



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Enfermedad inflamatoria intestinal: abordaje conjunto digestivo-dermatológico



M.A. Sánchez-Martínez<sup>a,\*</sup>, E. Garcia-Planella<sup>b</sup>, A. Laiz<sup>c</sup> y L. Puig<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 31 de julio de 2015; aceptado el 10 de julio de 2016

Disponible en Internet el 28 de agosto de 2016

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Reacción paradójica;  
Antifactor de necrosis tumoral

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Paradoxical reaction;  
Anti-tumor necrosis factor

**Resumen** La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad compleja que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y se caracteriza por un estado proinflamatorio crónico con un curso oscilante y que en muchas ocasiones conlleva una gran morbilidad a estos pacientes. En la última década se han identificado distintas dianas terapéuticas que permiten el uso de fármacos biológicos, en particular los anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa, que se asocian en un 5% de los casos con reacciones paradójicas psoriasiformes, que requieren una estrecha colaboración entre el dermatólogo y el gastroenterólogo en la toma de decisiones. La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia, asimismo, a otras diversas manifestaciones dermatológicas y reumatológicas, y presenta una asociación genética y patogénica con la psoriasis, que justifica tanto el abordaje interdisciplinario de estos pacientes como la presente revisión.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Inflammatory Bowel Disease: Joint Management in Gastroenterology and Dermatology

**Abstract** Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex entity that includes Crohn disease and ulcerative colitis. It is characterized by a chronic proinflammatory state of varying intensity that often leads to considerable morbidity. In the last decade, several therapeutic targets have been identified that are susceptible to the use of biological agents, including anti-tumor necrosis factor alpha antibodies, which are associated with paradoxical psoriasiform reactions in 5% of patients. Decision-making in the management of these cases requires close collaboration

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [msanchezmart@santpau.cat](mailto:msanchezmart@santpau.cat) (M.A. Sánchez-Martínez).

between the dermatologist and gastroenterologist. Inflammatory bowel disease is also associated with various other dermatologic and rheumatologic manifestations, and presents a genetic and pathogenic association with psoriasis that justifies both the interdisciplinary approach to these patients and the present review.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente (IMID) incluyen entidades con afectación predominante de diferentes órganos, pero con vías patogénicas comunes y caracterizadas por la presencia de un estado inflamatorio crónico y la respuesta al tratamiento con agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) alfa. Las IMID incluyen la psoriasis en el ámbito de la Dermatología, la artritis reumatoide y diversas espondiloartritis en Reumatología, y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), en el ámbito de la Patología Digestiva. En su conjunto, las IMID afectan a un 5-7% de la población occidental, y comparten una predisposición genética, por lo que pueden asociarse en un mismo paciente.

La artritis psoriásica y la aparición de reacciones paradójicas al tratamiento anti-TNF justifican la colaboración entre dermatólogos y reumatólogos, además de la atención conjunta a los pacientes de mayor complejidad. En el caso de la EC y la CU, la presencia de frecuentes manifestaciones dermatológicas (eritema nudoso, dermatosis neutrofilicas o hidradenitis, por ejemplo) y las reacciones paradójicas, junto con el posible desarrollo de manifestaciones reumatológicas, justifican una estrecha colaboración entre especialistas en Dermatología, Reumatología y Patología Digestiva, con especial dedicación a estas enfermedades y experiencia en el empleo de inmunosupresores y fármacos biológicos.

El 21 de noviembre de 2014, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, se desarrolló la primera reunión de gastroenterólogos, reumatólogos y dermatólogos expertos en IMID. Los diferentes especialistas, procedentes de los principales hospitales de Aragón, Baleares y Catalunya, se reunieron con el objetivo de abordar temas de interés conjunto. Los aspectos patogénicos comunes y diferenciales de la EII y la psoriasis; el manejo de otras manifestaciones inflamatorias generalmente asociadas a la actividad de la EII (eritema nudoso, pioderma gangrenoso, artritis); las manifestaciones paradójicas en el contexto del tratamiento anti-TNF y las estrategias actuales y futuras de tratamiento en la EII fueron algunos de los temas debatidos en forma de seminario, cuyo contenido hemos considerado interesante transcribir dada la escasez de bibliografía en este tema.

