

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Reumatología

A. Álvarez de Cienfuegos Rodríguez, M. Tévar Sánchez.
Unidad de Reumatología. Hospital Vega Baja. Orihuela-Alicante.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un proceso inflamatorio crónico de carácter sistémico y expresión predominante en el tracto gastrointestinal de etiología desconocida⁽¹⁾. Dentro de la EII, se incluyen dos entidades principales que comparten muchas características clínicas y patológicas. Por un lado la Colitis Ulcerosa (CU), que afecta fundamentalmente a recto y sigma, pudiendo extenderse en sentido proximal y de forma continua al resto del colon. Características de afectación: continua y superficial. Por otro la enfermedad de Crohn (EC), que puede afectar todo el intestino, desde la boca al ano, de localización preferente en ileon terminal, colon y ano. Características de afectación parcheada y transmural. Se habla de colitis indeterminada cuando resulta imposible diferenciar ambas entidades (10% de los casos).

La asociación entre artritis y CU fue descrita por White en 1895. En 1922, Smith propuso la colectomía como tratamiento de la artritis reumatoide y, unos años más tarde, Bargen y Hench describieron la enfermedad articular de la CU, diferenciándola de la artritis reumatoide. En 1957, Steinberg y Storey encontraron una incidencia elevada de espondilitis anquilosante en pacientes con CU, observación confirmada un año después por Bywaters y Ansell. Simultáneamente se comunicaron hallazgos similares en pacientes con EC⁽²⁾.

La prevalencia de la CU oscila entre 10 y 100 casos por 100.000 habitantes, y en la EC entre 2 y 75 casos por 100.000 habitantes, según las áreas geográficas estudiadas. La distribución de sexos es similar en las dos entidades y suelen iniciarse entre los 10 y 30 años de edad o en la quinta década de la vida. La CU parece ser más frecuente en la raza blanca y en individuos de origen judío⁽²⁾.

Ambas enfermedades suelen cursar con diarrea, aunque la CU se acompaña de rectorragia, con o sin dolor abdominal, y cursa con exacerbaciones agudas y fases de remisión. En la EC, la

evolución es crónica y suelen asociarse diarrea, dolor abdominal con masa palpable en la fosa ilíaca derecha, fiebre y pérdida de peso.

La EII asocia con frecuencia manifestaciones extraintestinales y aparecen de forma simultánea, antes o después de los síntomas intestinales. Las más frecuentes son las manifestaciones musculoesqueléticas, que aparecen aproximadamente en el 30% de los pacientes con EC y CU. En las últimas décadas, las artritis asociadas a EII se consideran parte del grupo de las espondiloartropatías, junto con la espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reactiva, espondiloartropatías indiferenciadas y artritis asociada a uveítis anterior aguda. Del 60 al 70% de los pacientes con espondiloartropatías tienen inflamación intestinal, principalmente inflamación crónica diagnosticada mediante ileocolonoscopía, y un 7% se asemeja a la EII⁽³⁾. Múltiples estudios confirman la estrecha relación entre la inflamación intestinal y articular, sugiriendo una etiología común, pero el origen del mismo es todavía desconocido.

ETIOPATOGENIA

En el desarrollo de la EII y de la artropatía asociada participan diferentes factores etiopatogénicos: probablemente sea el desencadenante de la misma una predisposición genética determinada junto con una respuesta inmunológica incontrolada a determinados factores ambientales⁽²⁾.

Factores genéticos

La principal evidencia epidemiológica de los factores genéticos es la agregación familiar. Se ha demostrado un aumento de la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante y sacroilítis radiológica en familiares directos de pacientes con CU o EC, entre un 5 y un 10%, y existe asociación familiar entre la EII, la psoriasis y las espondiloartropatías⁽²⁾.

En la EA, los factores genéticos juegan un papel principal. Existe una fuerte asociación

genética entre el antígeno HLA B27 y los pacientes con EA. Aproximadamente el 8% de los europeos caucásicos son HLA B27 positivos y más del 90% de los pacientes con EA portan el HLA B27. Entre el 25-78% de los pacientes con EII y EA son HLA B27 positivos. Recientemente, las variantes del receptor de la interleuquina 23 y el complejo mayor de histocompatibilidad han demostrado tener asociación con la EC y la EA⁽⁴⁾.

Existen abundantes estudios de ligamiento y asociación que identifican numerosos loci asociados con la susceptibilidad a la EII. Los resultados más consistentes identifican diversos loci localizados en 16q, 6p, 12q y 3p. Uno de los hallazgos más sorprendentes obtenidos en estos estudios es que la asociación 16q12 (denominada IBD1) se produce exclusivamente con la EC, pero no con la CU. Mediante análisis de ligamiento, asociación e inmunológicos, se ha identificado que el gen responsable de esta asociación es NOD2⁽⁵⁾. NOD2 es un receptor intracelular para diferentes componentes bacterianos que se expresa exclusivamente en monocitos. Después de ser estimulado por los componentes bacterianos intracelulares, NOD2 activa a NF- κ B, factor de transcripción implicado en la inducción de la expresión de numerosas citoquinas proinflamatorias implicadas en la respuesta tipo Th1. Además NOD2 podría estar implicado también en la apoptosis de los monocitos. Favoreciendo todo ello una exacerbación de la respuesta inflamatoria Th1.

