

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**“MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL DEL 2013 AL 2018”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. RAÚL ORTEGA PÉREZ

Tutor:

Dr. Alfonso Guías Herrero

Asesores:

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Dra. Judith Domínguez Cherit

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2019



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.

ÍNDICE

PORTADA.....	1
ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES.....	6
JUSTIFICACION.....	12
OBJETIVOS.....	13
MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26
TABLAS.....	29

RESUMEN

Título: MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DEL 2013 AL 2018

Introducción:

Objetivo:

Identificar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica).

Métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se revisaron todos los expedientes con registro institucional con diagnósticos de enfermedad de Crohn o CUCI en los últimos 5 años, siendo del 01/01/2013 al 01/11/2018. Se documentaron los diagnósticos dermatológicos relacionados con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, así como el grado de actividad de enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI).

Resultados:

Durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018 se encontraron 335 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 82.4% (n = 276) correspondieron a casos de CUCI y 17.6% (n = 59) a enfermedad de Crohn.

Del total de pacientes, solo seis (1.8%) han presentado manifestaciones cutáneas bien documentadas en el expediente clínico al momento del presente estudio. La mitad de las manifestaciones cutáneas fueron reactivas, una tercera parte específicas y solo una asociada, mientras que ninguna fue inducida por el tratamiento. Las manifestaciones cutáneas reactivas correspondieron a pioderma gangrenoso, la asociada a eritema nodoso, mientras que de las específicas una fue fístula y la otra fue absceso.

La incidencia de manifestaciones cutáneas sí fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad activa versus inactiva (6.91 versus 0 casos/1,000 personas-año, $p = 0.0021$)

Conclusiones

Es un estudio descriptivo de la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), que permite determinar el grado de actividad de estas patologías gastrointestinales con la presencia de dermatosis relacionadas a las mismas.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un espectro de patologías que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Se ha reportado alta incidencia de EII, siendo de 10.7/100,000 habitantes para EC y de 12.2/100,000 habitantes para CUCI, con mayor tendencia en hombres. La edad pico de aparición es de 15 y 30 años de edad. [1]

Aún no se ha descubierto una etiología específica de la EII. Se considera una compleja interacción entre variables genéticas, inmunológicas y ambientales. [1]

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria que presenta múltiples recaídas principalmente a nivel gastrointestinal, con predominio en íleon terminal (30%), colon (20%) o intestino delgado (45%). [2] La enfermedad activa se presenta con diarrea crónica, dolor abdominal y pérdida de peso, malestar general, anorexia, fiebre y, en menor cantidad que CUCI, con evacuaciones sanguinolentas. [1] Típicamente se observa como enfermedad en parches, con hallazgos histopatológicos como inflamación crónica discontinua con irregularidades focales en criptas y granulomas. [1, 2]

El CUCI se define como una condición inflamatoria crónica en colon y recto. La extensión puede dividirse en proctitis, colitis izquierda o pancolitis. El cuadro clínico característico consiste en diarrea sanguinolenta, hematoquezia, urgencia y tenesmo rectal, incontinencia fecal, malestar general o fiebre. [1] Los hallazgos histopatológicos consisten en zonas de inflamación continua, limitada a mucosa, con atrofia y disminución de la densidad de las criptas, así como infiltrado inflamatorio con predominio en recto y daño epitelial superficial con depleción de mucina y metaplasia de las células de Paneth. [1, 2]

A pesar de que clásicamente la EII se manifiesta en tracto gastrointestinal, también pueden desarrollarse manifestaciones extraintestinales (hasta 50% de casos), tales como presentaciones cutáneas, síndrome de malabsorción con

deficiencias nutricionales, osteoporosis, neuropatía periférica, nefrolitiasis y litiasis biliar. **[1]** Esta presentación clínica de la enfermedad puede preceder u ocurrir al mismo tiempo que la actividad de la EII, contribuyendo a la morbilidad y limitación de funcionalidad de los pacientes. **[3]**

Marco teórico

Las manifestaciones cutáneas en EII se pueden dividir en cuatro variedades de acuerdo con su asociación fisiopatológica: específicas, reactivas, asociadas, e inducidas por tratamiento. [1]

Las variedades específicas muestran las mismas características histopatológicas que la enfermedad gastrointestinal, tales como inflamación granulomatosa. Podemos mencionar a las manifestaciones mucocutáneas contiguas y a la enfermedad de Crohn metastásica. Las manifestaciones contiguas ocurren en continuidad con el intestino y suelen presentarse en regiones perianal, orofacial o periestomal. Incluyen abscesos, fístulas, fisuras y úlceras. [1] La enfermedad metastásica consiste en lesiones inflamatorias de las mismas características histológicas que la EC, aunque en localizaciones diferentes a la afección gastrointestinal. Clínicamente se manifiesta como placas violáceas y eritematosas, nódulos y ulceraciones con inflamación primaria granulomatosa y epiteloide con predominio en extremidades y zonas intertriginosas. Es una de las manifestaciones menos usuales. [2]

Las manifestaciones reactivas presentan inflamación mediada por neutrófilos, como en el caso del pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet. [4] El pioderma gangrenoso es una manifestación cutánea grave y debilitante, con fenómeno de patergia. Es más frecuente en CUCl que en Crohn, con predominio en mujeres, raza negra y pacientes con historia familiar de EII. Se presentan como lesiones únicas o múltiples, como pápulas o pústulas eritematosas y dolorosas, que progresan a úlceras cavitadas con material purulento pero estéril, con diámetros desde 2 hasta 20cm. Con predisposición en piernas y periestomales. La biopsia cutánea demostrará infiltrados dérmicos neutrofílicos con zonas centrales de inflamación y necrosis con un leve infiltrado linfocítico perivascular. Como diagnóstico diferencial podemos mencionar infecciones cutáneas, neoplasias, vasculitis necrotizante y necrobiosis lipóidica. [1]

El síndrome de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda, es una enfermedad rara que predomina en mujeres y niños. Su clínica comprende exantema o nódulos papuloescamosos dolorosos, con topografía característica en brazos, piernas, manos o cara. Se puede acompañar de artritis, fiebre o síntomas oculares. [1] La patogénesis involucra una reacción de hipersensibilidad a antígenos sistémicos que resultan en respuesta inmune mediada por citocinas. Sus diagnósticos diferenciales comprenden neoplasias sólidas o hematológicas, fármacos, infecciones, embarazo u otras enfermedades sistémicas tales como lupus eritematoso generalizado (LEG) o artritis reumatoide (AR). [1]

