



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**



**IMSS DELEGACIÓN SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Prevalencia de dermatosis en pacientes con enfermedad inflamatoria
intestinal**

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialista en
DERMATOLOGÍA**

Número de registro: R-2012-3601-31

PRESENTA:

DRA. ADRIANA SÁMANO PEÑALOZA

ASESOR:

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

MEXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Diana Graciela Ménez Díaz
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
HE “Dr. Bernardo Sepúlveda”. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesor titular del curso de Dermatología y Micología Médica
HE “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Aarón Vázquez Hernández
Asesor de tesis
Médico adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica
HE “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido el inicio y culminación de la residencia y de este proyecto.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional, por nunca dejarme sola y darme su amor cada día de mi vida.

A mi abuelito Tomás (†), abuelita Clementina y familia Vega por todo su apoyo, cariño y consejos que me han brindado siempre.

A mi muy querido Dr. Vázquez por su confianza y apoyo durante toda la residencia, sin él no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Dra. Anides, Jefa del servicio de dermatología por su apoyo y confianza brindada durante estos años de residencia.

A la Dra. Serrano, Dr. Arévalo y Dr. Blancas por sus enseñanzas día a día y por el apoyo que siempre me brindaron.

Al Dr. Méndez por sus grandes enseñanzas en el área de micología.

A mis compañeras de residencia por su amistad, apoyo y consejos durante estos tres años difíciles pero inolvidables de mi vida, en los cuales hubo momentos buenos y malos pero gracias a ellas me levantaba, en especial a la Dra. Diana Fernández Madinaveitia quien nunca me dejó sola y me apoyó en todo momento.

A todos los pacientes que participaron en este protocolo.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVO.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	41
ANEXOS.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un concepto amplio que engloba a la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada. Estas entidades guardan importantes similitudes etiopatogénicas, clínicas y evolutivas. La importancia actual de la enfermedad inflamatoria intestinal radica, entre otros aspectos, en la diversidad de sus manifestaciones clínicas, en la variabilidad de su respuesta al tratamiento y en su epidemiología (1).

En las últimas décadas la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado notablemente en Estados Unidos y países del norte de Europa, con cifras que oscilan entre 2 y 11 casos por cada 100,000 habitantes por año para colitis ulcerosa y entre 1 y 6 casos por cada 100,000 habitantes por año para la enfermedad de Crohn (1,2).

En México no existen datos concluyentes sin embargo se estiman incidencias menores siendo para CU de 0.2 a 4.89 casos por cada 100,000 habitantes por año y para la EC de 0.0008 casos por cada 100,000 habitantes por año (2).

Si bien la etiología de la EII no se comprende en su totalidad, en su fisiopatología se han descrito factores genéticos, inmunológicos y ambientales (3).

En relación a los factores genéticos se ha visto que entre el 10 y el 20% de los pacientes tienen antecedentes familiares. Los estudios epidemiológicos demuestran la existencia de agregación familiar, mayor para la EC que para la CU, cuyo riesgo de padecerla aumenta hasta 10 veces entre familiares de primer grado

comparado con la población general. Otros datos que apoyan la trascendencia del papel genético son la mayor concordancia para la EC en gemelos monocigotos (20-60%) que en dicigotos (5%) (3). El gen de susceptibilidad para la EC es el NOD2/CARD15, se encuentra situado en el locus IBD1 del cromosoma 16, mutaciones en este gen implica un aumento del riesgo para desarrollar EC pero no para la CU. Este gen codifica la proteína NOD2 que desempeña un papel trascendente en el reconocimiento de los productos bacterianos y activan la producción de determinadas citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-12) (3,4).

La teoría que actualmente cuenta con más aceptación sugiere que la inflamación intestinal es consecuencia de una actividad anormal de los linfocitos T hacia la flora bacteriana entérica en individuos genéticamente susceptibles y que los responsables para que se desencadene esta respuesta inflamatoria no son microorganismos patógenos, sino los integrantes de la propia flora intestinal, lo que sugiere un mecanismo de falta de tolerancia a bacterias que deberían reconocerse como propias, que condiciona una respuesta inflamatoria (3,4).

La interacción entre la flora y el intestino es esencial para el funcionamiento normal del sistema inmune, que se adapta ante las diferentes bacterias de la flora intestinal sin inducir enfermedad. Esta importante función de inmunotolerancia se lleva a cabo por la inmunidad innata, encargada de reconocer diferentes productos bacterianos mediante receptores de membrana, llamados receptor tipo Toll (TLR). La activación de estos receptores de membrana induce la traslocación de determinados factores de transcripción desde el citoplasma al núcleo y estos factores estimulan la producción de un gran número de citocinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-12 e IL-6. Los identificados son el TLR 4 y el TLR 2, que se

expresan tanto en células del sistema inmune como en células del epitelio intestinal. Las células del epitelio intestinal en condiciones normales expresan niveles bajos de TLR 4 para evitar que las bacterias presentes en la luz intestinal induzcan la liberación anormal de mediadores inflamatorios, manteniendo así un estado de no respuesta (3,4).

En la EII existe sobreexpresión de algunos TLR, principalmente TLR 4, lo que explica el desencadenamiento y la perpetuación de la respuesta inflamatoria anormal, mediada por la activación no controlada de linfocitos Th, especialmente Th1, lo que trae como consecuencia daño tisular (3,4).

La fisiopatogenia de las dermatosis en la EII es variada. En las lesiones cutáneas inespecíficas o reactivas las teorías propuestas incluyen desde una reacción de hipersensibilidad a una alteración en la función de los neutrófilos y/o a una inadecuada función de los linfocitos T. Se ha comprobado como una constante, una alteración en la regulación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 y TNF-alfa) (4).

En el síndrome de Sweet ocurre una alteración de la producción, activación, maduración y quimiotaxis de los neutrófilos producido por el factor endógeno estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). En individuos genéticamente susceptibles la administración de G-CSF recombinante induce síndrome de Sweet. Además se piensa que los ANCA (anticuerpos antineutrófilicos citoplasmáticos) podrían tener un papel patogénico en la activación de los neutrófilos en los pacientes con EII (4).