## Etiopatogenia, genética y comorbilidades: paralelismos entre el tracto gastrointestinal y la piel

Existe un marcado paralelismo entre el tracto digestivo y la piel, al ser extensas superficies de interfase con exposición permanente a diversos antígenos y a un microbioma

individual cuyas alteraciones pueden tener implicaciones patogénicas, así como por tener un sistema inmune complejo asociado a órgano en el que tienen un importante papel tanto la inmunidad innata como la adaptativa.

La etiopatogenia de la EII se explica por la interacción entre factores ambientales y la flora gastrointestinal en un individuo genéticamente susceptible. En la EII se han identificado 163 loci genéticos de susceptibilidad, siendo la gran mayoría comunes en la EC y la CU<sup>1</sup>. Muchos de los polimorfismos y las mutaciones identificadas desempeñan un posible papel patogénico al implicar a las correspondientes proteínas en las vías de la activación linfocitaria, la inmunidad adaptativa, la función de barrera intestinal, el sistema de reparación del epitelio intestinal y la tolerancia inmunológica<sup>1</sup>.

Clásicamente se consideraba que la EC se caracterizaba por una polarización Th1, y la CU, por una polarización Th2 asociada a un déficit de apoptosis linfocitaria<sup>2,3</sup>; en la actualidad se considera que inicialmente predomina la inmunidad innata con alteración de la mucosa intestinal, secreción de péptidos antimicrobianos como las defensinas y activación de los sistemas de reconocimiento de los antígenos bacterianos en la luz intestinal. Los antígenos bacterianos son captados por células presentadoras que migran a los órganos linfoides secundarios (placas de Peyer) para su presentación a los linfocitos T naive, que dependiendo del fenotipo y de las citocinas del medio se diferenciarán a linfocitos Th1, Th2, Th17 y T reguladores que modularán la respuesta frente a estos antígenos<sup>3</sup>. En presencia de determinadas citocinas como TNF, IL12 o IL2 se produce una expansión clonal de los linfocitos T y un reclutamiento de linfocitos T circulantes hacia la lámina propia, condicionando una perpetuación del proceso inflamatorio, aunque todavía no se ha identificado el fenómeno inicial que lo determina. Disponemos de datos que evidencian que en una fase inicial de la EC predominaría la respuesta Th1<sup>4</sup> con aumento de IL2 o IL12, mientras que en la EC evolucionada podría predominar una respuesta Th17 exagerada<sup>5</sup>; estas observaciones podrían tener implicaciones en cuanto a la estrategia terapéutica a plantear en el paciente según el tiempo de evolución de la enfermedad. En la EC precoz se ha descrito una mutación del receptor de IL10<sup>6</sup> que puede tener implicaciones etiopatogénicas pero que no determina las decisiones terapéuticas, que vienen determinadas por el fenotipo y no el genotipo. Por otra parte, tan solo un tercio de los pacientes con EII presentan alguno de los polimorfismos descritos hasta la fecha<sup>6</sup>, lo que evidencia que el componente ambiental es mucho más importante que el genético y que el desarrollo de la EC se debe a la interacción entre la carga genética, el ambiente, el microbioma y los propios genes<sup>6</sup> (fig. 1).

La psoriasis también tiene una base genética, atribuible en un 30-50% al locus de susceptibilidad PSORS1, localizado en el cromosoma 6<sup>7</sup>, aunque en algunos subgrupos de