La pioestomatitis vegetans es una enfermedad de la mucosa poco descrita. Se caracteriza por edema de mucosa oral cubierta por pústulas grises o amarillentas, friables, que pueden desarrollar ulceraciones hemorrágicas con características vegetativas. Usualmente lengua y piso de la boca están respetadas. Son lesiones dolorosas. En menor cantidad de casos puede afectar mucosa nasal, periocular o vaginal. Histopatológicamente se caracterizan por acantosis epitelial y ulceraciones superficiales con microabscesos intra o subepiteliales. Suele desarrollarse concomitante con actividad de EII. [5]

Las reacciones asociadas a la piel incluyen al eritema nodoso y lesiones mucocutáneas. El eritema nodoso es la manifestación cutánea más reportada en EII. Tiene mayor prevalencia en EC que en CUCI, con predilección por mujeres. Consiste en paniculitis sin vasculitis. [2] Se manifiesta como nódulos subcutáneos, de 1-5cm de diámetro, simétricos, elevados, dolorosos, eritematosos o violáceos, con localización en superficies extensoras, principalmente en región tibial anterior. Se relaciona con exacerbaciones de EC. Los diferenciales comprenden enfermedad de Crohn metastásica, infecciones (Streptococcus, Yersinia pseudotuberculosis o enterocolítica), sífilis secundaria u otros procesos autoinmunes, como enfermedad de Behcet o sarcoidosis. [1]

Las lesiones orales son frecuentes. Se manifiestan como periodontitis, estomatitis aftosa y piostomatitis vegetans. Son más frecuentes en EC que en CUCI. Se deben excluir infecciones por virus herpes simple o VIH. Los diferenciales incluyen infecciones virales, vasculitis, neutropenia (en contexto de quimioterapia) y deficiencias nutricionales. [1]

Ahora bien, la hidradenitis supurativa es otra manifestación cutánea observada en EII, siendo este factor de riesgo para desarrollo de hasta nueve veces en comparación con la población general. Los factores de riesgo asociados son género femenino, obesidad y tabaquismo. Su patogenia se compone de predisposición genética combinada con niveles elevados de IL-1B, TNF-a e IL-17, así como factores hormonales. Se origina de oclusión folicular y comienza con comedones en región axilar, inguinal o interna de los muslos, con progresión a nódulos dolorosos, inflamatorios y posteriormente abscesos con cicatrización residual desfigurante. Histopatológicamente se observa hiperplasia epidermoide psoriasiforme y tapones de queratina. [6, 7]

Las manifestaciones cutáneas inducidas por tratamiento son reacciones adversas inmunes causadas por el tratamiento de la EII. Pueden ocurrir con cualquier tipo de tratamiento anti-TNF, sin relacionarse con actividad por EII. Se manifiestan como inflamación paradójica, con afección cutánea, articular (artritis), hepática o sistémica (lupus o vasculitis), así como enfermedad desmielinizante, anemia aplásica, e insuficiencia cardíaca congestiva. [8] La prevalencia de estos cuadros abarca del 5 al 10%, de acuerdo con la serie estudiada. Estas reacciones cutáneas contribuyen a suspensión del fármaco por el paciente hasta en 35% de los casos. [9] Se han considerado múltiples factores responsables por la inmunogenicidad de los agentes anti-TNF. Entre estos podemos mencionar el grado de sensibilización al agente, el contenido de los adyuvantes, la respuesta inmune mediada por IgE con reacciones tempranas o tardías, así como alteración en la producción de TNF. [8]

Se pueden observar como reacciones alérgicas idiosincráticas, mientras que en ciertos casos pueden ser consecuencia de la inmunosupresión (infecciones, neoplasias) o alteración de las vías de la inflamación por desequilibrio en el metabolismo de las citocinas (ej. Psoriasis). Entre los factores de riesgo descritos se encuentran sexo femenino, hábito tabáquico y uso de altas dosis de infliximab (10 mg/kg). [9]

Los criterios diagnósticos propuestos incluyen el inicio de la dermatosis posterior al inicio del fármaco con resolución ante la suspensión del mismo. Se describen dos variedades: eccematiformes y psoriasiformes. Las primeras se manifiestan como xerosis con placas pruriginosas mal delimitadas con vesículas escamosos o eritematosas; las lesiones psoriasiformes afectan piel cabelluda y zonas de flexión (en comparación con zonas de extensión en psoriasis). [1]

Las lesiones psoriasiformes tienen una incidencia del 1.6-8.8% de casos (números similares a los casos observados en artritis reumatoide). Tienen mayor prevalencia de EC que en CUCI (90-96% vs 4-10%). Los factores de riesgo asociados son hábito tabáquico, IMC elevado, historia familiar de EII. [10, 11]

Otras manifestaciones importantes son las neoplasias cutáneas. Se pueden dividir en tres categorías principales, siendo mencionados en orden de incidencia el cáncer basocelular (CBC), cáncer espinocelular (CEC) y melanoma. Los factores de riesgo generales son una alta exposición a luz solar, fototipo cutáneo tipos 1 y 2 (sensibles a la luz solar, quemaduras de fácil aparición, bronceado mínimo o ausente), historia familiar positiva, género masculino y edad avanzada. El uso prolongado de tiopurinas (más de 1 año) incrementa el riesgo de cáncer no melanoma (CBC y CEC), especialmente al usarse en conjunto con antagonistas de TNF. [12]

El CBC se presenta como pápulas o nódulos aperlados, que pueden progresar a úlceras centrales con bordes elevados, persistentes, con dificultad para

la resolución y con sangrado fácil. En cambio, el CEC se puede manifestar como parches con descamación superficial, de consistencia dura, ásperos al tacto y con sangrado fácil. El uso de anti-TNF conlleva una incidencia reportada de melanoma de 27.5 casos /100,000 personas-año (IC 95%, 19.9-37.0), siendo riesgo incrementado del 37% (RR 1.37, IC 95% 1.17-2.75). Los signos clásicos de melanoma incluyen nevos asimétricos con bordes irregulares, hipercromáticos de coloración heterogénea. [5, 12, 13]

Planteamiento del problema

La prevalencia e incidencia de EII varía de acuerdo con múltiples factores, incluyendo etnia y localización geográfica. La prevalencia en población general puede considerarse en 100 casos/100,000 personas con incidencia mundial de 10,000 casos/año. En un estudio realizado por Yamamoto-Furusho se determinó la epidemiología clínica de CUCI en un período de 20 años (1987-2006). En este tiempo se diagnosticaron 848 casos de CUCI, confirmados por endoscopia e histología, siendo una media de casos anuales de 28.8 de 1987-1996 y 76.1 casos de 1997-2006 ($p < 0.00008$). [14] En cambio, la enfermedad de Crohn tiene una estimada de 5 a 15 casos / 100,000 habitantes y una prevalencia de 140 a 200 por 100,000 habitantes. [15]

Con respecto a las manifestaciones dermatológicas en EII, la epidemiología clínica en México es aún más escasa. La prevalencia es difícil de calcular debido a la dificultad diagnóstica de las mismas. Se ha estimado una prevalencia de 40% en pacientes de 20 a 40 años de edad. [15]

Entonces, es necesario un nuevo estudio descriptivo que permita determinar la epidemiología clínica de las manifestaciones dermatológicas en enfermedad inflamatoria intestinal en México para favorecer un diagnóstico oportuno de estas patologías y su oportuno tratamiento en tiempo y forma.