El pioderma gangrenoso (PG) y su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, podría estar relacionada con la presencia de autoanticuerpos con

reactividad cruzada frente a antígenos comunes del intestino y del epitelio folicular, como la citoqueratina 18. Es probable que la base patogénica y el factor que dispara el proceso sea distinto en el PG asociado a otras enfermedades sistémicas (4).

En el caso de el eritema nodoso (EN) ocurre una reacción de hipersensibilidad retardada a una amplia variedad de estímulos antigénicos, como bacterias, virus o agentes químicos, sin embargo es idiopático hasta en un tercio de los casos. El EN es una de las dermatosis reactivas más frecuente en pacientes con EII, afectando entre el 2 y 20% de los casos. Es más frecuente en EC que en CU y se correlaciona generalmente con la actividad clínica de la EII (5).

En cuanto a la aftosis oral, ésta se presenta en el 4-16% de los pacientes y puede ser el signo de presentación inicial hasta en un 60% de los casos, sobre todo en EC. Su patogenia es desconocida sin embargo se presentan en forma constante diversos factores asociados como traumatismos, desnutrición, estrés y una reacción inflamatoria intensa a expensas de linfocitos T4 (5).

Los factores ambientales pueden actuar predisponiendo, activando o modulando el curso de la EII. El tabaquismo puede actuar como “modificador” de la enfermedad, si bien se ha descrito un papel protector para el desarrollo de CU, en pacientes con EC se asocia con mayor riesgo de desarrollo, presentación clínica más agresiva, mayor recidiva y peor respuesta al tratamiento (3).

Otro factor ambiental es la dieta, sin embargo, por sí sola no es responsable del desarrollo de la patología. La ingesta de grasas y el consumo de comidas rápidas

incrementan el riesgo 3 o 4 veces de CU. Se ha propuesto que ciertos antígenos de los alimentos participan en la activación de la respuesta inflamatoria (3).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) está claramente asociado con mayor riesgo de padecer o presentar recidiva de EII. En pacientes apendicectomizados se comenta un riesgo mayor de desarrollar CU principalmente en pacientes menores de 20 años en comparación con sujetos sanos (3,4).

En la clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal las primeras manifestaciones en considerarse son las digestivas, tanto por su frecuencia como por su influencia en el pronóstico. En la CU el proceso inflamatorio está localizado en colon y recto y la severidad del cuadro clínico puede ser leve, moderada o severa, de acuerdo con la clasificación de Truelove y Witts (Tabla 1) y la escala de Montreal (5).

Tabla 1. Clasificación de Truelove y Witts.

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Evacuaciones por día	<4	4 a 6	>6
Pulso por minuto	<90	90 a 100	>100
Hematocrito (%)	>40	30 a 40	<30
Pérdida de peso (kg)	Ninguna	1 a 10	>10
Temperatura (°C)	Normal	<38	>38
VSG (mm/min.)	Normal	20 a 30	>30

La escala de Mayo modificada es una de las más utilizadas actualmente, combina variables clínicas con endoscópicas (Tabla 2) (6).

Tabla 2. Escala de Mayo.

	0	1	2	3
Evacuaciones por día	Normal	>1 o 2	>3 a 4	>5
Sangrado rectal	Ninguno	Estrías	Obvio	Abundante
Mucosa (por endoscopia)	Normal	Leve friabilidad	Moderada friabilidad	Sangrado espontáneo
Estado global según el médico	Normal	Leve	Moderado	Grave

En lo que se refiere a la enfermedad de Crohn, los síntomas digestivos pueden ser similares a los de la colitis ulcerosa (Tabla 3), sin embargo predomina la diarrea y la malabsorción. De particular importancia son los episodios de obstrucción intestinal y afección anal, con el desarrollo de abscesos, fístulas y fisuras (2). Además cualquier segmento del tracto gastrointestinal puede afectarse, desde la boca hasta la región anal, especialmente la región ileocólica, y a diferencia de la CU presenta una distribución segmentaria, con áreas indemnes, con inflamación transmural y múltiples cicatrices con formación de estenosis (1,2).

Al igual que en la CU, podemos clasificar la EC en función de la gravedad de los brotes. Existen diferentes índices, el más utilizado es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), el cual evalúa: número de evacuaciones, presencia de dolor abdominal, estado general, número de complicaciones (artritis-artralgias, iritis-uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales, fisura anal, fístula-absceso anal y fiebre), uso de antidiarreicos, presencia de masa abdominal, hematocrito y peso, siendo de actividad severa cuando la suma es mayor a 450, moderada cuando va de 220 a 450, leve cuando es de 150 a 219, o ausencia de actividad clínica cuando la suma es menor de 150 (3).

Tabla 3. Diferencias clínicas e histopatológicas entre la CU y EC.

CLINICA	CU	EC
Hematoquezia	Frecuente	Raro
Moco	Frecuente	Raro
Afección a intestino delgado	Raro	Frecuente
Tracto gastrointestinal superior	No	Si
Tumoración abdominal	Raro	Ocasional en fosa iliaca derecha
Obstrucción intestinal	Raro	Común
Obstrucción colonica	Raro	Común
Fístula y enfermedad perianal	No	Si
Inflamación transmural	No	Si
Alteración de criptas	Si	Raro
Granulomas	No	Si
Fisuras	Raro	Común

Ambos procesos muestran además manifestaciones extraintestinales hasta en el 23% de los pacientes, las cuales pueden preceder a las manifestaciones digestivas, acompañarlas o presentarse de forma independiente (7,8).

Dentro de las manifestaciones extraintestinales se encuentran principalmente alteraciones articulares (artritis periférica y la espondilitis anquilopoyética), alteraciones oftalmológicas (epiescleritis, iritis y uveítis anterior) y manifestaciones dermatológicas (TABLA 4) (7).

La prevalencia de alteraciones cutáneas en la EII, es de 9-19% en pacientes con colitis ulcerosa y de 9-23% en pacientes con enfermedad de Crohn (1, 9,12). Sin embargo en nuestro país no existen estudios al respecto.