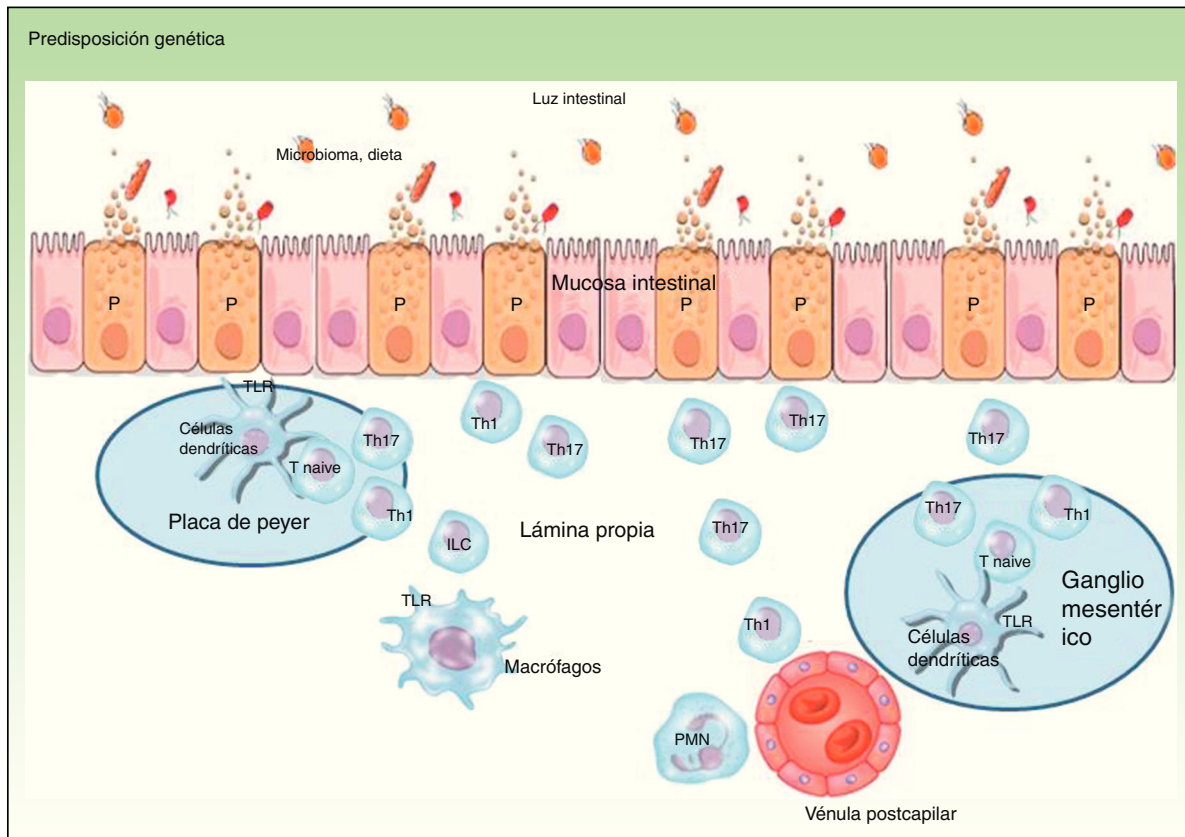


Figura 1 Modelo de patogénesis de la enfermedad de Crohn.

pacientes la carga genética es aún más grande (100% en el caso de la psoriasis guttata)<sup>3</sup>. Se han identificado más de 40 loci de susceptibilidad, cuyos productos génicos se relacionan con la síntesis de proteínas de la epidermis, la inmunidad innata y adquirida y los procesos de transcripción intracelular<sup>8</sup>.

En la actualidad se cree que la principal molécula efectora con importancia patogénica en la psoriasis es la IL17<sup>9,10</sup>, que puede ser sintetizada o liberada por diversos tipos celulares implicados en la inmunidad innata (polimorfonucleares, mastocitos y linfocitos T gamma-delta residentes) y en la adquirida: linfocitos T cooperadores (Th17) y linfocitos CD 8+ (Tc17, predominantes en la epidermis de las lesiones de psoriasis)<sup>11-13</sup>. Los avances en nuestro conocimiento genético de la psoriasis pueden permitir un abordaje personalizado (estratificación genética) identificando factores pronósticos de respuesta al tratamiento, como, por ejemplo, en el caso del haplotipo HLACw6, cuyos portadores tienen una mayor probabilidad de responder a ustekinumab que los que no lo presentan<sup>14</sup> (fig. 2).

Respecto a los factores ambientales, en la EII se han descrito el tabaco y fármacos tales como los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonceptivos orales, siendo de todos ellos el tabaco el único con un potencial patogénico y de rasgo diferencial en EC respecto a CU. Así, en la EC el tabaquismo activo aumenta la susceptibilidad de presentar dicha enfermedad, incluso en los exfumadores. Contrariamente, en la CU los fumadores activos tienen menos susceptibilidad de padecer la enfermedad y los exfumadores presentan un

riesgo incrementado incluso con respecto a los individuos que nunca han fumado previamente<sup>15</sup>. Otros factores que recientemente se han relacionado con el desarrollo de EII, y en especial de EC, son la administración de antibióticos en los primeros años de vida<sup>16</sup>, la contaminación ambiental<sup>17,18</sup> y el déficit de vitamina D<sup>19-21</sup>.

Uno de los factores patogénicos que actualmente están siendo objeto de mayor investigación en el ámbito de la EII es el microbioma o microbiota intestinal. Cada individuo tiene su propia flora intestinal, que puede ser influida por la carga genética, los alimentos ingeridos, los patógenos intestinales o los fármacos, y se han identificado alteraciones características en pacientes con EII: un incremento de *Escherichia coli* enteroinvasivo<sup>22-24</sup> acompañado de un déficit de *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>25-27</sup>, que tendrían implicaciones patogénicas y en el curso evolutivo de la enfermedad<sup>27</sup>.

