verse en los casos más floridos. En otras ocasiones el cuadro radiológico no es tan abigarrado. La afectación de los conductos biliares intrahepáticos ocurre prácticamente en el 100% de los casos y en la mayoría de ellos tanto la vía biliar intra- como extrahepática están afectadas.

Se identifica colelitiasis, a menudo asintomática, en alrededor del 20% de casos.

Las técnicas colangiográficas más ampliamente utilizadas en el diagnóstico de CEP han sido la colangiografía retrógrada endoscópica y, en menor medida, la colangiografía transparietal. Cada vez se utiliza más la colangiografía mediante técnicas de resonancia magnética nuclear, que ha mostrado tener una precisión diagnóstica superior al 90%, aunque con esta técnica la longitud de las estenosis puede sobreestimarse. Entre las ventajas de esta técnica cabe citar: la posibilidad de visualizar los conductos biliares proximales a las zonas obstruidas, una mayor facilidad —al menos teórica— para detectar la transformación neoplásica y la capaci-

dad de valorar el parénquima hepático y las estructuras vasculares en busca de signos de cirrosis y/o hipertensión portal.

Dada la sensibilidad de la colangiografía para el diagnóstico, la biopsia hepática sólo se hace necesaria para evaluar el estadio histológico de la enfermedad. El dato histológico más característico, como es la colangiopatía fibroobliterante, se ve raramente, siendo más frecuente la observación de fibrosis periductal con inflamación, la proliferación ductular y la ductopenia. La tabla 4 muestra los diferentes estadios histológicos de la enfermedad.

Una de las limitaciones de la biopsia hepática es el error de muestreo, dado el carácter no uniforme de la afectación biliar.

Además de la EII, la CEP puede asociarse a otras enfermedades. Las más frecuentes son: pancreatitis crónica (10% a 25%), diabetes mellitus (5% a 15%), y tiroiditis autoinmune (3% a 5%). Otras asociaciones más raras se enumeran en la tabla 5.

Entre un 10-15% de los pacientes con CEP sintomática desarrollan cálculos en las vías biliares que a menudo obligan a llevar a cabo técnicas de descompresión biliar, especialmente cuando aparecen en etapas tempranas de la enfermedad. Siempre que sea factible, ésta se llevará a cabo por vía endoscópica o percutánea. En caso contrario es necesario recurrir a técnicas quirúrgicas de extracción de cálculos o anastomosis bilioentérica.

TABLA 4. Estadios histológicos de la colangitis esclerosante primaria

Estadio I o portal.	<ul style="list-style-type: none"> Inflamación en la membrana limitante, habitualmente sin fibrosis.
Estadio II o periportal.	<ul style="list-style-type: none"> Inflamación y edema que sobrepasa la membrana limitante. Aumento del tamaño de los espacios porta. Es frecuente la presencia de fibrosis concéntrica alrededor de los ductos biliares.
Estadio III o septal.	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de fibrosis septal o en puentes, junto a necrosis en puentes.
Estadio IV.	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de cirrosis biliar secundaria bien establecida.

TABLA 5.
Enfermedades asociadas a CEP (además de la EII)

- 】 Pancreatitis.
- 】 Diabetes mellitus.
- 】 Tiroiditis autoinmune.
- 】 Síndrome de Sjögren.
- 】 Púrpura trombocitopénica inmune.
- 】 Anemia hemolítica autoinmune.
- 】 Glomerulonefritis membranosa.
- 】 Enfermedad celiaca.
- 】 Artritis reumatoide.
- 】 Fibrosis retroperitoneal.
- 】 Esclerosis sistémica.
- 】 Enfermedad de Peyronie.
- 】 Lupus eritematoso sistémico.
- 】 Vasculitis.

Hasta un 5-10% de los pacientes con CEP pueden desarrollar una marcada estenosis de la vía biliar. Su presencia debe sospecharse ante un aumento relativamente brusco de los enzimas de colostasis o de la bilirrubina, ictericia progresiva, o colangitis bacteriana. Su manejo exige la administración de antibioterapia empírica por vía sistémica y la posterior dilatación de la estenosis, mediante balón o mediante la colocación de una prótesis. En todos estos casos se hace necesaria una citología por cepillado y biopsia para descartar el colangiocarcinoma que es la complicación más temible de la enfermedad. Su prevalencia oscila entre el 4% y el 20% en centros de referencia. Debe subrayarse que del 30% al 50% de los colangiocarcinomas se diagnostican durante los dos primeros años tras el diagnóstico de CEP. Después, el incremento de riesgo anual se estima en el 0,5-1,5%. No se conocen bien los factores de riesgo de colangiocarcinoma, aunque se ha sugerido una relación estrecha con el tabaquismo. Algunos estudios señalan una cierta coincidencia entre el desarrollo de colangiocarcinoma y de displasia o cáncer colorrectal en pacientes con CU.