Estas manifestaciones cutáneas se clasifican en; a) lesiones cutáneas específicas, en las cuales se compromete la piel o mucosas por extensión de la enfermedad intestinal, b) manifestaciones inespecíficas o reactivas y c) afecciones diversas, dentro de las que se encuentran las secundarias al tratamiento médico e infecciones (9).

Las manifestaciones cutáneas específicas de la enfermedad inflamatoria intestinal se presentan en sitios cercanos al intestino (fístulas, fisuras y abscesos de localización anorectal, perianal, y periestomal), y/o en sitios alejados del tubo digestivo (pápulas, nódulos y placas en cara y tronco), denominada enfermedad de Crohn metastásica (2,9,10,11).

Las manifestaciones cutáneas inespecíficas o de tipo reactivo en la EII son:

Aftas o úlceras orales, presentes en el 4-10% de pacientes con colitis ulcerosa y 4-20% de pacientes con enfermedad de Crohn. Clínicamente se presentan como lesiones únicas o múltiples, dolorosas, no sangrantes, de fondo blanquecino y rodeadas por un halo eritematoso (9,10).

El eritema nodoso ocurre en el 4-15% de pacientes con enfermedad de Crohn y en el 3-10% de pacientes con CU. Existe una prevalencia mayor en el sexo femenino. Clínicamente corresponde a nódulos subcutáneos eritematosos, con aumento de temperatura local y con dolor a la palpación, localizados en las superficies de extensión de las extremidades inferiores y eventualmente a, brazos, nalgas, muslos y otras regiones. Las lesiones involucionan en un lapso de 2-3 semanas y en algunos casos dejan una discreta hiperpigmentación residual. Es común su carácter recidivante (9).

El pioderma gangrenoso se presenta en el 1-2% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en 5-12% de los pacientes con colitis ulcerosa. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y lo más frecuente es que, a partir de una o varias pústulas de contenido estéril o nódulos, se desarrolle en forma abrupta y progresiva una úlcera dolorosa de forma irregular, con bordes violáceos, sobreelevados y excavados con abundante exudado purulento. Las úlceras pueden alcanzar desde 1 a 2 cm de diámetro hasta afectar grandes superficies corporales y se acompañan de manifestaciones sistémicas como malestar general, fiebre, artralgias y mialgias. La resolución de las lesiones deja una cicatriz atrófica con una epidermis con aspecto de “papel de cigarrillo”. Habitualmente se localiza en las zonas pretibiales, lo que refleja la tendencia a aparecer en zonas de traumatismo, pero se han descrito casos de aparición en otros sitios como las mamas, el dorso de las manos, tronco, cabeza, cuello y zonas periostomales (9,12,14).

La dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet, se caracteriza por lesiones cutáneas tipo pápulas, vesículas o nódulos eritematosos y/o violáceos, dolorosos, con tendencia a formar placas de aspecto pseudo-vesiculososo y edematoso distribuidas en cara, cuello y extremidades. La erupción se acompaña de fiebre, artralgias, artritis, cefalea, afección ocular y de mucosas (9,10,12,15).

La asociación de síndrome de Sweet y la enfermedad inflamatoria intestinal aparece generalmente en los periodos de reagudización de la enfermedad intestinal y responde satisfactoriamente a corticoides sistémicos (11,15).

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal comprende dos grupos principales que son: el farmacológico en donde los medicamentos más utilizados son la sulfazalacina, mesalazina, corticosteroides sistémicos, inmunosupresores e inhibidores de TNF-alfa (infliximab y adalimumab). Y el tratamiento quirúrgico, donde la colectomía permite la remisión clínica en muchos pacientes (9).

Este amplio arsenal terapéutico conlleva al riesgo de una gran variedad de reacciones adversas a nivel cutáneo que constituyen un reto diagnóstico y pueden modificar la calidad de vida de estos pacientes (12).

Por otra parte, debido a la inmunodepresión secundaria al tratamiento farmacológico, pueden presentarse en la piel infecciones causadas por bacterias, hongos, micobacterias o virus las cuales también pueden afectar el pronóstico médico (12).

De igual forma, pueden aparecer neoplasias, como el linfoma no Hodgkin en piel secundario a inhibidores de TNF-alfa (12).

Es muy amplia la diversidad de las dermatosis que a lo largo de la EII pueden observarse en los pacientes. En muchos casos, su desconocimiento, la omisión de la profilaxis, el retraso del diagnóstico o del tratamiento podría conducir a los pacientes a una mala calidad de vida.

TABLA 4. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

	Específicas	Inespecíficas o reactivas	Otras
Colitis ulcerosa (CU)	Fisuras y fístulas	Pioderma gangrenoso	Síndrome de dermatosis-artritis intestinal
		Eritema nodoso	
		Síndrome de Sweet	
		Estomatitis aftosa	
		Erupción vesículo-pustulosa	
		Pioestomatitis y piodermatitis vegetante	
		Vasculitis necrotizante	
Enfermedad de Crohn (EC)	Fístulas ano-rectales	Pioderma gangrenoso	Acné fulminante
	Fisuras	Eritema nodoso	Epidermolisis ampollosa adquirida
	Abscesos perianales, periostomal y perifistular	Síndrome de Sweet	Síndrome de dermatosis-artritis intestinal
	Enfermedad de Crohn metastásica	Estomatitis aftosa	
	Enfermedad de Crohn Oral	Vasculitis necrotizante	
		Poliarteritis nodosa	

II. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad sistémica, de origen inflamatorio y de evolución crónica. Es un motivo de consulta frecuente en los servicios de cirugía de colon y recto y de gastroenterología del hospital de especialidades de centro médico nacional siglo XXI.

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con una amplia variedad de manifestaciones extraintestinales siendo la piel y sus anexos un sitio de afección frecuente. Las manifestaciones cutáneas asociadas a la EII pueden presentarse antes, en forma simultánea o durante el desarrollo de la enfermedad, realizándose en algunos casos su diagnóstico a través de las lesiones en piel.

El conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las dermatosis asociadas a EII es importante porque podría reducir complicaciones que pueden afectar directamente el pronóstico y calidad de vida del paciente.

Por lo anterior sería fundamental y muy importante el seguimiento dermatológico en este grupo de pacientes para proponer un abordaje de estudio y manejo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de dermatosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan múltiples dermatosis como; dermatosis específicas, dermatosis inespecíficas y dermatosis relacionadas con el tipo de tratamiento.

V. OBJETIVO

Determinar la frecuencia y el tipo de dermatosis que se presentan en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

VI. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

1.- Tipo de estudio

Encuesta transversal.

2.- Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que acudan a la consulta de los servicios de gastroenterología y cirugía de colon y recto del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS, que acepten participar en este proyecto de investigación.

3.- Descripción de las variables

VARIABLES INDEPENDIENTES	Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn
VARIABLES DEPENDIENTES	Dermatosis; Específicas, Inespecíficas o reactivas, Afecciones diversas: secundarias a tratamiento, infecciones y otras. (Desde diagnóstico hasta el momento actual)
OTRAS VARIABLES	Edad Género Fármacos: prednisona, azatioprina, sulfasalacina, mesalazina, infliximab, adalimumab, y la combinación de dos o más fármacos. Comorbilidades: Diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, otras.

A) INDEPENDIENTES:

- a) **COLITIS ULCEROSA.-**
- b) Definición conceptual. Enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por un proceso continuo que compromete la mucosa y de el segmento distal del intestino, dependiendo el grado de severidad puede presentar eritema, pérdida de la vascularización normal hasta el desarrollo de severas úlceras sangrantes.
- c) Definición operacional. Será considerado como positivo la presencia de enfermedad y tiempo de evolución. Los criterios de diagnóstico se basarán en parámetros clínicos, endoscópicos e histológicos.
- d) Tipo de variable. Cualitativa

- e) Escala de medición. Nominal, dicotómica
- f) Unidad de medición. Sí/No

ENFERMEDAD DE CROHN

- a) Definición conceptual. Enfermedad inflamatoria crónica transmural, se caracteriza por presentar lesiones inflamatorias y úlceras en cualquier segmento del tubo digestivo en forma discontinua afectando todo el espesor de la pared intestinal.
- b) Definición operacional. Será considerado como positivo la presencia de enfermedad, o confirmado al momento del estudio, precisando tiempo de evolución.
- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal, dicotómica.
- e) Unidad de medición. Sí/No

B) Dependientes:

DERMATOSIS.

- a) Definición conceptual.- Enfermedad o afección de la piel y sus anexos presente en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. Se clasificarán en: específicas, inespecíficas y relacionadas con el tratamiento (ver tabla 1). Se tomará en cuenta el momento de su presentación en; antes y después del diagnóstico de la EII.

- b) Definición operacional. Los pacientes serán valorados por un médico especialista en dermatología y un médico residente de quinto grado de la especialidad en dermatología. Las lesiones cutáneas serán diagnosticadas clínicamente y en su caso confirmadas por estudios (histopatológico, cultivo, micológico entre otros) según sea necesario, se documentara en el expediente clínico del paciente y se dará tratamiento.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continua
- e) Unidad de medición. Si/No

C. OTRAS VARIABLES

EDAD

- a) Definición conceptual. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años, hasta el momento actual.
- b) Definición operacional. Se interrogara directamente al paciente y se cotejara esta información con algún documento oficial.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continua
- e) Unidad de medición. Años

GÉNERO

- a) Definición conceptual y operacional. Es la expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX (hombre o mujer respectivamente).
- b) Tipo de variable. Cualitativa
- c) Escala de medición. Nominal, dicotómica
- d) Unidad de medición. Hombre/mujer

TRATAMIENTO

- a) Definición conceptual. Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.
- b) Definición operacional. Se tomará en cuenta el tratamiento sistémico con el que se encuentren los pacientes al momento del estudio. Dividiendo el tratamiento sistémico que incluya uno de los siguientes medicamentos; agentes inmunodepresores como prednisona, azatioprina, metotrexate, mesalazina y agentes biológicos o inhibidores del TNF-alfa como infliximab, adalimumab y natalizumab. Además en tratamiento sistémico que incluya la combinación de dos o más de los medicamentos anteriores.
- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. Sí/No

COMORBILIDADES

- a) Definición conceptual. Es la coexistencia en el mismo individuo de una o más enfermedades, además de la enfermedad primaria.
- b) Definición operacional. Será considerado como positivo si existe el antecedente personal de la presencia de alguna enfermedad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad entre otras.
- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. Sí/No

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) de la consulta externa de los servicios de Gastroenterología y Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades CMN SXXI, y que reúnan los criterios de inclusión.

Una vez que se invitó a participar en este estudio de investigación a los servicios antes mencionados, los pacientes con diagnóstico de EII fueron enviados a nuestro servicio como interconsulta, se realizó a cada uno de ellos una hoja de captura de datos, posteriormente se realizó exploración física dirigida a piel y

mucosas y finalmente se llevó a cabo revisión exhaustiva del expediente clínico (ver anexo 1).

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

Para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal:

- ✓ Adultos mayores de 18 años
- ✓ Diagnóstico confirmado con criterios clínicos, endoscópicos e histológicos por servicio tratante.
- ✓ Con o sin la presencia de padecimientos de evolución crónica como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia entre otros.

No inclusión

No se incluirán aquellos pacientes que:

- ✓ No acepten colaborar en el estudio

Cada participante en este estudio firmara una carta de consentimiento informado.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizara la asociación de la dermatosis con el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y tipo de tratamiento con un análisis de frecuencias.

Además de otras variables como; edad, genero, comorbilidades; hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, entre otras.

VII. RECURSOS

HUMANOS: Los investigadores responsables serán un médico residente de quinto año y un médico de base del servicio de dermatología y micología médica del hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez.

MATERIALES y EQUIPO: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, computadora y material de oficina.

FÍSICOS: Las instalaciones del Hospital serán el área de captura de datos clínicos y consulta médica, se utilizara un espacio para el análisis y el seguimiento de resultados así como el resto de trabajo de oficina.