También se discute el papel del microbioma cutáneo en la patogénesis de la psoriasis<sup>28</sup> y la artritis psoriásica<sup>29</sup>.

Otro aspecto importante en las IMID es la presencia de comorbilidades. En la EII, encontramos las asociadas propiamente al tabaquismo (cáncer de pulmón), a la inmunosupresión, a la inflamación crónica intestinal (carcinogénesis secundaria) y a otras IMID, siendo, entre ellas, la psoriasis la más frecuente<sup>30</sup>. El estado proinflamatorio en la EII podría tener repercusión sistémica y se ha visto que tratando el brote de EC se reducen los niveles séricos de proteína C reactiva, aunque en general se acepta que el estado inflamatorio en la EII es más local que sistémico<sup>31</sup>.

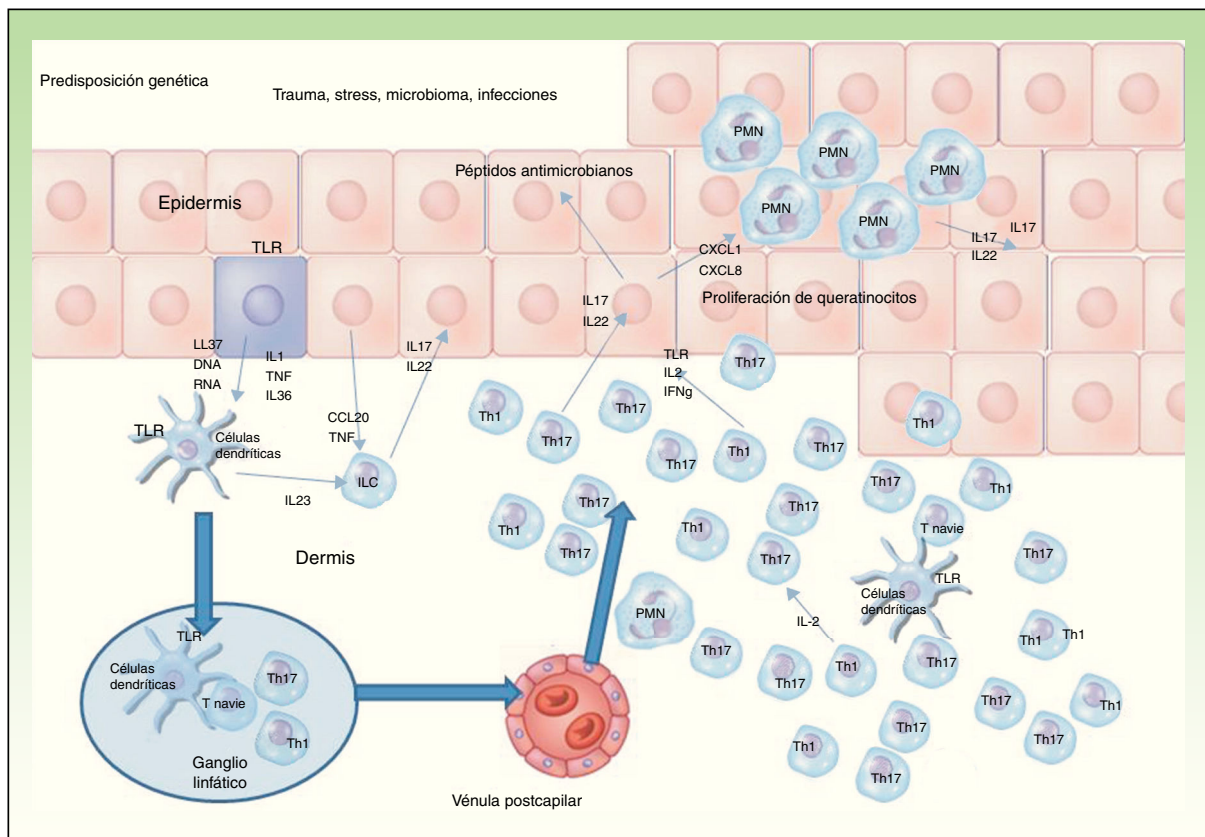


Figura 2 Modelo de patogenia de la psoriasis.