Factores ambientales

Se ha demostrado reacción cruzada entre la molécula HLA B27 y componentes de bacterias gramnegativas entéricas, en las ratas transgénicas que expresan el antígeno B27 humano, con frecuente la inflamación intestinal. Las ratas Lewis y Fisher 344 en las que se introducen el gen HLA B27 expresan niveles elevados de moléculas B27 y beta-2 microglobulinas humanas y desarrollan una enfermedad similar a la enfermedad humana asociada al HLA B27. Este mecanismo de mimetismo molecular se ha demostrado en el caso de bacterias desencadenantes de artritis reactivas y no en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque los pacientes con EC y con EA primaria presentan un aumento significativo de anticuerpos anticolágeno I, III, IV y V que se correlacionan con los anticuerpos antiKlebsiella pneumo-

niae y un aumento de anticuerpos de clase IgA⁽²⁾.

Otros antígenos exógenos que podrían ser importantes son los procedentes de la alimentación, ya que se ha encontrado relación entre el consumo de azúcar, chocolate, colas y comidas rápidas y el desarrollo de EII. Se ha sugerido que el consumo de cítricos y tabaco reduce el riesgo de padecer CU y se ha demostrado que los niños que crecen en un ambiente de tabaquismo tienen menos riesgo de padecer la enfermedad⁽²⁾.

Factores inmunológicos

La recirculación de linfocitos dentro de las placas de Peyer, está regulada por múltiples moléculas de adhesión y citoquinas. Cuando el linfocito se activa por exposición al antígeno, la célula comienza a proliferar y diferenciarse en el sistema circulatorio. El reclutamiento de linfocitos desde el sistema circulatorio hacia la mucosa intestinal, depende de expresión de la integrina α 4 β 7 y de su molécula de adhesión MAdCAM-1⁽⁶⁾. La interacción α 4 β 7-MAdCAM-1, induce la adhesión de los linfocitos a la mucosa de las vénulas. En la EII, la expresión de MAdCAM-1 esta incrementada y esto conlleva vasodilatación, hiperemia y aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos de la mucosa intestinal. En pacientes con EII los linfocitos y macrófagos de la mucosa intestinal se pueden unir a los vasos de la sinovial inflamada y esto esta mediado fundamentalmente por la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1).

ARTROPATÍA PERIFÉRICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Presentación clínica

La artritis periférica en pacientes con EII es predominantemente oligoarticular y asimétrica y se presenta con más frecuencia en la EC. La prevalencia en pacientes con EII varía desde el 7 al 16%⁽⁷⁾, en la CU la prevalencia es del 5 al 14% y en la EC es del 10 al 20%. Aunque puede presentarse a cualquier edad, el inicio habitual es entre los 25 y los 45 años, con similar incidencia en ambos sexos. En los niños es la manifestación extraintestinal más frecuente y debe considerarse la posibilidad de una EII en niños con oligoartritis que presentan manifestaciones intestinales, lesiones

mucocutáneas, anemia, pérdida de peso y retraso en el crecimiento.

La artritis se inicia habitualmente de forma aguda, en general es una oligoartritis asimétrica y migratoria que, en el 85% de los casos, afecta a dos o tres articulaciones, o una monoartritis que afecta a las grandes articulaciones con predominio evidente de los miembros inferiores. En orden de frecuencia se localiza en rodillas, tobillos, codos, carpos, hombros y articulaciones de las manos y los pies. En general la artritis se relaciona con la actividad inflamatoria intestinal.

Otros pacientes presentan solo artralgiás con escasos signos inflamatorios, y ocurre con mayor frecuencia en pacientes con EC, y de manera poliarticular, la prevalencia descrita según las series varía de un 8 a un 16%⁽⁸⁾.

Otra manifestación frecuente es la aparición de entesitis, inflamación de la inserción de los tendones, en especial la que afecta al tendón de Aquiles y a la fascia plantar. La prevalencia de entesitis en pacientes con EII varía entre el 5 y el 10%⁽⁹⁾, y afecta fundamentalmente a los pacientes con EC.

Se ha observado también la aparición de dactilitis en pacientes con EII, caracterizada por la aparición de inflamación difusa y dolorosa de los dedos de las manos y los pies, la prevalencia descrita en los diferentes estudios esta entre el 2-4%.

La duración de los síntomas articulares es inferior a un mes en la mitad de los pacientes y dura entre dos y doce meses en el 20% de los casos. En el 90% de los pacientes, la enfermedad intestinal precede a la artritis periférica. La evolución paralela de la inflamación articular y de la intestinal es evidente en un porcentaje de casos variable, entre el 60 y el 80% de los pacientes, y al menos en el 10%, la artritis precede, incluso en años, a los síntomas intestinales. La entesopatía periférica es más frecuente en pacientes con colitis crónica o intermitente extensa que en los que presentan proctitis o colitis fulminante.

Los pacientes en los que se asocian manifestaciones extraintestinales, como eritema nodoso, úlceras orales o uveítis anterior aguda, presentan más artritis periférica.

Diagnóstico

No existe ningún dato patognomónico que confirme la sospecha clínica de artritis asociada a EII. El diagnóstico se basa fundamentalmente

en los hallazgos clínicos. Si la artritis afecta a una (monoartritis) o pocas (oligoartritis) articulaciones, es importante la artrocentesis articular para excluir un artritis séptica, ya que la presentación puede ser atípica en pacientes con EII que reciben tratamiento con antiinflamatorios o inmunosupresores.

Alteraciones de laboratorio

Los pacientes con EII y artritis periférica pueden presentar anemia, leucocitosis, trombocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. Las frecuencias de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y HLA B 27 son similares a las encontradas en la población sana, pero son frecuentes los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Los anticuerpos dirigidos contra epítopes oligomanósidos de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son más frecuentes en la EC (61%), que en la CU (12%).

Se ha descrito un incremento de la frecuencia en el HLA-B 27, B35 y DRB1*0103 en la artritis periférica tipo I (pauciarticular), y con el HLA-B44 en la artritis periférica tipo II (poliarticular)⁽¹⁰⁾.