Justificación

Es importante el seguimiento y vigilancia dermatológica en este grupo de pacientes por la gran cantidad de manifestaciones cutáneas que pueden observarse.

En un estudio realizado por Anderson et al, [16] se registraron 2,127 sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales solamente el 2.6% recibieron una valoración integral por dermatólogo. Las causas de consulta más frecuentes fueron dermatitis por contacto, aunque múltiples pacientes contaban con factores de riesgo para neoplasias cutáneas, tales como antecedentes familiares, tabaquismo y exposición prolongada a luz solar sin fotoprotección. Lo que se demostró es que menos de 1 por cada 10 pacientes con EII reciben cuidados dermatológicos que pudieran prevenir el desarrollo de neoplasias cutáneas, por lo que se recomienda un énfasis en educación prevención y escrutinio a esta población en específico.

Además, la rápida identificación de estos padecimientos permite un tratamiento oportuno y prevención de complicaciones pertinentes. Esto es de relevancia por el manejo de muchas manifestaciones cutáneas, que incluyen corticoesteroides e incluso inmunomoduladores en casos refractarios al mismo. [17, 18]

Objetivos

Objetivo principal.

Identificar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica).

Objetivos Específicos.

-Identificar las manifestaciones dermatológicas en enfermedad inflamatoria intestinal de acuerdo con edad, sexo y comorbilidades.

-Caracterizar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y agruparlas de acuerdo con su asociación fisiopatológica (específicas, reactivas, asociadas, e inducidas por tratamiento).

-Caracterizar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con actividad clínica y/o histopatológica en enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI o enfermedad de Crohn).

Hipótesis

La prevalencia de manifestaciones dermatológicas relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica) es similar a la prevalencia reportada a nivel internacional.

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo.

Materiales y métodos

Se revisaron todos los expedientes con registro institucional con diagnósticos de enfermedad de Crohn o CUCI en los últimos 5 años, siendo del 01/01/2013 al 01/11/2018. Se documentaron los diagnósticos dermatológicos reportados en el expediente físico o electrónico, así como el grado de actividad de CUCI o EC.

Población elegible del estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnósticos de enfermedad de Crohn o CUCI.

Criterios de inclusión

- Sujetos hombres o mujeres con mayoría de edad cumplida al momento del inicio del estudio (definida como edad igual o mayor a 18 años de edad).
- Diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa crónica inespecífica) al momento del inicio del protocolo de estudio.

Criterios de exclusión

- Sujetos de estudio con expediente institucional físico o electrónico perdidos o inactivos.
- Ausencia de diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa crónica inespecífica) al momento del inicio del protocolo de estudio

Criterios de eliminación

Información incompleta a capturar o no documentada en expediente institucional.

Definición de variables

VARIABLES INDEPENDIENTES.

-Enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal es un conjunto de trastornos gastrointestinales idiopáticos con episodios de remisión y exacerbación. Comprende la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI).

-Colitis ulcerativa crónica inespecífica.

El CUCI se define como una condición inflamatoria crónica en colon y recto. La extensión puede dividirse en proctitis, colitis izquierda o pancolitis. El cuadro clínico característico consiste en diarrea sanguinolenta, hematoquezia, urgencia y tenesmo rectal, incontinencia fecal, malestar general o fiebre. [19]

La clasificación de Montreal se usa para definir la distribución anatómica de la enfermedad:

-E1. Proctitis. Consiste en extensión proximal de inflamación distal a la unión rectosigmoidea.

-E2. Colitis izquierda. Su afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica.

-E3. Colitis extendida. Su afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye pancolitis.

-Enfermedad activa: agrupada en 4 categorías de acuerdo con criterios de Truelove-Witts (escala modificada): inactiva o remisión, leve, moderada, y grave.

-Remisión: completa resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.

-Respuesta: mejoría clínica y endoscópica, definida como disminución del 30% o más en la disminución del sangrado rectal y subpuntajes endoscópicos.

-Recaída: exacerbación de síntomas de un paciente con CUCI establecida que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después de tratamiento médico.

Tipo de variable: cualitativa.

-Enfermedad de Crohn.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria que presenta múltiples recaídas principalmente a nivel gastrointestinal, con predominio en íleon terminal (30%), colon (20%) o intestino delgado junto con colon (45%). La enfermedad activa se presenta con diarrea crónica, dolor abdominal y pérdida de peso, malestar general, anorexia, fiebre y, en menor cantidad que CUCI, con evacuaciones sanguinolentas. **[19]**

-Índice de actividad de enfermedad de Crohn (IAEC): leve (150-220 puntos), moderada (220-450 puntos) o grave (>450 puntos).

-Remisión: IAEC < 150 puntos.

-Recaída: exacerbación de síntomas en un paciente con EC que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después del tratamiento médico; un incremento de 70 puntos en el IAEC.

Tipo de variable: cualitativa.

VARIABLES DEPENDIENTES

Las manifestaciones cutáneas en EII se pueden dividir en cuatro variedades de acuerdo con su asociación fisiopatológica: específicas, reactivas, asociadas, e inducidas por tratamiento. Los diagnósticos se recopilarán del expediente físico y/o electrónico de acuerdo con la valoración por el servicio de Dermatología.

-Manifestaciones específicas: manifestaciones cutáneas contiguas (abscesos, fístulas, fisuras, úlceras) y enfermedad de Crohn metastática.

-Manifestaciones reactivas: pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, pioestomatitis vegetans.

-Manifestaciones asociadas: eritema nodoso, lesiones mucocutáneas (periodontitis, estomatitis aftosa), hidradenitis supurativa.