En el caso de la psoriasis, las comorbilidades mejor estudiadas son las relacionadas con enfermedad cardiovascular, asociada a factores de riesgo clásicos como los diversos componentes del síndrome metabólico, sobre todo en el caso de la artritis psoriásica. La obesidad abdominal tendría un papel determinante, ya que los adipocitos funcionan como un órgano endocrino que actúa liberando citocinas proinflamatorias y adipocinas que tienen un efecto sinérgico, promoviendo un estado inflamatorio persistente y favoreciendo la resistencia periférica a la insulina, la aterosclerosis o la aparición de esteatosis hepática<sup>32</sup>. También existe en la psoriasis un aumento en la prevalencia de tabaquismo, que se ha visto relacionado con la estimulación de la inmunidad innata y de la expresión de genes relacionados con la susceptibilidad de la psoriasis<sup>33</sup>.

### Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con psoriasis

Debemos sospechar una EII ante la aparición de algunos de los siguientes signos y/o síntomas con carácter recurrente en nuestros pacientes afectados de psoriasis: dolor abdominal, pérdida de peso, episodios de diarrea con o sin sangre, tenesmo o urgencia defecatoria y presencia de lesiones anogenitales y de determinadas manifestaciones extraintestinales (cutáneas, articulares, oculares). Cabe destacar que cualquier manifestación extraintestinal puede preceder en

años al diagnóstico de la EII; en otros casos estas se presentan en el contexto de un brote inflamatorio y también pueden seguir un curso independiente<sup>34</sup>.

El diagnóstico de EII se establecerá según la definición de Lennard-Jones, que incluye 4 grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se requiere, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo<sup>34</sup>.

Es por ello que a todos los pacientes con sospecha clínica se les indicará la práctica de una endoscopia (colonoscopia + ileoscopia) con toma de biopsias. En los casos en que mediante esta primera prueba no se alcance el diagnóstico, se indicaría una exploración mediante cápsula endoscópica con la finalidad de detectar lesiones en tramos proximales. Una vez la cápsula detecta lesiones, deberemos indicar una enteroscopia para la toma de biopsias y así establecer el diagnóstico de EII.

En cuanto a las pruebas de imagen (enterorresonancia y TAC), son herramientas para el diagnóstico de complicaciones transmurales de la EC, pero no de la EII<sup>34</sup>.

Por otra parte, algunos de los síntomas descritos que nos deben llevar a una sospecha clínica son altamente prevalentes en población general, es por ello que la implementación de la determinación de la calprotectina en heces es muy sensible para el diagnóstico diferencial entre enfermedad orgánica y funcional, reduciendo el número de endoscopias a realizar<sup>35</sup>.

En pacientes con un diagnóstico de EII, la calprotectina fecal es útil para su monitorización, dada la buena correlación con los hallazgos endoscópicos.

## Reacciones paradójicas y nuevos tratamientos en la enfermedad de Crohn

Una reacción paradójica es un efecto del tratamiento médico, por lo general un fármaco, opuesto al que normalmente se esperaría, como, por ejemplo, aparición de psoriasis de novo inducida por un tratamiento indicado para la psoriasis, empeoramiento de una psoriasis preexistente o aparición de granuloma anular, sarcoidosis y pioderma gangrenoso. Puede presentarse en pacientes con IMID de forma secundaria al tratamiento con diferentes agentes biológicos, en especial con antagonistas del TNF alfa.

Las reacciones paradójicas que podemos observar en las EII en tratamiento con anti-TNF pueden ser la aparición de psoriasis, pustulosis palmoplantar, afectación de pliegues o de cuero cabelludo, onicopatía o dermatosis psoriasiforme, siendo esta última la más frecuente. Estas lesiones presentan una histología diversa en la que podemos encontrar reacción psoriasiforme, pústula subcórnea ± eosinófilos, reacción eczematososa y/o reacción liquenoide. La afectación pustulosa palmoplantar puede ser queratodérmica, incapacitante y presenta poca respuesta al tratamiento tópico y sistémico. La patogenia de estas reacciones se desconoce, pero la principal hipótesis apunta a un desequilibrio entre TNF alfa e interferón alfa. Este fenómeno se considera un efecto de clase, por lo que pueden producirlos todos los anti-TNF con una latencia media de 10,5 meses (2 semanas y 80 meses) tras el inicio del tratamiento. Las reacciones paradójicas en EII afectan por igual a hombres y mujeres, el 70% no tienen antecedentes personales ni familiares de psoriasis y se produce con aparente mayor frecuencia en pacientes tratados con infliximab, adalimumab y certolizumab, pero la incidencia es proporcional al número de pacientes y los años de tratamiento<sup>36</sup>. Estos pacientes tienen un 50% de posibilidades de desarrollar nuevamente una reacción paradójica si se reintroduce un fármaco anti-TNF, aunque sea diferente al causante<sup>37</sup>. Recientemente se ha descrito la implicación de la IL12/23 y la vía Th17 en la patogenia de la EII, lo que explicaría su buena respuesta a ustekinumab, y podría considerarse un posible tratamiento en estos casos de reacciones paradójicas por anti-TNF<sup>36</sup>.