El líquido sinovial es inflamatorio de moderado a importante, con recuentos celulares que oscilan entre 4.000 y 50.000 células/mm³ y con un 60-98% de polimorfonucleares. La membrana sinovial presenta lesiones inflamatorias inespecíficas, similares a las encontradas inicialmente a la artritis reumatoide. Se observa hiperplasia y proliferación sinovial, aumento de la vascularización e infiltrados de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.

Hallazgos radiológicos

La radiología articular suele ser normal o muestra únicamente tumefacción de partes blandas, osteoporosis yuxtaarticular, periostitis, habitualmente sin erosiones ni destrucción articular.

ARTROPATÍA AXIAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Espondilitis anquilosante

La EA asociada a la EII es similar a la espondilitis anquilosante primaria o idiopática en sus características clínicas, biológicas y radiológicas. Ocurre entre el 1-26% de los pacientes con EII. Suele iniciarse entre los 25 y los 44 años de

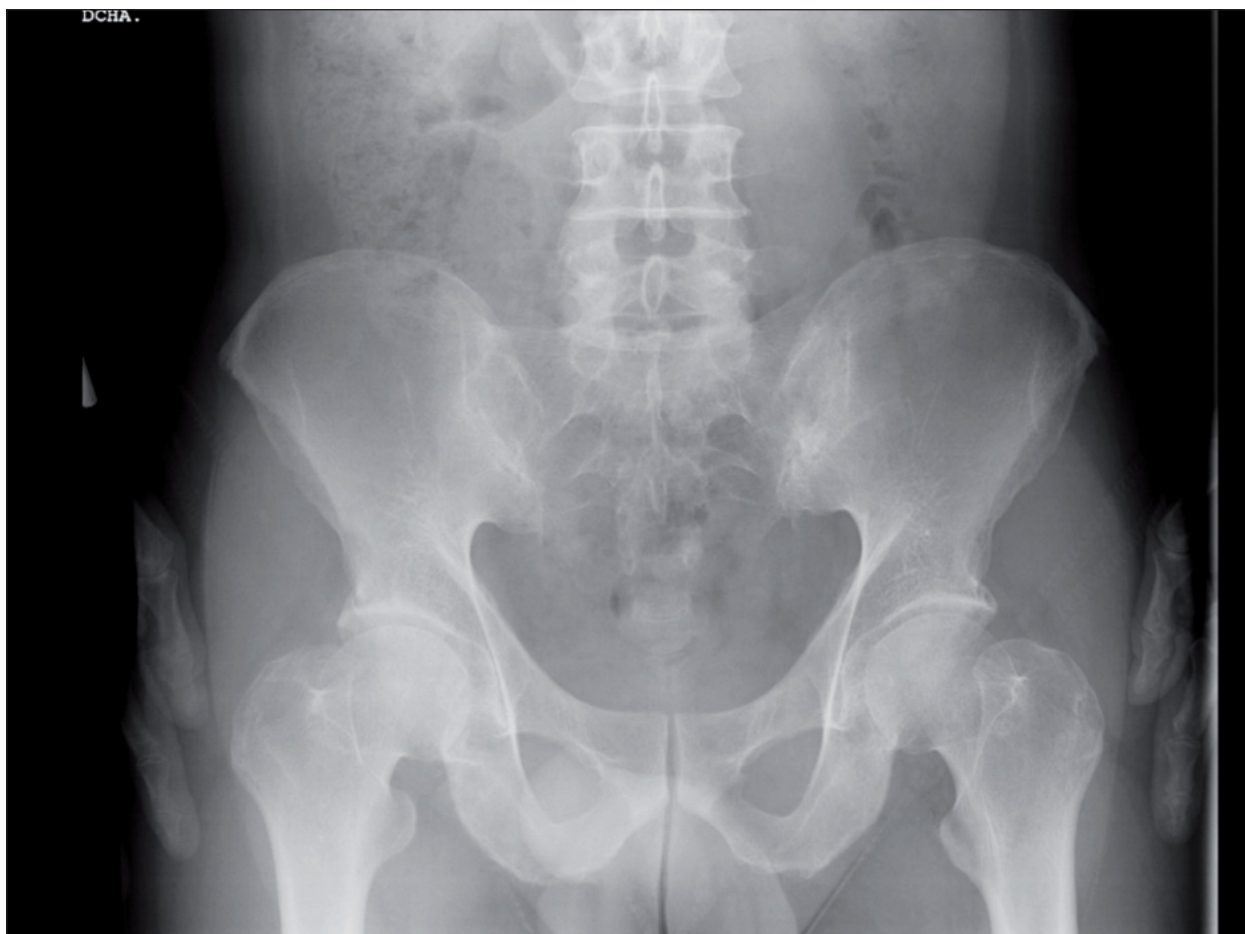


Figura 1. **Radiografía simple AP de pelvis de paciente con EII. Observamos sacroileitis bilateral grado 4 con fusión de articulaciones sacroiliacas**

edad. El predominio por el sexo masculino es menos marcado que en la EA primaria, con una relación hombre/mujer de 2-3/1.

Clínicamente se manifiesta con dolor lumbosacro de inicio insidioso, que mejora con el ejercicio y empeora con el reposo, acompañado de rigidez matutina. En general, la espondilitis evoluciona de forma independiente a la enfermedad inflamatoria intestinal, las manifestaciones clínicas no se relacionan con los periodos de remisión o exacerbación de la enfermedad intestinal y la colectomía o la remisión clínica de la enfermedad no influyen en su evolución. En la exploración física, se observa una limitación de la movilidad de la columna vertebral y una reducción en la expansión torácica.