-Manifestaciones inducidas por tratamiento: lesiones eccematiformes o psoriasiformes, o neoplasias cutáneas (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma). El diagnóstico de neoplasia debe ser relacionado con el uso de fármacos anti-TNF, cuya asociación tiene que ser establecida por escrito en el expediente físico o electrónico.

-Tipo de variable: cualitativa.

-Escala Montreal. [20]

-E1. Proctitis. Consiste en extensión proximal de inflamación distal a la unión rectosigmoidea.

-E2. Colitis izquierda. Su afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica.

-E3. Colitis extendida. Su afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye pancolitis.

De acuerdo con un estudio realizado por Spekhorst et al [21] se determinó una asociación interobservador para el diagnóstico con $K=0.96$, $K=0.92$ para enfermedad perianal, $K=0.82$ para localización de la enfermedad.

-Escala de gravedad de CUCI de Truelove-Witts modificado.

La clasificación original fue descrita en 1955 por Truelove y Witts. Hasta el momento es el estándar de oro para la rápida identificación de pacientes con requerimiento de hospitalización inmediata (siendo necesaria en exacerbaciones graves) y modificación del tratamiento. Cuenta con sensibilidad del 86% y especificidad del 76% para remisión clínica referida por el paciente. [22, 23]

	Leve	Moderada	Grave
Evacuaciones diarias	Menos de 4	4-6	Más de 6 con respuesta inflamatoria sistémica
Sangre en evacuaciones	Menos de 4	4-6	Más de 6
Frecuencia cardíaca	<90 lpm	≤90 lpm	>90 lpm
Temperatura	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Hemoglobina (gr/dl)	>11.5	≥10.5	<10.5
Velocidad de sedimentación globular (VSG) mm/hr	<20	≤30	>30
Proteína C reactiva (PCR) mg/dl	Normal	≤30	>30

-Índice de actividad de enfermedad de Crohn (IAEC).

Es un índice usado en estudios clínicos, diseñado para medir la eficacia de la terapia médica, seguimiento clínico y evaluación de la gravedad de la enfermedad. Se elaboró en 1975 a partir de 18 variables predictoras, el cual se simplificó a solamente 8 variables, contando con múltiples calculadoras en línea.

Para calcular el IAEC la escala es multiplicada por el factor de corrección de cada variable, y posteriormente son sumadas. El grado de actividad se clasifica de acuerdo con el siguiente puntaje: leve (150-220 puntos), moderada (220-450 puntos) o grave (>450 puntos).

Número de variable	Descripción de la variable	Factor de corrección
1	No. Evacuaciones disminuidas de consistencia (cuantificadas durante 7 días)	X2
2	Dolor abdominal, suma de 7 días seguidos: 0-ausente, 1-leve, 2-moderado, 3-grave	X5
3	Estado general: 0-generalmente bien, 1-moderadamente bien, 2-mal, 3- muy mal, 4-terrible	X7
4	Número de complicaciones	X20
5	Uso de fármacos antidiarreicos: 0-no, 1-si	X30
6	Masa abdominal: 0-negado, 2-dudoso, 5-definitivo	X10
7	Hematocrito: hombres 47%, mujeres 42%	X6
8	Peso corporal (1-peso/peso estándar)x100	X1

Análisis estadístico

Una vez recabada la información se procedió a realizar estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron en frecuencia y porcentaje; mientras que las variables cuantitativas en mediana y rango debido a que no tuvieron distribución normal. Las características demográficas se reportaron de manera global y se compararon de acuerdo con el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI versus enfermedad de Chron).

Las variables categóricas se compararon mediante prueba exacta de Fisher cuando fueron dicotómicas y mediante prueba de chi cuadrado en caso contrario; las variables numéricas se compararon mediante prueba U de Mann-Whitney.

Se utilizó método de Kaplan-Meier para calcular la tasa de incidencia de manifestaciones cutáneas global y por subgrupos de acuerdo con las variables categóricas dicotómicas, y se compararon mediante prueba de log-rank. Se tomaron valores de p a dos colas y se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos. El análisis se realizó con el software libre R.

RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2018 se encontraron 335 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 82.4% (n = 276) correspondieron a casos de CUCI y 17.6% (n = 59) a enfermedad de Crohn.

En la tabla 1 se presenta la información demográfica de la cohorte estudiada. Los pacientes fueron predominantemente mujeres (52.5%), con una mediana de edad al diagnóstico de 38 años (rango de 2 a 82 años) y una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de 5 años (rango de 1 a 45 años). El año de diagnóstico de los pacientes incluidos estuvo entre 1974 y 2018, siendo 0.9% diagnosticados en el periodo de 1974 – 1988, 8.7% en el periodo 1989 – 2003 y 90.4% en el periodo 2004 – 2018 como se observa en la figura 1. La mediana de edad al diagnóstico fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn que en los pacientes con CUCI (mediana de edad al diagnóstico de 50 años versus 37 años, p = 0.001). No hubo diferencias significativas en el resto de las características descritas según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal de base.

El grado de actividad, distribución y estado de la enfermedad de los pacientes con CUCI se resume en la tabla 2. Al momento de revisión de los expedientes en el periodo de enero a abril de 2019, utilizando los criterios clínicos y bioquímicos de la escala Truelove-Witts, 60.9% (n = 167) se encontraban inactivos, 19.0% con actividad leve (n = 52), 14.2% (n = 39) con actividad moderada y 5.8% (n = 16) con actividad grave.

De acuerdo con su última evaluación colonoscópica, aplicando la clasificación de Montreal, 14.2% (n = 39) se encontraban en remisión, 41.2% (n = 113) tenían enfermedad limitada a recto, 44.2% (n = 121) se extendía a colon izquierdo y solo un paciente (0.4%) tenía pancolitis. De manera global, la mayoría de los pacientes (63.7%) se encontraba en remisión, una tercera parte se

encontraba activa (n = 89), 1.5% se encontraba con buena respuesta y 1.9% en recaída.

En la tabla 3 se muestra el grado de actividad de los pacientes con enfermedad de Crohn evaluados por el IAEC. La mayoría de los pacientes (57.9%) se encontraba inactivos, una tercera parte (n = 19) presentaba actividad leve, 7.0% (n = 4) actividad moderada y solo un paciente (1.8%) actividad grave.

En la figura 2 se desglosa el nivel de actividad de la cohorte completa evaluada mediante criterios clínicos; mediante la escala de Truelove-Witts para los casos de CUCI y mediante el IAEC para los pacientes con enfermedad de Crohn. La mayoría de los casos se encontró en estado inactivo o de remisión de los síntomas.