Entre los factores de riesgo para desarrollar reacciones paradójicas en los pacientes con EII se encuentran la EC y condiciones tales como el tabaquismo, la obesidad o el tratamiento con infliximab, aunque este dato puede ser sesgado al haber sido el primer anti-TNF que se empleó<sup>38</sup>.

Dado que algunos pacientes pueden desarrollar un nuevo brote de EII al retirar el fármaco anti-TNF y que la sustitución a otro anti-TNF produce muchas veces recurrencia o empeoramiento, se intenta mantener el fármaco anti-TNF si la reacción paradójica no es muy intensa e iniciar tratamientos tópicos y/o sistémicos, generalmente inmunosupresores<sup>39</sup>, de común acuerdo con el dermatólogo. Pero en algunos casos este abordaje curativo es insuficiente, siendo necesario cambiar de clase terapéutica, idealmente con un fármaco eficaz tanto para las manifestaciones

		Psoriasis	
		Activo	Remisión
EII	Activo	Alternativa terapéutica común	Tratamiento EII. No anti-TNF
	Remisión	Tratamiento psoriasis. No anti-TNF	Desescalada terapéutica

**Figura 3** Propuesta de abordaje terapéutico de las reacciones paradójicas en la enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con antifactor de necrosis tumoral.

dermatológicas de la reacción paradójica como para el control de la EII, por lo que ustekinumab parece la mejor alternativa en el momento actual<sup>38</sup> (fig. 3).

## Otras manifestaciones dermatológicas en pacientes con EII

Alrededor de un 30% de los pacientes con EII desarrolla lesiones cutáneas, ya sean específicas de la EII, reactivas como EN y PG en los que se ha identificado una susceptibilidad genética en TRAF3IP2 que interviene en inmunidad humoral y la respuesta a IL17, o bien secundarias a los tratamientos, como el cáncer cutáneo no melanoma<sup>40</sup>.

## Espondiloartropatía asociada y abordaje terapéutico

La afectación articular en pacientes con EII y psoriasis es frecuente, haciendo necesaria en muchas ocasiones la colaboración con reumatólogos expertos. Una anamnesis dirigida exhaustiva es crucial para poder ofrecer el mejor tratamiento en cada caso. La afectación inflamatoria axial y/o periférica resulta determinante del esquema terapéutico. En la EII encontramos 3 formas de artritis<sup>41</sup>. La tipo I es una forma de afectación fundamentalmente periférica, asociada a un brote de la enfermedad intestinal. Es aguda, asimétrica y afecta a menos de 6 articulaciones. La tipo II es una forma poliarticular, migratoria y con tendencia a la simetría. En esta, los síntomas no guardan ningún paralelismo con la actividad de la enfermedad intestinal. Tanto la forma tipo I como la tipo II se presentan como artritis no erosivas. Por último, la tipo III o forma espondilítica cursa como una lumbalgia inflamatoria con rigidez matutina, aunque la sacroileítis puede ser asintomática en un 4-18% de los pacientes. En caso de sospecha clínica con radiología de sacroilíacas no concluyente, la resonancia magnética nuclear se considera la prueba de elección para detectarla en fases precoces<sup>42,43</sup>.

En el tratamiento de la artritis asociada a EII pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos, aunque deben utilizarse con precaución, dado que pueden agravar la EII (CU). El único antiinflamatorio no esteroideo para el que no se ha observado una exacerbación de la EII es celecoxib<sup>44,45</sup>. Los corticoides a dosis bajas también pueden controlar la afectación articular periférica, pero los inmunosupresores como sulfasalazina y metotrexato son las opciones terapéuticas más empleadas, en especial cuando existe afectación periférica<sup>46</sup>. Sin embargo, metotrexato no ha demostrado ser eficaz en la afectación axial y, por tanto, no

se recomienda<sup>47,48</sup>. En caso de afectación periférica refractaria o afectación axial están indicados los antagonistas del TNF, como infliximab<sup>49-51</sup>.