FINANCIEROS: Los materiales para la realización del presente protocolo de investigación serán con recursos del servicio de dermatología del hospital de especialidades de CMN SXXI y con recursos de los investigadores responsables.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizaran de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos.

Como no existe intervención terapéutica el riesgo para los individuos en estudio es mínimo, sólo la molestia de acudir a consulta de dermatología. Sin embargo, tal como se estipuló anteriormente, se solicitará en todos los casos la autorización verbal y escrita, mediante una carta de aceptación de participación en el proyecto.

IX. RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 70 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de los cuales, 41 (58.5%) eran mujeres y 29 (41.5%) hombres. La edad promedio fue de 54 años.

La hipertensión arterial se presentó en 25 pacientes y fue la patología asociada con más frecuencia, la hiperlipidemia y diabetes mellitus ocurrieron en 8 pacientes respectivamente.

Todos los pacientes recibieron uno o más medicamentos por vía sistémica. En la enfermedad de Crohn (EC) los agentes biológicos (adalimumab o infliximab) se emplearon en el 60% de los casos. En CUCI todos los pacientes recibieron mesalazina y en 18 pacientes además un fármaco inmunosupresor. (Cuadro 1)

En relación a la frecuencia de dermatosis, 60 (85.7%) pacientes presentaron algún tipo de afección cutánea. Las dermatosis por afección o extensión directa de la EII (dermatosis específicas) ocurrieron en 12 pacientes y fueron fisuras, fístulas y abscesos, principalmente en pacientes con EC en donde la frecuencia fue del 55%, mientras que en CU fue del 9.1%.

Las dermatosis reactivas se presentaron en el 35% de los casos, la más frecuente fue la aftosis oral en 8 pacientes con EC y en 5 con CU que corresponden al 34.7% y 12% respectivamente. El eritema nodoso fue la segunda dermatosis reactiva más frecuente, afectando a 4 (16%) pacientes con EC y a 1 (2.2%) con CU. El pioderma gangrenoso se presentó en 3 (4.28%) pacientes. Además, se

encontró un caso con síndrome de Sweet y uno con úlceras de piernas en pacientes con EC.

Las dermatosis más frecuentes fueron de etiología infecciosa en el 38% del total de los casos, la onicomycosis ocurrió en el 18.57%, seguida de infecciones virales (herpes simple y herpes zoster) en el 11.42%.

Los tumores de piel más frecuentes fueron de tipo benigno como fibromas blandos, queratosis seborreicas y lipomas, que juntos representan el 17% de los casos. En un paciente con EC se diagnosticó linfoma no Hodgkin de tipo linfocítico de células T.

En lo que respecta a las dermatosis relacionadas con la administración de medicamentos, la dermatitis acneiforme ocurrió en 3 pacientes en tratamiento con prednisona. Y un paciente presentó erupción macular y pápular con la administración de amikacina.

En relación al momento de presentación, las dermatosis específicas y/o reactivas ocurrieron antes del diagnóstico de la EII en ocho pacientes (6 con EC y 2 con CU). En estos casos la aftosis oral fue la dermatosis más frecuente.

(Cuadro 2)

El tiempo promedio de seguimiento de pacientes con EII por los servicios tratantes fue de 2.8 años para EC y de 5.8 años para CU.

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada.

	EC n= 25	CU n=45
Edad (años)	55.4 ± 16	53.53 ± 17.2
Género		
Femenino	16 (64%)	25 (55.5%)
Masculino	9 (36%)	20 (44.5%)
Comorbilidad		
Diabetes mellitus	3 (16%)	5 (11%)
Hipertensión arterial	10 (40%)	15 (33%)
Hiperlipidemia	2 (11%)	9 (20%)
Tratamiento		
Adalimumab	10	-
Infliximab	5	4
Mesalazina	10	45
Azatioprina	6	10
Prednisona	4	4

Cuadro 2. Dermatitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

	EC n=25	CU n=45
D. específicas		
Fisuras	1 (4%)	4 (8.8%)
Abscesos/fístulas	7 (28%)	-
D. reactivas		
Pioderma gangrenoso	1 (4%)	2 (4.4%)
Eritema nodoso	4 (16%)	1 (2.2%)
Síndrome de sweet	1 (4%)	-
Aftosis oral	8 (32%)	5 (11%)
Urticaria	-	4 (6.6%)
Úlcera pierna	1 (4%)	-
Otras dermatosis		
Herpes simple	2 (8%)	2 (4.4%)
Herpes zoster	2 (8%)	2 (4.4%)
Verrugas vulgares	2 (8%)	2 (4.4%)
Micosis		
Onicomycosis	4 (16%)	9 (20%)
Candidosis oral	2 (11.1%)	-
Piodermias		
Abscesos	1 (4%)	-
Tumores		
Tumores benignos		
Queratosis seborreica	1 (4%)	3 (6.6%)
Fibromas	1 (4%)	3 (6.6%)
Lipomas	1 (4%)	2 (4.4%)
Poroma	-	1 (2.2%)
Tumores premalignos		
Queratosis actínicas	-	1 (2.2%)
Tumores malignos		
Linfoma no Hodgkin	1 (4%)	-
D. por medicamentos		
Dermatitis acneiformes	1 (4%)	2 (4.4%)
Erupción macular	-	1 (2.2%)

Cuadro 3. Ocurrencia de dermatosis específicas y reactivas y momento de su presentación en relación a diagnóstico de EII.

Inicio de la dermatosis	EC n=25			CU n=45				
	n (%)	Antes	Durante	Después	n (%)	Antes	Durante	Después
D. específicas								
Fisuras	1(4%)	1	-	-	4(8.8%)	1	-	3
Abscesos-fístulas	7(28%)	2	2	3	-	-	-	-
D. reactivas								
P.gangrenoso	1(4%)	-	-	1	2(4.4%)	-	-	2
E. nodoso	4(16%)	-	-	4	1(2.2%)	-	-	1
S. de Sweet	1(4%)	-	-	1	-	-	-	-
Aftosis oral	8(32%)	2	2	4	5(11.1%)	-	-	5
Urticaria	-	-	-	-	4(8.8%)	1	-	3
Úlceras	1(4%)	1	-	-	-	-	-	-

X. DISCUSIÓN:

En este estudio la EII más frecuente fue la colitis ulcerosa (74%), en forma similar a la prevalencia reportada en otros países como en los Estados Unidos de Norteamérica (1, 2).