La sacroileitis asintomática, diagnosticada mediante radiografía, ocurre entre el 4 y el 18% de pacientes con EII. En contraste, el 52% de pacientes con EII tienen una gammagrafía anor-

mal en las articulaciones sacroiliacas. La sacroileitis en pacientes con EC tiene una fuerte asociación con los polimorfismos del gen CARD15⁽¹¹⁾. En un estudio de 102 pacientes con EC, 23 de ellos presentaron alteraciones radiológicas compatibles con sacroileitis, aunque solo 3 de estos pacientes fueron HLA B 27 positivo, el 78% de los que presentaban sacroileitis tenían una variante del CARD15, comparado con el 48% de los pacientes que no presentaban sacroileitis (odds ratio 3,8).

Alteraciones de laboratorio

Entre el 50 y el 75% de los pacientes con EA y EII presentan HLA B 27, aunque en aquellos en los que la sacroileitis es silente, sin criterios de EA, la incidencia es menor.

Hallazgos radiológicos

La sacroileitis suele ser bilateral y simétrica, aunque también puede ser unilateral y son evi-

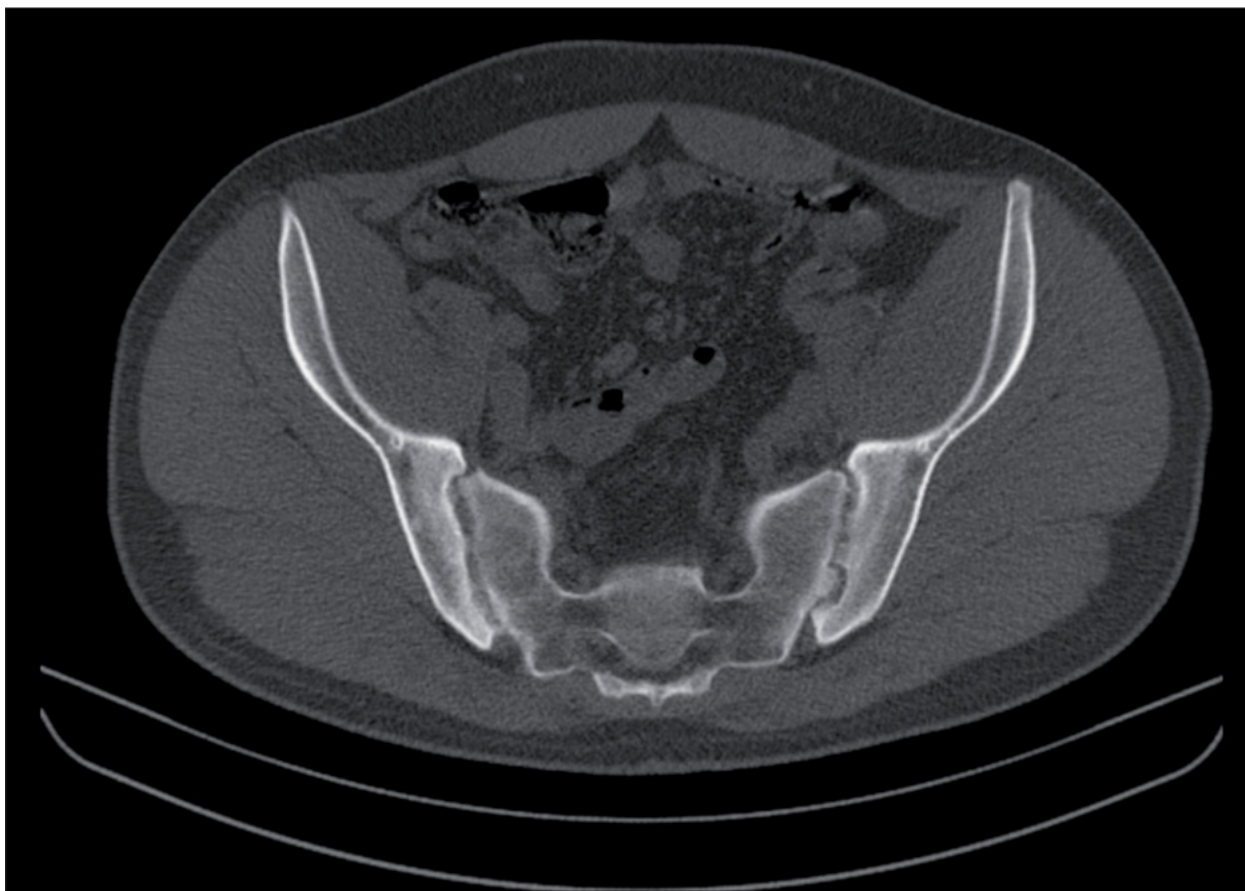


Figura 2. **Corte coronal en TAC de sacroilíacas: observamos sacroilítis bilateral grado 2 en la sacroilíaca derecha y grado 3 en la izquierda en paciente con espondiloartropatía seronegativa asociadas a EC con erosiones y puentes óseos**

dentos las erosiones óseas y la esclerosis subcondral, así como el pinzamiento articular (Figuras 1 y 2). En las radiografías se observan al principio un ensanchamiento del espacio articular, después se produce un estrechamiento y finalmente la anquilosis ósea. La unión ligamentosa puede estar osificada. También pueden verse erosiones y esclerosis subcondral en la sínfisis del pubis, en las tuberosidades isquiáticas, en las crestas ilíacas y en las articulaciones manubrioesternales, acromioclaviculares y esternoclaviculares. En la columna vertebral, la erosión de los cuerpos vertebrales en los márgenes discales (lesión de romanus) destruye el borde discovertebral y origina las denominadas vértebras cuadradas. Los sindesmofitos formados son finos y verticales, se extienden de un cuerpo vertebral a otro, en particular en las uniones dorsolumbares y lumbosacra. Al progresar el proceso inflamatorio, las excrecencias óseas pueden impli-

car a segmentos grandes de la columna y aparece la denominada “columna de bambú”. En las articulaciones apofisarias hay pinzamientos, erosiones, esclerosis subcondral y anquilosis ósea.