Del total de pacientes, solo seis (1.8%) han presentado manifestaciones cutáneas bien documentadas en el expediente clínico al momento del presente estudio. La mitad de las manifestaciones cutáneas fueron reactivas, una tercera parte específicas y solo una asociada, mientras que ninguna fue inducida por el tratamiento (figura 3). Las manifestaciones cutáneas reactivas correspondieron a pioderma gangrenoso, la asociada a eritema nodoso, mientras que de las específicas una fue fístula y la otra fue absceso (figura 4).

En las tablas 4 y 5 se describen las características clínicas de los seis pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas. El 66.7% de los casos se presentó en hombres, y la mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad de base fue 29 años (rango de 19 a 50). La enfermedad de base predominante fue CUCI en 83.3% y la mayoría (66.7%) se encontraba con un grado leve de actividad. Una tercera parte de los casos se encontraba con tratamiento a base de solo esteroide oral, otra tercera parte con solo mesalazina oral, un paciente con mesalazina oral + esteroide oral, y uno más con mesalazina oral + mesalazina

enemas + esteroide oral que correspondió al único caso con actividad grave de su enfermedad (caso 4).

Todos los casos de pioderma gangrenoso se presentaron en pacientes con CUCI y el caso con fístula en el paciente con enfermedad de Crohn. La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad a la aparición de la manifestación cutánea fue de 5.5 años con rango de 0 a 11 años. El caso de manifestación cutánea documentada el mismo año que el diagnóstico de la enfermedad de base correspondió a un absceso (caso 6). Los casos bien documentados de manifestaciones cutáneas se encontraron entre los años 2014 y 2018, siendo diagnosticado uno en 2014, dos en 2016 y tres en 2018 (tabla 4 y figura 5).

La incidencia global de manifestaciones cutáneas fue de 2.54 casos por 1,000 personas-año. La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres (3.66 versus 1.58 casos/1,000 personas-año), mayor en CUCI que en enfermedad de Crohn (2.56 versus 2.48 casos/1,000 personas-año) y mayor en los pacientes con enfermedad leve (9.43 casos/1,000 personas-año) con respecto a los otros niveles de gravedad, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). La incidencia de manifestaciones cutáneas sí fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad activa versus inactiva (6.91 versus 0 casos/1,000 personas-año, $p = 0.0021$) como se aprecia en la tabla 6 y en la figura 6.

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo el identificar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa crónica inespecífica).

Se observó una mayor prevalencia de EII en mujeres que hombres. Sin embargo, aunque presentaron una mayor tendencia, no fue un resultado significativo. En contraste, la mediana de edad al diagnóstico fue mayor en EC en comparación con CUCI siendo estadísticamente significativa. Esto correlaciona con los reportes internacionales. [1, 5] El tiempo al diagnóstico y el período de diagnóstico no contaron con significancia estadística.

Es interesante mencionar que los casos descritos cuentan en su mayoría con diagnósticos dermatológicos de pioderma gangrenoso y eritema nodoso. Esto puede deberse a la mayor noción diagnóstica de estos padecimientos por parte de los médicos de primer contacto y menor umbral de referencia al servicio de Dermatología. Además, se documentaron en mayor cantidad en hombres que en mujeres y en actividad leve que en moderada o grave. Comúnmente esperaríamos que se observaran en casos con mayor actividad gastrointestinal, [19-23] aunque podríamos inferir que, al ser referidos a Dermatología de manera temprana, pueden recibir un manejo pronto y evitar progresión de actividad cutánea, a su vez que continúan con manejo para CUCI o EC.

Múltiples estudios han descrito una prevalencia de manifestaciones dermatológicas relacionadas a EII en rangos de 6 a 20%. [19, 23] Sin embargo, en nuestro trabajo solamente observamos 6 casos bien documentados, los cuales corresponden al 1.8% del total de casos de EII reportados del 2013 al 2018 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Una posible explicación para este conflicto puede ser subregistro de los casos. Nuestro equipo infiere que una de las posibles causas es un subdiagnóstico de las manifestaciones más comunes, pero de menor gravedad, con mayor énfasis en dermatosis de mayor morbilidad tales como abscesos, fístulas, eritema nodoso y pioderma gangrenoso.

Finalmente, de acuerdo con la gráfica de Kaplan-Meier (figura 6) podemos observar una mayor aparición de manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa vs inactiva. Esto con significancia estadística ($p=0.0021$), lo cual motiva a continuar con el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, con especial atención en manifestaciones extraintestinales.

Debido a las consecuencias médicas, socioeconómicas y funcionales de la enfermedad inflamatoria intestinal, incrementadas por las manifestaciones dermatológicas, es imperativo el progresar en el entendimiento y búsqueda dirigida de las mismas, y usar esta información en la implementación de estrategias clínicas para su abordaje.

A pesar de esto, la concientización del interrogatorio y exploración de la piel en este grupo de pacientes (CUCI y EC) no se ha extendido en médicos de primer contacto, siendo un área de oportunidad académica. A partir de esto, mencionamos la importancia de continuar con una valoración integral en estos casos.

Aún más, el diagnóstico de estas patologías es un reto de enorme importancia y dificultad, especialmente si no se cuenta con una valoración por Dermatología.

CONCLUSIONES

Como puede observarse, la frecuencia de casos dermatológicos relacionados a EII documentados en nuestra institución no corresponde con la reportada en estudios internacionales y series de casos de mayor volumen. Se sugiere deberse a subregistro de los mismos y poca referencia a un equipo de expertos.

Los autores consideran que una mayor concientización de las diversas manifestaciones dermatológicas relacionadas a EII, independientemente del grado de actividad y gravedad gastrointestinal, puede favorecer la calidad de la atención. Al reducir el tiempo de diagnóstico de EII y de dermatosis relacionadas se podría referir el paciente con Dermatología de manera oportuna y reducir el riesgo de morbilidad y pérdida de la funcionalidad, así como desarrollo de trastornos del ánimo y problemas de apego a tratamiento de manera secundaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-017-8617-4
2. Wagen JH, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous manifestations of Crohn disease. *Dermatol Clin*. 2015; 33: 417-431.
3. Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7(Suppl 1): S44-S54
4. Aschyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses. Part II. Pyoderma gangrenosum and other bowel arthritis associated neutrophilic dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. DOI: 10.106/j.jaad.2017.11.063
5. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:213-227.
6. Hindryckx P, Novak G, Costanzo A, Danese S. Disease-related and drug induced skin manifestations in inflammatory bowel disease. *Expert review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017. DOI: 10.1080/17474124.2017.1283985
7. Principi M, Cassano N, Contaldo An, Iannonne A, Lourdo G et al. Hydradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (20): 4802-4811.
8. Mocci G, marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013; 7: 769-779.
9. Andrade P, Lopes S, Gaspar R, Nunes S, Magina S, Macedo G. Anti-tumor necrosis factor- α -induced dermatological complications in a large cohort of inflammatory bowel disease patients. *Digestive diseases and sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4921-y>