Más del ochenta por ciento de los pacientes revelaron haber presentado alguna dermatosis durante el curso de su enfermedad intestinal.

Las dermatosis específicas y/o reactivas, se presentaron en el 92% de los casos con EC y en 35% casos con CU, contrastando con la prevalencia de 9-23% para EC y 9-12% en CU reportada en otras series por Beltrán, Huang y Wolff (1, 9,12).

Las dermatosis específicas que encontramos, fueron fisuras y fístulas con abscesos que ocurrieron en 8 de 25 (32%) casos con EC y en 4 de 45 (8.8%) casos con CU, las cuales se presentaron antes, durante o después del diagnóstico de la EII y son aceptadas como un indicador o marcador clínico de actividad de la EII. No observamos casos de EC metastásica y EC oral, probablemente por el número escaso de pacientes incluidos en nuestro estudio.

La dermatosis reactiva más frecuente fue la aftosis oral presente en el 32% de EC y en el 11% de CU, su aparición generalmente coincide con mal control o recidiva de la anomalía intestinal, en nuestra serie dos casos presentaron aftas antes de realizar el diagnóstico de EII (7).

El eritema nodoso (EN) se presentó en cinco casos (4 con EC), el cual no es diferente a lo reportado en otras series, en donde es más frecuente en la EC que en la CU (7). Si bien la mayoría de los pacientes con EN no desarrolla EII, los datos anteriores sugieren en estos pacientes investigar signos y síntomas de enteropatía.

El pioderma gangrenoso (PG) se presentó en 3 (4.2%) casos y esta frecuencia es similar a la de otras series. Sin embargo se ha reportado que la EII puede ocasionar hasta el 15-25% de los casos de PG (1, 2, 7).

Un paciente con úlceras de piernas de más de 10 años de evolución presentó vasculopatía livedoide y EC (Caso clínico 3). Si bien no encontramos un reporte similar en la literatura médica, decidimos incluir este caso como una dermatosis reactiva una vez descartado otras causas de úlceras de piernas y a la mejoría de las mismas en forma simultánea con el control de la EII.

No se observaron otras dermatosis reactivas como vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa y eritema polimorfo.

En cuanto a otras causas de dermatosis, las infecciones tienen un lugar especial. La onicomycosis ocurrió en el 38% de los casos. Tomando en cuenta que en México la onicomycosis afecta al 15% de los adolescentes, 30% de los adultos y a más del 50% de la población mayor de 60 años (23, 24), no consideramos una

frecuencia diferente a pesar de la edad promedio de nuestros pacientes (54 años) y de recibir tratamiento con efecto inmunodepresor.

Las virosis ocurrieron en 11% de los casos y fueron principalmente herpes zoster y herpes simple (con cuatro casos cada uno). Probablemente el tratamiento para control de la EII sea un factor de riesgo de severidad y recidiva.

La frecuencia de tumores benignos fue del 17% y correspondieron a queratosis seborreica, fibromas blandos y lipomas. En otra serie la frecuencia de queratosis seborreica fue de 52% principalmente en adultos mayores (27).

En un paciente con EC en tratamiento con adalimumab, se realizó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin (Caso clínico 4). El riesgo de desarrollo de linfomas asociado a la terapia con antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), ha sido estimado en pacientes con artritis reumatoide (AR), estos pacientes son considerados una población de alto riesgo de desarrollar neoplasias, probablemente por el uso de fármacos inmunosupresores empleados para el control de su enfermedad. El uso de terapias anti-TNF α en esta población, incrementa el riesgo de linfoma (RR 0.82 a 2.11) comparado con la población general, sin embargo este riesgo es similar al observado con otros esquemas terapéuticos que no incluyen fármacos anti-TNF α .

Sin embargo, es recomendable en pacientes con AR así como en otros padecimientos en donde se emplean esquemas terapéuticos similares (como la EII) tener en cuenta la posibilidad de desarrollo de neoplasia maligna, especialmente linfoma (28, 29, 30).

CASOS CLINICOS:

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 73 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Crohn de un año de evolución, en tratamiento con prednisona. Fue enviada a valoración a dermatología por presentar dermatosis localizada a cara anterior de piernas en forma bilateral y simétrica constituida por placas extensas integradas por eritema intenso, infiltración y numerosas pústulas en su interior. Tres semanas después presentó diseminación de las lesiones cutáneas a tronco y extremidades superiores.

Se realizó biopsia de piel la cual reportó, dermatosis neutrofílica, pústulas, y cambios de tipo psoriasiforme.

Se propuso el diagnóstico de síndrome de Sweet y su servicio tratante modificó su tratamiento incrementando la dosis de prednisona y agregando azatioprina, su dermatosis presentó remisión completa.



Figura 1. Placa eritematosa, infiltrada de bordes mal definidos localizada en tercio medio de pierna derecha.

Caso 2

Paciente femenino de 56 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Crohn de 8 años de evolución, en tratamiento con mesalazina por vía oral. Hace ocho meses fue modificado su esquema terapéutico con adalimumab y prednisona por presentar brucelosis, en tratamiento actual con trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina y fenazopiridina por parte del servicio de infectología. La paciente se encuentra con regular control de su EII con cuadros diarreicos frecuentes.

Fue enviada a valoración a nuestro servicio por presentar dermatosis localizada a cara anterior de ambas piernas, de aproximadamente 8 meses de evolución. A la exploración física presentó dos nódulos con eritema y dolor a la palpación.

Se realizaron los siguientes estudios:

Biopsia de piel con reporte de paniculitis septal sin vasculitis compatible con eritema nodoso.

Tele-radiografía de tórax sin alteraciones y búsqueda de BAAR en orina negativo.