TRATAMIENTO MANIFESTACIONES ARTICULARES DE LA EII

A la hora de plantearnos un tratamiento para estos pacientes debemos pensar que al mismo tiempo que presentan afectación articular, también tienen inflamación a nivel intestinal y por tanto, deberemos instaurar un tratamiento que, a ser posible, abarque ambos aspectos. Por otra parte, tendremos en cuenta los tres tipos de artritis asociada a la EII: los tipos I y II caracterizados por la presencia de artritis periférica y el tipo III que se presenta como una espondiloartritis con afectación axial

acompañada o no de artritis periférica. A efectos prácticos nos plantearemos el tratamiento de estos pacientes como si se tratara de una espondiloartritis con afectación axial y/o periférica ya que son escasos los estudios que se refieren a la afectación articular de la EII al considerar ésta una manifestación extraarticular de aquella.

Por un lado, el tratamiento no farmacológico, como en toda enfermedad articular es muy importante en estos casos. Es fundamental informar al paciente sobre su patología lo cual hará que esté más preparado para enfrentarse a ella y facilitará el cumplimiento terapéutico llegado el momento^(12,13). Por otro lado, tiene interés incorporar cambios en el estilo de vida. Al tratarse de un paciente con EII debe de llevar una dieta completa y equilibrada. En la actualidad no se ha descrito ningún componente especialmente nocivo, pero existen algunos estudios en los que se asoció la ingesta elevada de carne o alcohol a mayores índices de inflamación intestinal^(14,15). También es recomendable el abandono del hábito tabáquico (aspecto muy controvertido en pacientes con EII y más concretamente con CU)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ y la adaptación domiciliar y del puesto de trabajo. También sería conveniente en pacientes con limitación de la movilidad instaurar un programa de ejercicios que les permita obtener el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible⁽²⁰⁾.

En cuanto al tratamiento farmacológico deberemos tener en cuenta una regla general que dice que “lo que es bueno para el intestino lo es también para la articulación”, por tanto el tratamiento debe adaptarse a ambas circunstancias, la afectación intestinal y la articular.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El uso de AINES en el control del dolor y la inflamación articular de los pacientes con EII es un problema ya que se ha demostrado que estos fármacos provocan un aumento de la permeabilidad intestinal y pueden exacerbar la inflamación intestinal por lo que no se recomienda su uso en brotes agudos de EC y CU⁽²¹⁾. Por otro lado, existen distintos ensayos con inhibidores de la COX-2 en los que se ha demostrado la eficacia de estos fármacos en el control del dolor y la inflamación articular sin que exista un aumento de la inflamación intestinal⁽²²⁻²⁵⁾.

Corticoides

Por un lado sabemos que los corticoides siguen siendo los fármacos de elección para el tratamiento de los brotes moderados-severos de la EII⁽²⁶⁾, la administración vía oral o intravenosa de 1 mg/kg en pautas cortas es eficaz en la inducción de la remisión pero, también se ha visto que los corticoides no son útiles en el mantenimiento de la misma. Una vez inducida la remisión deben retirarse y comenzar con aquellos de acción local como son la beclometasona, la fluticasona y la budesonida de las cuales, esta última, es la que presenta mejores resultados⁽²⁷⁾.

A nivel articular podemos usar los corticoides en formas de afectación periférica ya sea articular o entesítica ya que pueden ser una opción terapéutica en pacientes intolerantes o refractarios a los AINES. Su administración parenteral en forma de pulsos de metilprednisolona puede ser útil en brotes agudos de artritis sin embargo, tras su suspensión se han observado frecuentes recaídas. No existen evidencias concluyentes de su eficacia administrados por vía oral. Sin embargo, las infiltraciones locales con corticoides en formas oligoarticulares o entesíticas se han mostrado bastante eficaces a pesar de la falta de evidencia científica al respecto aunque la práctica clínica avala su uso⁽²⁸⁻³²⁾. En formas axiales de la enfermedad no han demostrado eficacia en ninguna de sus formas de administración^(32,33).

Derivados 5-ASA (Sulfasalazina)

El ácido amino salicílico (5-ASA o mesalazina) es el componente activo de la sulfasalazina (SSZ) que se libera en el intestino para ejercer su acción antiinflamatoria en pacientes con EII⁽³⁴⁻³⁶⁾. La SSZ y la olsalacina⁽³⁷⁾ usada en pacientes intolerantes a la mesalazina son unos de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la EII.

En general, la SSZ a dosis de 2-3 g/día es el único FAME (fármaco modificador de la enfermedad) eficaz en la artropatía asociada a EII, aunque su eficacia es mayor en formas periféricas de artritis y en fases iniciales de la afectación axial⁽³⁷⁾. Cuando la afectación axial está claramente establecida y en formas entesíticas la SSZ no ha demostrado eficacia frente a placebo^(38,39).

Azatioprina, metotrexato y ciclosporina

La azatioprina (AZA) y su metabolito activo la 6-mercaptopurina (6MP) han sido ampliamente

te usados en tratamiento de la EII en casos refractarios o corticodependientes, enfermedad perianal, EC con patrón fistulizante y en el mantenimiento de la remisión^(40,41). No existen evidencias de que AZA sea eficaz en el tratamiento de las manifestaciones articulares de la EII. Existe un ensayo comparándola con SSZ y no demostró superioridad⁽⁴²⁾.