10. Gravina AG et al. Crohn's disease and skin. United European Gastroenterology Journal. 2016. 2; 165-171. DOI: 10.1177/2050640615597835
11. Kim M, Hyun-Choi K, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: a population-based cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadd.2016.08.022>
12. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Crosti C, Cugno M. Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. Autoimmunity. 2014; 47(3): 146-153.
13. Singh S et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014; 12: 210-218.
14. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiología of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20 year period (1987-2006). J Clin Gastroenterol. 2009; 43: 221-224.
15. Chavez-Álvarez S, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. Gac Med Mex. 2016; 152: 622-630.
16. Anderson A, Ferris LK, Click B, Ramos-Rivers C et al. Digestive Diseases and Sciences. Low rates of dermatologic care and skin cancer screening among inflammatory bowel disease patients. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5056-x>
17. Pellicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, Alonso V, Antón R et al. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology. 2012; 25: 21-36.
18. Torres J, Buche S, Delaporte E, Colombel JF. Skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 1086-1098.
19. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer

- Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82 (1): 46-84.
20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749-753.
21. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (41): 15374-15381.
22. Ulcerative colitis: management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence. Published: 26 June 2013. Nice.org.uk/guidance/cg166
23. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Gobe Y, López-Gómez JG, Bosques Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018; 83(2):144-167.

APÉNDICE 1

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

Característica	Total	CUCI	Enfermedad de Crohn	Valor p†
N (%)	335 (100)	276 (82.4)	59 (17.6)	NA
Mujeres, n (%)	176 (52.5)	139 (51.4)	37 (62.7)	0.087
Edad al diagnóstico (años), mediana (rango)	38, (2 – 82)	37, (2 – 82)	50, (10 – 82)	0.001
Periodo de diagnóstico, n (%)				
1974 – 1988	3 (0.9)	2 (0.7)	1 (1.7)	0.666
1989 – 2003	29 (8.7)	25 (9.1)	4 (6.8)	
2004 – 2018	303 (90.4)	249 (90.2)	54 (91.5)	
Tiempo de diagnóstico (años), mediana (rango)	5, (1 – 45)	5, (1 – 45)	5, (1 – 44)	0.730

NA: no aplica. †Valor calculado mediante prueba exacta de Fisher para la variable género, mediante prueba chi cuadrada para la variable periodo de diagnóstico y mediante prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas.

Tabla 2. Gravedad de los casos con colitis ulcerativa crónica idiopática

Nivel de actividad de la enfermedad	n (%)
Clasificación clínica (Escala Truelove-Witts)	
Inactiva o remisión	167 (60.9)
Leve	52 (19.0)
Moderada	39 (14.2)
Grave	16 (5.8)
Extensión de la enfermedad (Clasificación de Montreal)	
Inactiva/remisión	39 (14.2)
Proctitis (E1)	113 (41.2)
Colitis izquierda (E2)	121 (44.2)
Colitis extendida (E3)	1 (0.4)
Estado de la enfermedad	
Activa	89 (33.0)
Remisión	172 (63.7)
Buena respuesta	4 (1.5)
Recaída	5 (1.9)

Tabla 3. Gravedad de los casos con enfermedad de Crohn

Nivel de actividad de la enfermedad	n (%)
Inactivo	33 (57.9)
Leve	19 (33.3)
Moderado	4 (7.0)
Grave	1 (1.8)

Tabla 4. Descripción de los casos que presentaron manifestaciones cutáneas

Caso	Tipo	Año de dx	Sexo	Enfermedad de base			Manifestación cutánea		
				Edad al dx	Tratamiento	Nivel de actividad	Variedad	Subtipo	Año de aparición
1	CUCI	2007	H	31	Esteroide oral	Leve	Asociada	Eritema nodoso	2018
2	EC	2015	H	24	Esteroide oral	Leve	Específica	Fístula	2018
3	CUCI	2010	M	27	Mesalazina oral + esteroide oral	Leve	Reactiva	Pioderma gangrenoso	2018
4	CUCI	2014	M	19	Mesalazina oral + mesalazina enemas + esteroide oral	Grave	Reactiva	Pioderma gangrenoso	2016
5	CUCI	2005	H	50	Mesalazina oral	Moderada	Reactiva	Pioderma gangrenoso	2016
6	CUCI	2014	H	33	Mesalazina oral	Leve	Específica	Absceso	2014

Tabla 5. Resumen de los casos que presentaron manifestaciones cutáneas

Característica	Índice de resumen
N (%)	6 (100)
Edad al diagnóstico (años), mediana (rango)	29, (19 – 50)
Género, n (%)	
Mujer	2 (33.3)
Hombre	4 (66.7)
Enfermedad de base, n (%)	
CUCI	5 (83.3)
Enfermedad de Crohn	1 (16.7)
Tratamiento	
Mesalazina oral	2 (33.3)
Esteroides oral	2 (33.3)
Mesalazina oral + esteroide oral	1 (16.7)
Mesalazina oral + mesalazina enemas + esteroide oral	1 (16.7)
Nivel de actividad al momento de la manifestación cutánea, n (%)	
Leve	4 (66.7)
Moderada	1 (16.7)
Grave	1 (16.7)
Variedad de la manifestación cutánea, n (%)	
Específica	2 (33.3)
Reactiva	3 (50.0)
Asociada	1 (16.7)
Subtipo de manifestación cutánea, n (%)	
Fístula (específica)	1 (16.7)
Absceso (específica)	1 (16.7)
Pioderma gangrenoso (reactiva)	3 (50.0)
Eritema nodoso (asociada)	1 (16.7)
Tiempo de evolución al momento de la manifestación cutánea (años), mediana (rango)	5.5, (0 – 11)

Tabla 6. Incidencia de manifestaciones cutáneas

Incidencia	Casos/1000 personas-años
Global	2.54
Por género	
Mujeres	1.58
Hombres	3.66
Por enfermedad de base	
CUCI	2.56
Enfermedad de Crohn	2.48
Por nivel de gravedad	
Inactiva	0
Leve	9.43
Moderada	3.17
Grave	7.75
Por estado de actividad	
Inactiva	0
Activa	6.91