Se concluyó eritema nodoso, probablemente secundario a actividad de la EII, brucelosis y/o uso de antimicrobianos sistémicos.

La paciente se encuentra en estudio para descartar otras causas como tuberculosis.

Se indicó paracetamol y reposo.



Figura 2. Nódulo eritematoso localizado en cara anterior de pierna izquierda



Figura 3. Misma paciente con nódulo eritematoso de aproximadamente 2 cm de diámetro.

Caso 3

Paciente masculino de 43 años de edad, quien presenta úlceras en tercio distal de ambas piernas de 10 años de evolución, sin mejoría a pesar de diversos esquemas de antimicrobianos por vía sistémica e ingesta crónica de pentoxifilina.

Desde hace un año presenta evacuaciones diarreicas en numero de 6 a 7 al día, en ocasiones con tinte hemático.

Sus estudios incluyeron:

Biometría hemática con Hb 10.8mg/dl, Hto. 34 %, VCM 79 fL, HCM 24 pg, leucocitos 10000 μ L. QS, ES, PFH, Factor reumatoide, Anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina, C-ANCA, P-ANCA, IgG, IgM, IgA y serología para hepatitis B y C negativos y/o en límites normales.

Biopsia de piel: vasculopatía livedoide.

Colonoscopia compatible con enfermedad inflamatoria intestinal probable Enfermedad de Crohn.

Fue valorado por angiología descartando insuficiencia venosa periférica; hematología por anemia ferropénica quien además descartó síndrome de hipercoagulabilidad grave; y gastroenterología indicando tratamiento con mesalazina y azatioprina.

La evolución de las úlceras fue hacia la reepitelización con cierre total posterior al tratamiento para EII.

La vasculopatía livedoide y el estado de hipercoagulabilidad a nivel de micro y macrovasculatura son alteraciones frecuentes que pueden presentarse en la EII y podrían explicar esta asociación.



Figura 4 y 5: Úlcera de pierna al momento de la valoración y 7 meses después del tratamiento para la EC con mesalazina y azatioprina.

Caso 4

Paciente masculino de 19 años de edad con diagnóstico de Enfermedad de Crohn desde agosto de 2010, en tratamiento con adalimumab 40mg vía subcutánea cada 14 días, previamente había recibido tratamiento con prednisona y azatioprina durante 3 meses.

Fue enviado a valoración a nuestro servicio por dermatosis de 3 semanas de evolución localizada a cara posterior de muslo izquierdo caracterizada por una neoformación de aspecto nodular con eritema intenso, aumento de temperatura local y dolor. El paciente negó mal estado general y fiebre. Fue tratado con ciprofloxacina por vía oral durante diez días sin mejoría clínica, presentó incremento en el tamaño de la lesión y formación de una costra necrótica.

Estudios realizados:

Ultrasonido de alta resolución reportó aumento de volumen de tejidos blandos sin colección líquida en su interior.

Biopsia de piel con infiltrado inflamatorio intenso a nivel de dermis y tejido celular subcutáneo, con gran cantidad de linfocitos atípicos y zonas de necrosis con predilección de vasos sanguíneos. Compatible con linfoma no Hodgkin de células grandes tipo angiocéntrico.

El paciente fue enviado al hospital de oncología para valoración y tratamiento especializado.



Figura 6 y 7: Neoformación de aspecto nodular con eritema intenso y aumento de temperatura. Un mes después con aumento de tamaño y costra necrótica.

XI. CONCLUSIONES

Dentro de las manifestaciones extraintestinales de la EII la afección a piel es frecuente. En nuestro estudio la mayor parte de los pacientes con EII la presentaron.

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones cutáneas específicas y reactivas pueden estar presentes en los primeros estadios de la enfermedad o incluso presentarse previo al diagnóstico de la misma, por lo que es necesario saberlas identificar ya que de esta manera podemos apoyar a otros especialistas a lograr el diagnóstico y manejo oportuno de la EII.

La mayoría de las dermatosis encontradas en este estudio fueron reactivas y con mayor frecuencia en pacientes con Enfermedad de Crohn.

Las dermatosis infecciosas ocurrieron cuando los pacientes ya contaban con el diagnóstico de EII y se encontraban en tratamiento.

Los tratamientos utilizados en la EII fue mesalazina (en todos los pacientes con CU) sola y en algunos casos asociada a medicamentos con efecto inmunosupresor (azatioprina, prednisona y anti-TNF α).

Debido a la variedad de medicamentos utilizados para la EII es importante tener presente las manifestaciones cutáneas secundarias al empleo de los mismos.

Si bien la mayoría de las dermatosis secundarias a tratamiento fueron no graves como dermatitis acneiforme y erupción maculo-papular, un paciente desarrollo linfoma no Hodgkin de células grandes tipo angiocéntrico. En este caso la participación del dermatólogo fue de suma importancia ya que dadas las características clínicas, la evolución del cuadro, el antecedente de uso de un agente biológico y la biopsia de piel se logró el diagnóstico de certeza y de esta manera el paciente recibió tratamiento.

Finalmente podemos decir que el estudio interdisciplinario es esencial en los pacientes con EII para lograr un tratamiento oportuno, preciso y adecuado a fin de mejorar su calidad de vida.