El metotrexato (MTX)^(43,44) y la ciclosporina A (CsA)⁽⁴⁵⁾ se han usado de manera anecdótica en el tratamiento de la EII y en casos refractarios a SSZ y AZA. En cuanto a las manifestaciones articulares tanto MTX como CsA deben usarse valorando de manera individualizada el paciente. Existen muy pocos estudios al respecto y siempre artritis periféricas^(46,47). A nivel axial y de la entesis no se han encontrado evidencias.

Inhibidores del TNF- α

El TNF- α es una importante citocina inflamatoria que está presente en concentraciones elevadas tanto en la mucosa intestinal como en la sinovial articular de los pacientes con EII. En los casos graves, con enfermedad refractaria o con mala evolución está indicado el tratamiento con anti-TNF α , útil tanto para el control de la EII como de sus manifestaciones articulares⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Infliximab

Infliximab (INF) es un anticuerpo quimérico monoclonal IgG1 contra el TNF- α que ha sido probado en el tratamiento de la EII tanto en la CU como en la EC. Existen distintos ensayos en los que se demuestra que INF a dosis de 5 mg/kg las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas es eficaz en el tratamiento de la EC y CU en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de la misma⁽⁵¹⁻⁵⁸⁾.

El INF, como ocurre en la mayoría de los fármacos anteriores, ha sido estudiado principalmente en la EA, pero también se ha visto que es útil en otras formas de espondiloartropatías donde ha demostrado ser eficaz tanto en formas axiales como periféricas y mixtas y, por tanto, en las formas articulares asociadas a la EII que han sido refractarias a AINES y FAMES⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

Adalimumab (ADA)

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el TNF- α que, al igual que INF ha sido probado en EII teniendo indicación única-

mente en la EC con una administración subcutánea. Se comenzaría con una dosis inicial de 80 mg para posteriormente continuar con 40 mg cada dos semanas. Como ocurre con INF existen distintos ensayos en los que ADA ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión y el mantenimiento de la misma en pacientes con EC⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

En el caso de las manifestaciones articulares, ADA también ha sido estudiado fundamentalmente en la EA y ha demostrado ser eficaz en inducir y mantener la remisión tanto de formas axiales como periféricas refractarias a AINES y FAMES y por extensión a las formas asociadas a EII⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Cuando ADA se administra a pacientes con EII controlada que desarrollan manifestaciones articulares se hará con una dosis de 40 mg subcutáneos cada dos semanas desde el inicio.

Etanercept (ETN)

El ETN es una proteína de fusión soluble que comprende un epítipo derivado del receptor p75 del TNF- α unido a la porción Fc de una IgG y que ha demostrado eficacia en el tratamiento de las espondiloartropatías⁽⁶⁹⁻⁷⁶⁾. Sin embargo, esta eficacia no se ha comprobado en el caso de la EII por lo cual, no es recomendable usarlo en estos pacientes.

Certolizumab (CZL)

El CZL es un anticuerpo monoclonal humanizado pegilado en la fracción Fab dirigido contra el factor de necrosis tumoral. El CZL ha probado su eficacia en EII y más concretamente en EC grave y refractaria a otros tratamientos⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. Sin embargo, a pesar de estos buenos resultados aún no tiene la indicación de tratamiento en España. No existen evidencias en el tratamiento de las manifestaciones articulares asociadas a la EII.

Otras terapias biológicas: Natalizumab

Natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple y se han obtenido buenos resultados en EII sin embargo, se ha producido varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva motivo por el cual, no está aprobado en Europa^(81,82). Por otra parte, no