APÉNDICE 2

FIGURAS

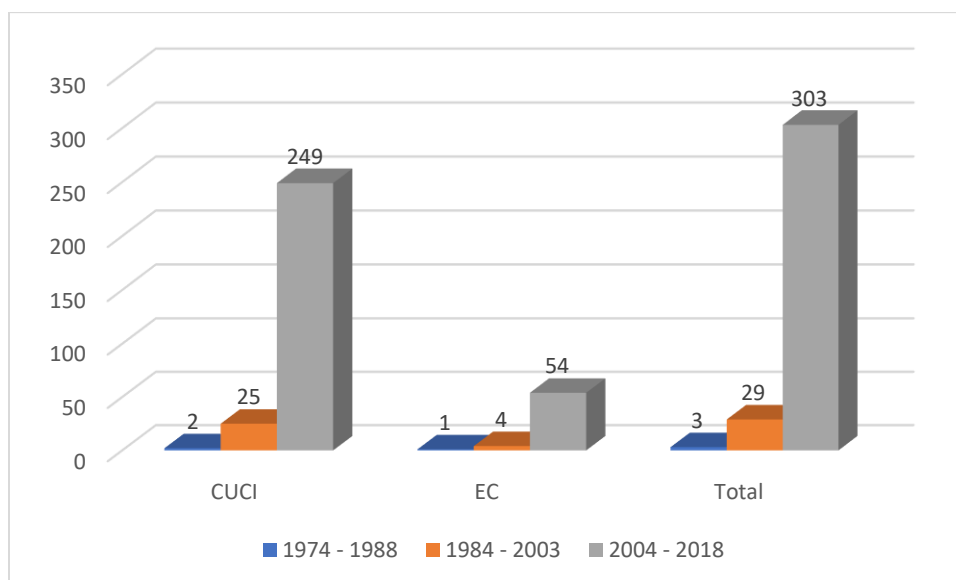


Figura 1. Casos de enfermedad inflamatoria intestinal diagnosticados de 1974 a 2018