XII. ANEXOS

ANEXO 1
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS
*PREVALENCIA DE DERMATOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL*

Fecha _____

1.- Identificación:

Nombre _____

NSS _____

Edad _____

Género _____

Ocupación _____

Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____

2.- Antecedentes:

Generales, enfermedades asociadas:

Ninguna () Diabetes mellitus () Hipertensión arterial () Obesidad ()

Hiperlipidemia () Otras _____

Tiempo de evolución: _____

3.-Tipo de Enfermedad inflamatoria intestinal:

Colitis Ulcerosa () Enfermedad de Crohn ()

Tiempo de evolución: _____

4. Tratamiento recibido:

Agentes inmunosupresores () Cual: _____

Agentes biológicos () Cual: _____

Tiempo de administración: _____

5. Manifestaciones cutáneas:

Antes, durante la evolución o actualmente: Si () No ()

Especificar de qué tipo:

Elaboró: _____

(ANEXO 2)

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Fecha: _____

Mediante esta carta autorizo mi participación en el estudio de investigación denominado PREVALENCIA DE DERMATOSIS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. El cual tiene por objetivo detectar la presencia de lesiones cutáneas relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal a manera de lograr una detección oportuna de las mismas y brindar un tratamiento encaminado a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Mi participación en el estudio es voluntaria y tengo la opción de no participar, sin que esto represente pérdida de mis derechos como paciente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se me ha explicado que mi participación consiste en responder las preguntas de un cuestionario sobre mis datos y antecedentes personales, datos relacionados con la enfermedad gastrointestinal, tiempo de evolución y tratamientos que he recibido. Así mismo se me harán preguntas en relación a si he presentado lesiones cutáneas, de qué tipo han sido éstas y se llevara a cabo una exploración física de la piel a cargo de un medico especialista en dermatología.

Mi participación no incluye recibir algún tipo de tratamiento diferente a lo que tengo prescrito por mi médico tratante en el Instituto, ni tengo ningún riesgo adicional y el estudio concluirá en una sola entrevista.

Los investigadores se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda relacionada con la investigación.

Además me han dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Por lo anterior acepto mi participación libre, voluntaria e informada en la presente investigación, lo cual signo con mi firma.

Participante: _____

Investigadores:

Dr. Aarón Vázquez Hernández MBD _____

Dra. Adriana Sámano Peñaloza R5D _____

Testigo: _____

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Beltrán B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *W J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2702-2707.
2. Medina R, Rodríguez U. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(1): 11-15.
3. Calvo H, Hinojosa del Val J. Enfermedad Inflamatoria del Tubo digestivo. *Medicine* 2008; 10(5):275-83.
4. Castillo D, Rosas J, Serrano A. Enfermedad Inflamatoria intestinal. *Rev Esp Quirurg* 2010; 10(2): 10-19.
5. Koltun WA. Inflammatory Bowel Disease: Diagnosis and Evaluation, capítulo 39; Wolff Bruce G, Fleshman James W., Beck David E., Pemberton John H., Wexner Steven D., *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Springer 2007; pp 543-583.
6. Furusho Y, Kazuo J. Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Aspectos básicos y clínicos, editorial Alfil, Enero 2010; pp 300-315.
7. Herron MD, Zone JJ. Alteraciones cutáneas asociadas a anomalías gastrointestinales. En *Signos cutáneos de las enfermedades sistémicas*. Callen J, Jorizzo JL, Bologna JL, Piette WW, Zone JJ [Eds]. Elsevier Saunders, 4ª Edición, Barcelona, España 2011, pp 225-236
8. Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, et al. Inflammatory bowel diseases: An immunological approach. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 367-375.
9. Huang B, Chandra S, Quan D, et al. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology* 2012; 3(13): 1-13.
10. Zaballos D, Martín A, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med General* 2002; 42:188-197.
11. Repiso A, Alcántara M, Muñoz C, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp de enf digest* 2006; 98(7): 510-517.

12. Wolff K, et al. Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General, editorial Panamericana, 7ª edición, 2009; tomo 1 pp 289-302.
13. Nooshin K, Kockentiet R, Treviño J, et al. Metastatic Crohn Disease: A Case Report and Review of Granulomatous Disorders of the Skin. Pathology Case Reviews 2011; 16(1): 200-230.
14. Ho SA, Tan WP, Wong S, et al. Scrotal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. Singapore Med J 2009; 50(12): 397-400.
15. Fantobal A, Amaro P, et al. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. Gastr Latinoam 2005; 16(1): 39-57.
16. Neesse N, et al. Simultaneous onset of Ulcerative Colitis and Disseminated Pyoderma Gangrenosum. Case Rep. Gastroenterol 2007; 1:110-115.
17. Grucela A, et al; Current Surgical Management of Ulcerative Colitis; Mount Sinai Journal of Medicine 2009; 76: 606-612.
18. Metcalf A, MD. Elective and Emergent Operative Management of Ulcerative Colitis; Surg Clin N Am 2007; 87: 633-641.
19. Nikolaus S, Schreiber S. Reviews in basic and clinical gastroenterology, Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease; Gastroenterology 2007; 133: 1670-1689.
20. 1670-1689.
21. Travis S, Mortensen N. Ulcerative Colitis, capítulo 31, Givel Jean-Claude, Mortensen Neil James, Roche Bruno. Anorectal and Colonic Diseases. Springer, Third Edition 2010; 513-532.
22. Akbulut S, Ozaslan E, Topal F. Ulcerative colitis presenting as leucocytoclastic vasculitis of skin. W J Gastroenterol 2008; 14(15): 2448-2450.
23. Massud A, Duerksen D. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: A case report and review of the literature. W J Gastroenterol 2008; 22(3): 296-298.
24. Arenas R. Dermatofitosis en México. Rev Iberoam Micol 2002; 19:63-67.

25. Manzano P, Méndez-Tovar LJ, Arenas R, Hernández F, et al. Levaduras causantes de onicomicosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. *Rev Iberoam Micol* 2011; 28(1):32-35.
26. Alonso L, Paregón R. Herpes zoster. *Dermatol Rev Mex* 2011; 55(1): 24-39.
27. Corona E, Conde C, Barrón B. Virus del herpes simple tipo 1: un posible agente de transmisión sexual. *Gac Med Mex* 2010; 146(2): 98-102.
28. Fragoso S, Medina A, Gutiérrez RM, Navarrete G, Alcalá D. Tumores cutáneos benignos: correlación clínico- patológica en el servicio de dermatooncología del Centro Dermatológico Pascua. *Dermatol Rev Mex* 2006; 50:9-19.
29. Ziakas S, Giannouli AG, Voulgarelis M. Lymphoma development in a patient receiving anti-TNF therapy. *Haematol* 2007; 88(8):108-109.
30. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risk and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5):648-53.
31. Burmester G, Panaccione R, Gordon K, McIlraith M. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2012: 1-8.