El diagnóstico de colangiocarcinoma es difícil. Marcadores tumorales como el CA 19-9 son de dudosa utilidad y las técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RMN son poco sensibles para distinguir entre CEP con y sin un colangiocarcinoma inyectado. Por otro lado, la eficacia de nuevas técnicas de imagen como la tomografía de emisión de positro-

nes (TEP) está por demostrar. Finalmente, la biopsia endoscópica y la citología por cepillado son muy específicas pero poco sensibles para la detección de este tumor. Probablemente debido a todas estas dificultades, las opciones terapéuticas en el colangiocarcinoma son limitadas. Si la enfermedad está avanzada, la radioterapia y/o quimioterapia son poco eficaces y el trasplante hepático con intención curativa no suele tener éxito, salvo en pacientes muy seleccionados.

Diversos estudios sugieren la existencia de un incremento en el riesgo de desarrollar displasia y cáncer colorrectal (CCr) en pacientes con CU y CEP, respecto a los que padecen sólo CU. La incidencia acumulada de CCr a los 10, 20 y 25 años se ha estimado el 5%, 30% y 50% respectivamente en los primeros, frente al 2%, 5% y 10%, respectivamente en los segundos. No todos los estudios, sin embargo, coinciden en señalar estas diferencias.

El tratamiento de la CEP puede ser consultado en el capítulo 66. Brevemente, incluye:

- 】 Medidas terapéuticas específicas para el control de los síntomas y la progresión de la enfermedad.
- 】 Abordaje endoscópico/quirúrgico de las estenosis significativas.
- 】 Trasplante hepático en los estadios avanzados de la enfermedad. Este último comporta tasas de supervivencia que oscilan entre el 90% y el 97% a un año, y entre el 83% y el 88% a los cinco años.

Indicaciones claras de trasplante son:

- 】 Colangitis bacteriana recurrente a pesar de tratamiento médico y endoscópico.
- 】 Obstrucción grave de la vía biliar extrahepática que no se pueda reparar quirúrgicamente.
- 】 Hemorragia incontrolada por varices periostomales (en pacientes portadores de colectomía total e ileostomía).

El prurito intratable puede ser también una indicación de trasplante hepático. Un hecho destacable es el aumento de la actividad inflamatoria intestinal observado en el 30-50% de pacientes trasplantados por CEP, algunos de los cuales han requerido proctocolectomía. Asimismo, la frecuencia de inflamación del reservorio íleo-anal parece superior en pacientes portadores de trasplante hepático. Por otra parte, cada vez hay más evidencia de que la CEP puede recurrir tras el trasplante hepático (has-

ta entre un 10% a 20% de casos). Se ha descrito un aumento de la actividad inflamatoria intestinal en el 30-50% de pacientes trasplantados por CEP, algunos de los cuales han requerido proctocolectomía. Asimismo, la frecuencia de inflamación del reservorio íleo-anal parece superior en pacientes portadores de trasplante hepático. Datos recientes, que requieren verificación, sugieren que la colectomía previa podría proteger de la recurrencia de la enfermedad hepática.

Osteopatía metabólica²⁰

La EII se asocia a un riesgo incrementado de osteopenia y osteoporosis. Las tasas de prevalencia oscilan entre el 2% y el 30% para la osteoporosis, y entre el 40% y el 50% para la osteopenia. Sin embargo, esto no se traduce en un aumento uniforme del riesgo de fractura espontánea en los tres estudios de base poblacional publicados hasta la fecha²¹⁻²³ (tabla 6).

La pérdida de masa ósea es un proceso de etiología multifactorial. Además de las causas que operan en la población general (edad avanzada, sexo femenino, sedentarismo, tabaquismo, etc.), en los pacientes con EII existen factores nutricionales (malnutrición, ingesta pobre de calcio, déficit de vitamina D y vitamina K), factores yatrogénicos (relacionados con el uso de corticosteroides) y factores relacionados con la propia inflamación intestinal.

El tratamiento de la osteopenia asociada a los pacientes con EII no es fácil porque en estos pacientes no se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que el objetivo primario sea la prevención de fracturas. Por otra parte, la extrapolación de los resultados de ensayos llevados a cabo primariamente en pacientes con osteopenia/osteoporosis no es posible, ya que estos estudios incluyen un gran número de mujeres postmenopáusicas, cuyas características no son semejantes a las de los pacientes con CU o EC. La figura 4 muestra una propuesta de enfoque diagnóstico y terapéutico de la osteopatía metabólica en la EII²⁰.