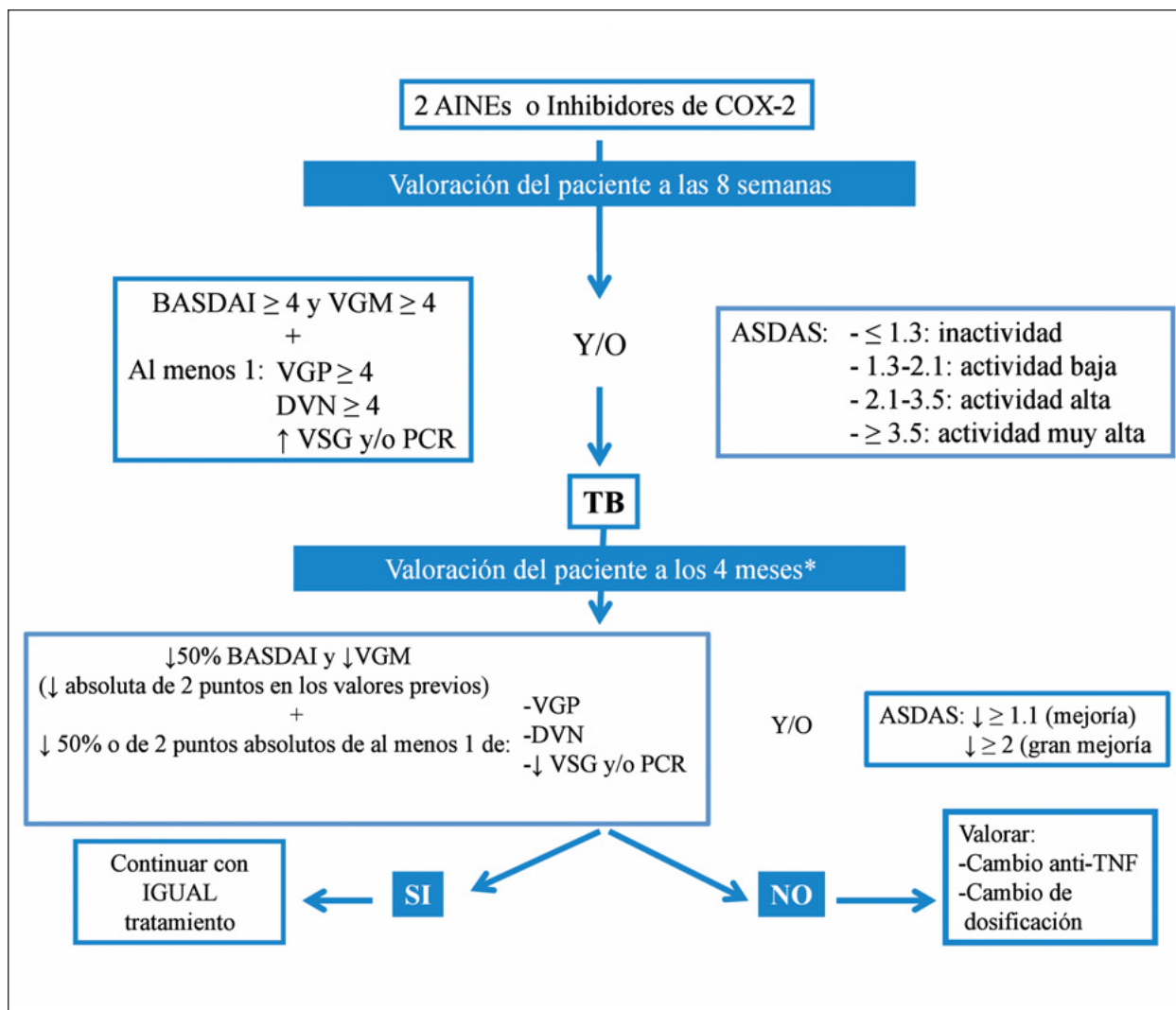


Figura 3. **Tratamiento e indicaciones de terapia biológica en pacientes con afectación axial**

VGM: valoración general de la enfermedad por el médico, VGP: valoración general de la enfermedad por el paciente, DVN: dolor vertebral nocturno. TB: terapia biológica.

* Valoraciones posteriores cada 3-4 meses en función de la actividad de la enfermedad detectada.

existen datos en el tratamiento de las manifestaciones articulares de la EII.

RECOMENDACIONES

1. Los pacientes con EII y afectación articular tan importante es el tratamiento farmacológico como no farmacológico.
2. En los pacientes con afectación articular axial se deben de seguir las recomendaciones de tratamiento para las espondiloartropatías seronegativas según viene recogido

en el consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER)^(32,83) (Figura 3).

3. En pacientes con afectación articular periférica seguiremos las recomendaciones de tratamiento recogidas en el mismo consenso anteriormente descrito^(32,83) (Figura 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. González Rodríguez S, Martínez Borra J, López Vázquez A, López Larrea C. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Rodrigo L, eds. Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas. Acción Médica, 2004:179-210.