## Similitudes y diferencias en el tratamiento de las IMID en Dermatología y Patología Digestiva

En ambas especialidades se pueden emplear tratamientos por vía tópica, inmunomoduladores sistémicos como metotrexato y fármacos biológicos, pero con algunas características terapéuticas, así como azatioprina como primera opción terapéutica sistémica en la EII y ante la inefectividad de etanercept en el tratamiento de esta. Vale la pena mencionar que en el caso de la EII se dispone de una panoplia más limitada, ya que tan solo disponemos de algunos fármacos anti-TNF efectivos (infliximab y adalimumab; golimumab solo en la CU), si bien en un futuro próximo se prevé la aprobación de otras moléculas no anti-TNF (ustekinumab, tofacitinib, vedolizumab) para las que en distintos estudios se han reportado resultados favorables<sup>52,53</sup>. En el tratamiento de la EC clásicamente se optaba por una estrategia escalonada, iniciando con corticoides, añadiendo inmunomoduladores y, por último, sumando fármacos anti-TNF si no se alcanzaba la remisión. Sin embargo, en la actualidad el tratamiento se plantea según la localización, el patrón y la gravedad de la enfermedad, optando por una estrategia escalonada, escalonada acelerada o directamente intensiva<sup>52,53</sup>. Esta estrategia hace que actualmente más pacientes reciban tratamiento con anti-TNF para el control de los brotes. Tanto en la EII como en el ámbito de la artritis psoriásica resulta muy importante iniciar el tratamiento en el período de «ventana de oportunidad», definido como el tiempo en el que la intervención terapéutica modificará la evolución de la enfermedad y el potencial desarrollo de complicaciones<sup>54,55</sup>.

Así como en la EII es frecuente el uso de tratamientos combinados con azatioprina y/o 6-mercaptopurina y fármacos anti-TNF, en la psoriasis generalmente se sigue un esquema de monoterapia, ya sea con fármacos biológicos o clásicos, aunque la combinación con fototerapia o metotrexato aumenta la eficacia del tratamiento y, en el caso del segundo, puede prevenir el desarrollo de inmunogenicidad<sup>56</sup>.

## Conclusión

Las IMID presentan similitudes patogénicas que justifican la convergencia en el abordaje terapéutico con anti-TNF, pero también diferencias relacionadas con las características propias de los órganos diana. La presencia de antígenos microbianos, la destrucción de la mucosa y las secuelas resultantes en el caso de la EII determinan una «ventana de oportunidad» terapéutica. Las manifestaciones dermatológicas y reumatológicas son frecuentes en los pacientes con EII y requieren un abordaje conjunto con dermatólogos y reumatólogos de referencia, entrenados en el tratamiento sistémico de la psoriasis y las espondiloartropatías, y con especial experiencia en el manejo de agentes biológicos. Es, por tanto, prioritaria la formación transversal entre especialidades y el establecimiento de circuitos de derivación e

interconsulta rápida, con el objetivo de ofrecer una atención integral al paciente, hacer frente a las reacciones paradójicas y salvaguardar en lo posible el tratamiento biológico, dada la escasez de alternativas terapéuticas efectivas en pacientes con EII.

## Financiación

La reunión recibió soporte logístico por parte de Janssen-Cilag.

## Conflicto de intereses

Janssen-Cilag ha facilitado la reunión y el soporte técnico y metodológico pero ninguno de sus miembros ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito. Lluís Puig ha recibido honorarios por consultoría por parte de Merck, AbbVie i Janssen.

## Agradecimientos

Dado que hay un límite en el número de autores, queremos agradecer a todos los participantes de la reunión su asistencia y colaboración:

Ponentes: S. Calvet (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España), J. M. Carrascosa (Servicio de Dermatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España), E. Domènech (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España), J. Guardiola (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España), S. Khorrami (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitari de Son Espases, Palma de Mallorca, España), A. Laiz (Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España), J. Luelmo (Servicio de Dermatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España), J. Notario (Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España)