Un estudio controlado con pocos pacientes sugiere que un año de tratamiento con alendronato mejora la densidad mineral ósea espinal en pacientes con EII. Asimismo, la azatioprina parece tener cierto grado de eficacia en retardar la pérdida de masa ósea en estos pacientes (cuando menos, su uso supone un ahorro de esteroides).

Las recomendaciones de los expertos en cuanto al tratamiento de la osteopatía metabólica en la EII no difieren demasiado de las que se aplican a la población general. Se recomienda el uso de suplementos de calcio y vitamina D en pacientes de más de sesenta años, tratamiento con bifosfonatos si existe osteoporosis o fracturas osteoporóticas y terapia hormonal sustitutiva en casos de menopausia precoz o hipogonadismo masculino, etc.

TABLA 6. Riesgo de fractura ósea en la EII en estudios de base poblacional

Autor, año	n	EII	Grupo	RR (IC 95%)
Vestergaard, 2000 ²²	817 pac.	CU	Todos	1,1 (0,8-1,6)
	635 con.	EC	Todos	1,7 (1,2-2,3)*
			Mujeres	2,5 (1,7-3,6)*
			Mujeres premen.	2,9 (1,8-4,8)*
			Mujeres postmen.	1,8 (1,0-3,3)
			Varones	0,6 (0,3-1,3)
Bernstein, 2000 ²¹	6.027 pac.	CU+EC	Todos	1,4 (1,3-1,6)*
60.270 con.				
Loftus, 2002 ²³	238 pac.	EC	Todos	0,9 (0,6-0,4)
	238 con.			

*p < 0,05

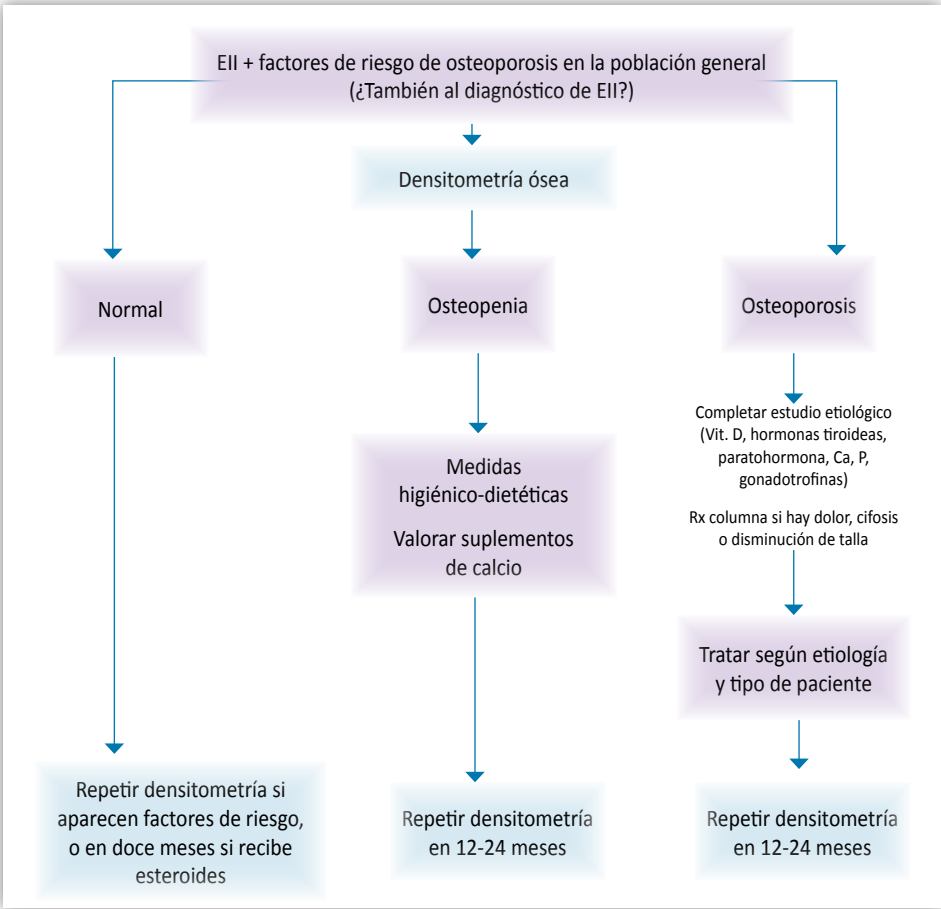


Figura 4. Algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico de la osteopatía metabólica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (modificado de referencia 20).