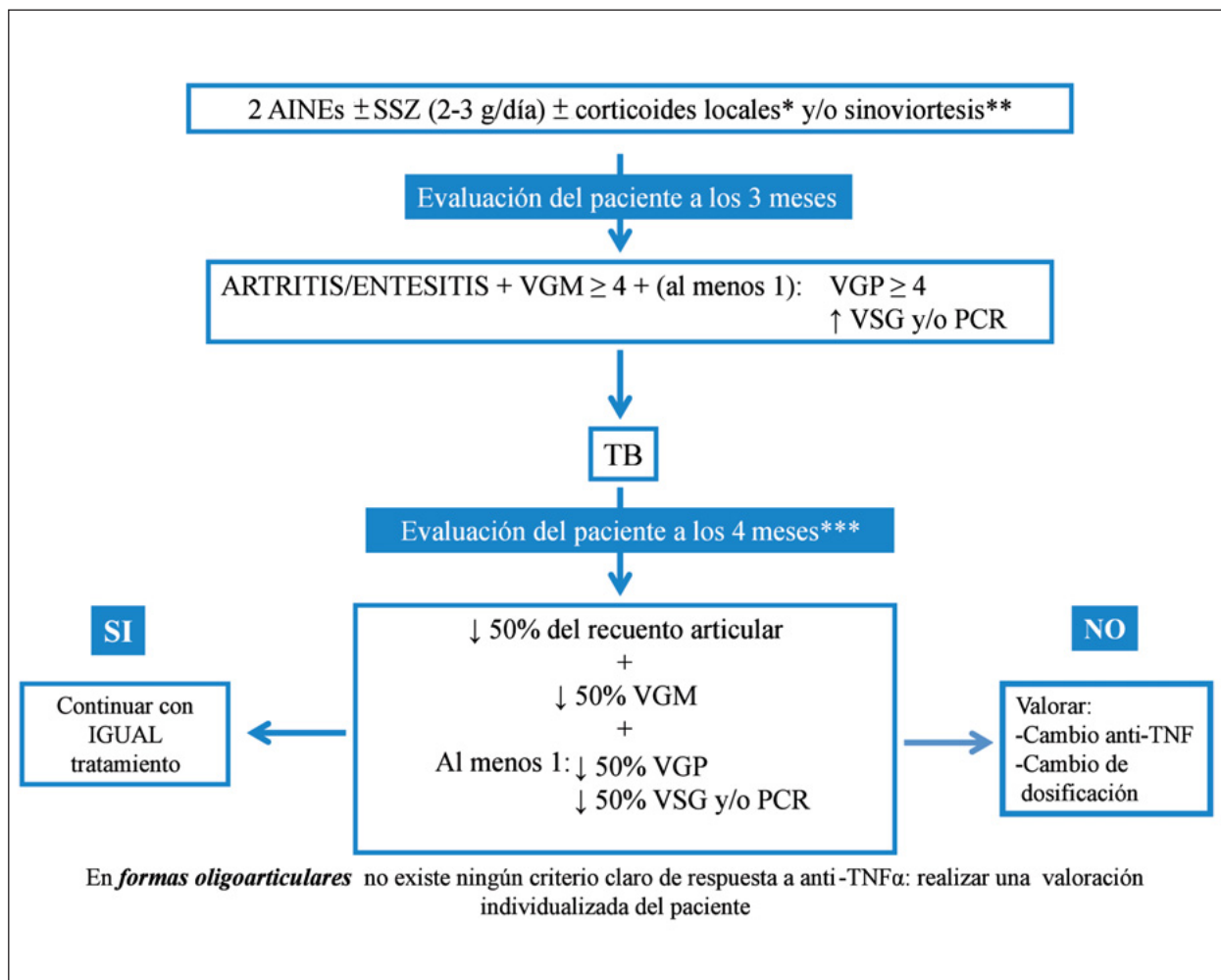


Figura 4. **Tratamiento e indicaciones de terapia biológica en pacientes con afectación periférica**

SSZ: sulfasalazina. VGM: valoración general de la enfermedad por el médico, VGP: valoración general de la enfermedad por el paciente, DVN: dolor vertebral nocturno. TB: terapia biológica.

* En caso de dactilitis, entesitis, monoartritis u oligoartritis valorar infiltración local con corticoides. ** En caso de monoartritis valorar la posibilidad de sinovitis radioisotópica. *** Valoraciones posteriores cada 3-4 meses en función de la actividad de la enfermedad detectada.

- López Longo FJ, Monteagudo Sáez I. Artritis en las enfermedades inflamatorias del intestino. En: Sanmartí R, eds. Monografías SER: espondiloartritis. Panamericana, 2005:265-277.
- de Vos M, Mielants H, Cuvelier C, et al. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110:1696-1703.
- Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-962.
- D'Amato M. The Crohn's associated NOD2 3020InsC frameshift mutation does not confer susceptibility to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:2470-2471.
- Salmi M, Andrew DP, Butcher EC, et al. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med* 1995;181:137-149.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-91.
- Palm O, Bernklev T, Moum B. Et al. Non-inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health related quality of life. *J Rheumatol* 2005;32:1755-179.

9. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1307-1313.
10. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:87.
11. Peeters H, Vander Cruyssen B, LAukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1131.
12. Koehn CL, Esdaile JM. Patient education and self-management of musculoskeletal diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:395-405.
13. Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns* 1996;27:257-267.
14. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
15. Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr* 2004;23:161-170.
16. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-862.
17. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007;13:6134-6139.
18. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:138-142.
19. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-320.
20. Conaghan PG, Brooks P. How to manage musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Jun;22:387-943.
21. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998;43:506.
22. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:910-914.
23. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-317.
24. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:157-159.
25. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-211.
26. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006792.
27. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000296.
28. Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum* 2001;44:1177-1183.
29. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1435-1438.
30. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-352.
31. Cunnane G, Brophy DP, Gibney RG, FitzGerald O. Diagnosis and treatment of heel pain in chronic inflammatory arthritis using ultrasound. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25:383-389.
32. Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2007;3 Supl 2:S61-71.
33. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70:896-904.
34. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116-2124.
35. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD000544.
36. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD000543.
37. Wright JP, O'Keefe EA, Cuming L, Jaskiewicz K. Olsalazine in maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1837-1842.

38. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-731.
39. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-2329.
40. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD000067.
41. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000478.
42. Brandt J, Buss B, Sieper JK, Braun J. Efficacy of treatment with sulfasalazine versus azathioprine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27 (Suppl. 59):55-56.
43. Ei-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD007560.
44. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD003459.
45. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004277.
46. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004524.
47. Geher P, Gomor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001;7:105-107.
48. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005112.
49. Dignass A, Van Assche A, Lindsay OJ, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Öresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SPL. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62.
50. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24-62.
51. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-1035.
52. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
53. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;233:2462-2473.
54. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:476-481.
55. Jakobovits S, Jewell DP, Travis SPL. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1055-1060.
56. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:123-128.
57. Lees CW, Heys D, Ho G, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411-419.
58. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-883.
59. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-433.
60. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-765.
61. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62:829-834.
62. Collantes Estévez E, Muñoz Villanueva MC, Cañete Crespillo JD, Sanmartí Sala R, Gratacós Masmitjá J, Zarco Montejó P, et al. Infliximab in refractory spondy-

- loarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis* 2003;12:1239-1240.
63. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-1493.
 64. Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373-384.
 65. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
 66. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-808.
 67. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221.
 68. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, Griep EN, Jarvinen P, Wong RL, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:551-557.
 69. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-3236.
 70. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:1216-1223.
 71. Inman RD, Clegg DO, Davis JC, Whitmore JB, Solinger A. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1634-1636.
 72. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577.
 73. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:999-1004.
 74. Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. *J Rheumatol* 2008;35:662-667.
 75. Choi CB, Kim TJ, Park HJ, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci.* 2008;23:852-856.
 76. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501.
 77. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
 78. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
 79. Schreiber S. et al., Certolizumab pegol, a humanised anti-TNF pegylated Fab' fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase 3 study (precise). *Gut* 2005;54 suppl7:A82
 80. Sandborn et al., Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: results from a 26-week, placebo-controlled Phase 3 study (PRECISE 1), *Gastroenterology* 2006;130:A107.
 81. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-659.
 82. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-368.
 83. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(2):113-123.