Discusores: X. Aldeguer (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España), M. Alsina (Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España), M. Andreu (Servicio de Patología Digestiva, Hospital del Mar, Barcelona, España), G. Aparicio (Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España), M. Ara (Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España), M. T. Arroyo (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España), N. Borrueal (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España), D. Busquets (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España), M. Esquius (Servicio de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa, España), F. Gallardo (Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España), J. Llao (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa, España), L. Márquez (Servicio de Patología Digestiva, Hospital del Mar, Barcelona, España), M. Piqueras (Servicio de Patología Digestiva, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España), A. Pol (Servicio de

Dermatología, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, España), M. Ribera (Servicio de Dermatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España), E. Ricart (Servicio de Patología Digestiva, Hospital Clínic, Barcelona, España), A. Sanso (Servicio de Patología Digestiva, Hospital de Manacor, Mallorca, España), A. Sapiña (Servicio de Patología Digestiva, Hospital de Manacor, Mallorca, España), D. Vila (Servicio de Dermatología, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa, España).

## Bibliografía

- Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:294–303.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474:307–17.
- Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:535–45.
- Kugathasan S, Saubermann LJ, Smith L, Kou D, Itoh J, Binion DG, et al. Mucosal T-cell immunoregulation varies in early and late inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56:1696–705.
- Veny M, Esteller M, Ricart E, Piqué JM, Panés J, Salas A. Late Crohn's disease patients present an increase in peripheral Th17 cells and cytokine production compared with early patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:561–72.
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033–45.
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4, pii: a015354.
- Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33:1–11.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866–73.
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888–98.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: Mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311–21.
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:490–500.
- Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:141–50.
- Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2013;169:458–63.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–71.
- Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2687–92.
- Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2412–9.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: An ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1138–45.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000;130:2648–52.
- Bendix-Struve M, Bartels LE, Agnholt J, Dige A, Jørgensen SP, Dahlerup JF. Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1364–72.
- Bartels LE, Bendix M, Hvas CL, Jørgensen SP, Agnholt J, Agger R. Oral vitamin D3 supplementation reduces monocyte-derived dendritic cell maturation and cytokine production in Crohn's disease patients. *Inflammopharmacology*. 2014;22:95–103.
- Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:412–21.
- Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, et al. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology*. 2004;127:80–93.
- Sasaki M, Sitaraman SV, Babbitt BA, Gerner-Smith P, Ribot EM, Garrett N, et al. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab Invest*. 2007;87:1042–54.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium *prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16731–6.
- Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecali bacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1183–9.
- Arijs I, de Hertogh G, Machiels K, van Steen K, Lemaire K, Schraenen A, et al. Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:748–61.
- Fry L, Baker BS, Powles AV, Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol*. 2015;24:241–4.
- Castelino M, Eyre S, Upton M, Ho P, Barton A. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: Challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:777–84.
- Castro VM, Apperson WK, Gainer VS, Ananthakrishnan AN, Goodson AP, Wang TD, et al. Evaluation of matched control algorithms in EHR-based phenotyping studies: A case study of inflammatory bowel disease comorbidities. *J Biomed Inform*. 2014;52:105–6111.
- Toedter GP, Blank M, Lang Y, Chen D, Sandborn WJ, de Villiers WJ. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2768–73.
- Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Fonseca E, et al. Obesity and psoriasis: Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:31–44.
- Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: A review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2011;165:1162–8.
- Gecse K, Khanna R, Stoker J, Jenkins JT, Gabe S, Hahnloser D, et al. Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J*. 2013;1:206–13.
- Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29:369–72.
- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory

- bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1318–27.
37. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:517–24.
  38. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63:567–77.
  39. Buisson A, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L, et al. Methotrexate for psoriasiform lesions associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1175–80.
  40. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, Cano C, Romero-Gómez M. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:291–5.
  41. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1915–24.
  42. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs.* 2012;72:2333–49.
  43. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520–7.
  44. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: A randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:203–11.
  45. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:963–70.
  46. 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;42:2325–9.
  47. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010;4:257–68.
  48. Clegg DO. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006;78:24–31.
  49. Ellman MH, Hanauer S, Sitrin M, Cohen R. Crohn's disease arthritis treated with infliximab: An open trial in four patients. *J Clin Rheumatol.* 2001;7:67–71.
  50. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Schreiber S, et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2688–90.
  51. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:665–70.
  52. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al., Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1130–41.
  53. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al., CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519–28.
  54. Van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al., COIN study group; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Risk factors of work disability in patients with inflammatory bowel disease—A Dutch nationwide web-based survey: Work disability in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:590–7.
  55. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415–22.
  56. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al., Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: On efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694–709.