Enfermedades tromboembólicas²⁴

Los pacientes con EII presentan un riesgo aumentado de fenómenos trombóticos –tanto arteriales como venosos– que pueden desembocar en accidentes cerebrovasculares, trombosis arteriales periféricas o trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar asociado. La frecuencia de fenómenos tromboembólicos asociados a EII oscila entre el 1,2% y el 6%, pero en series necróticas puede llegar al 40%.

De todos éstos, el más frecuente es el tromboembolismo pulmonar secundario a trombosis venosa profunda. En los pacientes con EII estos fenómenos se producen a edad más temprana que en los pa-

cientes que no la padecen. El riesgo de esta complicación no depende del tipo de EII ni del sexo. El estudio de factores predictivos mediante análisis multivariante ha demostrado que la EII es un predictor independiente del desarrollo de fenómenos tromboembólicos que serían, por tanto, una característica específica de la enfermedad. De hecho, estos fenómenos no ocurren en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, ni en otro tipo de enteropatías crónicas como la enfermedad celiaca.

Es cierto que los pacientes con EII están expuestos a los factores de riesgo de trombosis clásicos: inmovilidad, cirugía, tratamiento con corticosteroides, colocación de catéteres venosos centrales, uso de

anticonceptivos o de terapia hormonal sustitutiva, tabaquismo, etc. Sin embargo, estos factores no explican completamente el aumento de riesgo de padecer tromboembolismo de estos enfermos. Es bien conocido que en los pacientes con EII existe un desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis a favor de la primera y que este desequilibrio puede estar influido por el proceso inflamatorio²⁴. En todo caso, la actividad inflamatoria no es el único determinante ya que alrededor del 30% o 40% de las trombosis tienen lugar durante periodos de remisión de la enfermedad intestinal, y la proctocolectomía no ha demostrado tener un efecto protector del desarrollo de trombosis en pacientes con CU.

Sea cual fuere la etiología de los fenómenos tromboembólicos en la EII, es aconsejable su prevención, mediante la administración de heparina de bajo peso molecular en pacientes con brotes de actividad moderados o graves que requieran hospitalización y/o tratamiento quirúrgico. En caso de producirse un episodio trombótico, probablemente esté indicada una evaluación de los diferentes parámetros de coagulación y una investigación de las mutaciones genéticas más frecuentes.

Anemia²⁵

Alrededor de una tercera parte de los pacientes con EII muestran anemia. Si bien en los casos leves es infrecuente, más de dos tercios de los pacientes hospitalizados la presentan. La anemia de estos pacientes es con frecuencia de características mixtas, lo cual refleja los múltiples factores que intervienen en su patogenia. Entre ellos cabe destacar: la hemorragia gastrointestinal crónica, el bloqueo de la eritropoyesis y de la eritropoyetina por los mediadores de la inflamación, la malabsorción de hierro, vitamina B₁₂ o ácido fólico y el efecto mielotóxico de algunos fármacos. Dada la trascendencia de la presencia de anemia en la EII, los niveles de hemoglobina, el estatus de hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico deben formar parte de la evaluación rutinaria periódica de estos pacientes. Además del tratamiento de la propia EII, debe considerarse la corrección de los déficits presentes utilizando hierro intravenoso, hierro oral, vitamina B₁₂, ácido fólico y en ocasiones incluso transfusiones. Si con estas medidas no se corrige la anemia debe tomarse en consideración la administración de eritropoyetina. Aquellos pacientes que presentan ferropenia persistente a pesar de un largo periodo de remisión clínica de la enfermedad, sin evidencia de sangre oculta en la deposición

y en quienes no logra identificarse ninguno de los factores mencionados, deben ser investigados para excluir una enteropatía sensible al gluten dado que excepcionalmente ambas enfermedades pueden incidir en un mismo paciente (capítulo 23).

Bibliografía

1. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-31.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22.
3. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. Diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
4. Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994;107:103-8.
5. Geng X, Biancone L, Dai HH, Lin JJ, Yoshizaki N, Dasgupta A, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;114:912-22.
6. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scadaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
7. Paredes JM, Barrachina MM, Roman J, Moreno-Osset E. Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:240-49.
8. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71.
9. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.
10. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
11. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory

- bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
12. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580-5.
 13. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1821-6.
 14. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
 15. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-9.
 16. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:819-22.
 17. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, van Erpecum KJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: Updates in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:7-16.
 18. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:62-72.
 19. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-6.
 20. García-Planella E, Domènech E. Osteopenia y osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:417-24.
 21. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
 22. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
 23. Loftus EV, Jr., Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468-75.
 24. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
 25. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4659-65.