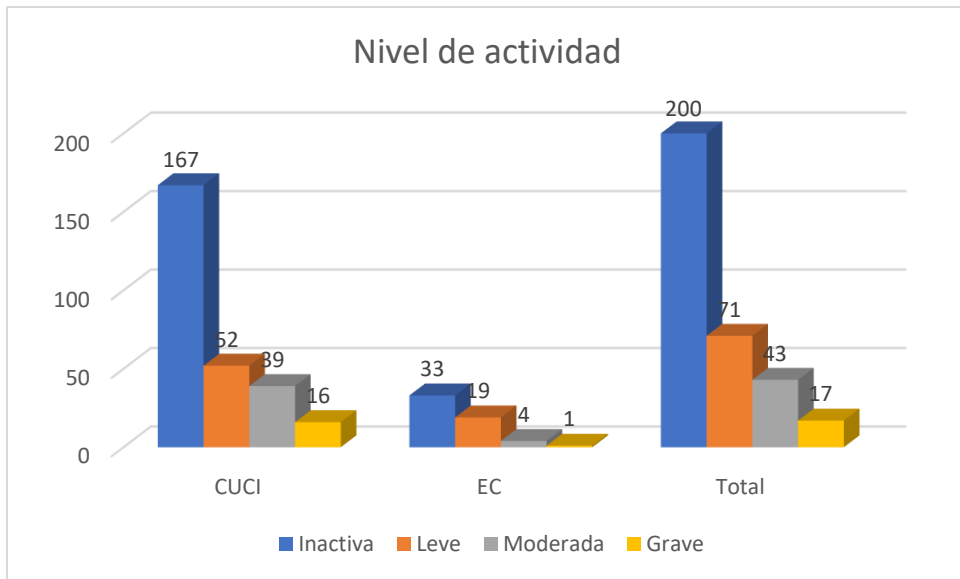


Figura 2. Nivel de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal

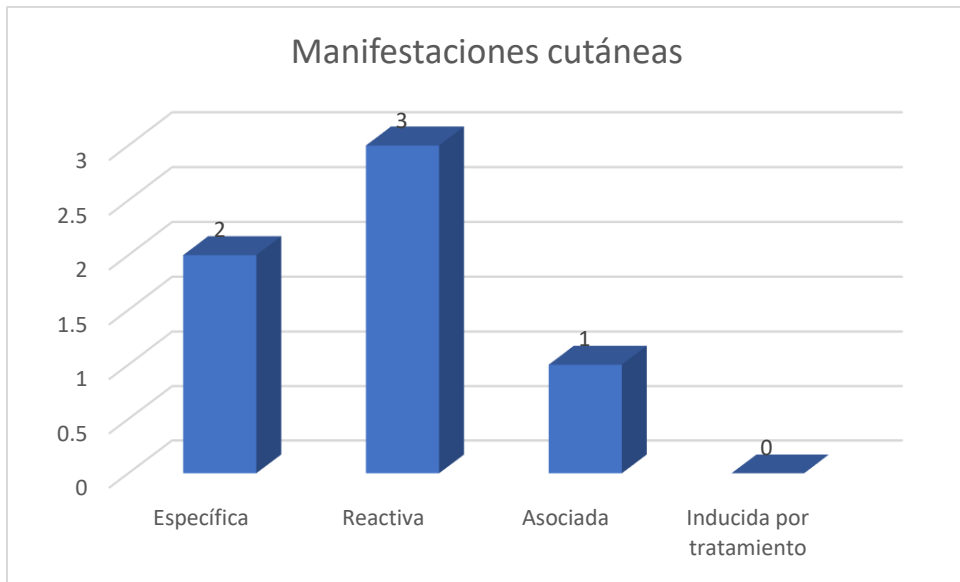


Figura 3. Manifestaciones cutáneas presentadas en la cohorte estudiada

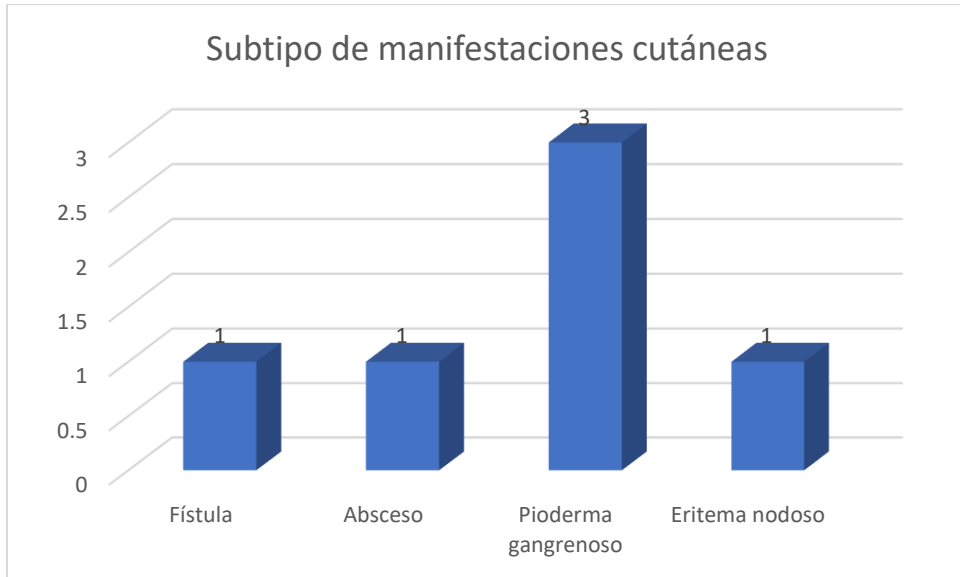


Figura 4. Subtipo de manifestaciones cutáneas

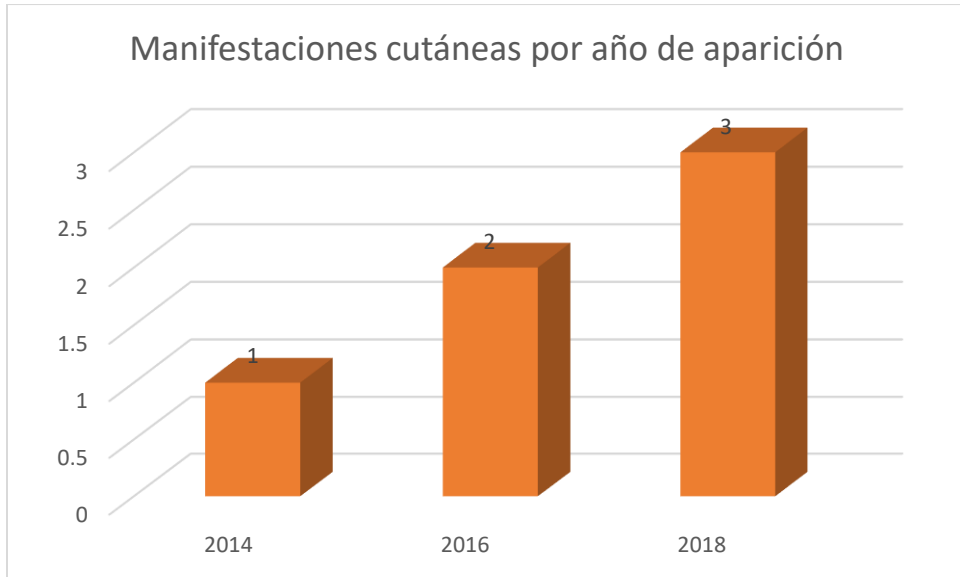


Figura 5. Manifestaciones cutáneas por año de aparición

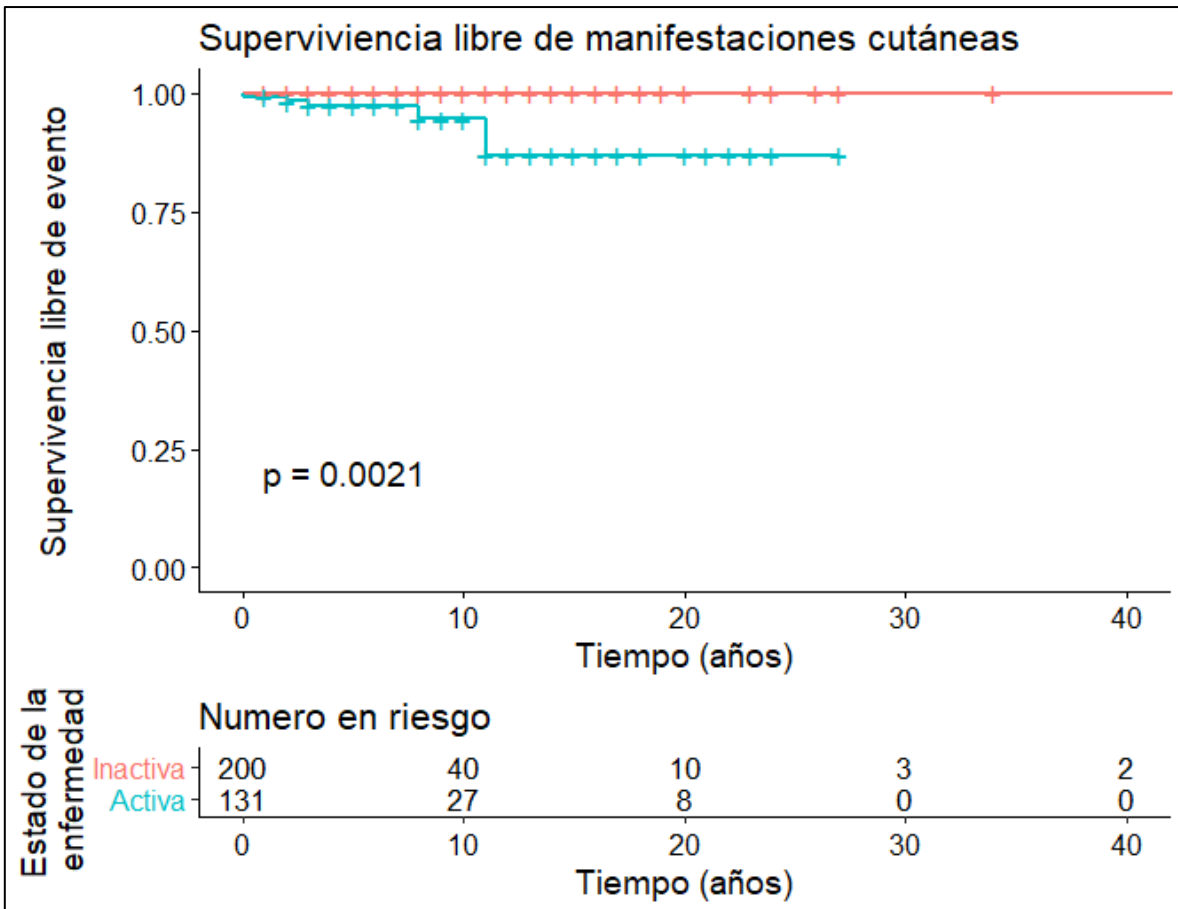


Figura 6. Supervivencia libre de manifestaciones cutáneas de acuerdo con estado de la enfermedad