



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Pioderma gangrenoso:
Revisión de la literatura y estudio transversal retrospectivo en el Hospital
Universitario de Basurto.

Autora:
Sara Hernández Alonso
Directora:
Dra. Ana Sánchez Díez

© 2019, Sara Hernández Alonso

Leioa, 24 de marzo de 2020

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer enormemente al servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Basurto por permitirme la realización de este proyecto; y en especial, a mi directora, la Dra. Ana Sánchez, por haberme guiado con el planteamiento, y por la rápida comunicación, y valiosa ayuda que me ha facilitado. Así mismo, me siento profundamente agradecida al Dr. Mikel Meruelo, quien ha estado siempre atento a mi trabajo, y dispuesto a solucionar las dudas que se me iban planteando, proporcionándome los mejores consejos que pudiera desear. Igualmente, me gustaría dar las gracias a los estadísticos que me han ayudado en el análisis de los datos, brindándome las herramientas necesarias para completar mi trabajo de fin de grado. Por último, agradezco a los pacientes que han participado en este estudio su colaboración, ya que sin ellos, éste no hubiera sido posible.

RESUMEN

Introducción. El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica autoinflamatoria que se caracteriza por una úlcera dolorosa de base purulenta con bordes socavados y necróticos. La ausencia de criterios diagnósticos, pruebas de laboratorio y hallazgos histológicos específicos hacen de su diagnóstico un reto. La respuesta al tratamiento tópico no siempre resulta favorable, por lo que, en ocasiones, se requerirán tratamientos inmunosupresores agresivos durante largo tiempo.

Objetivos. Revisar la evidencia científica existente, y analizar los datos de 18 pacientes con PG atendidos el Hospital Universitario de Basurto (HUB). Posteriormente, comparar los hallazgos de la literatura con la realidad hospitalaria.

Material y métodos. Se investigó en *PubMed*, *Cochrane*, *Web of science*, *Up to date* y *Scopus*. Se accedió a las historias clínicas mediante *Clinic* y *Osabide global*. Se completó una base de datos que fue analizada con los programas SPSS y STATA.

Resultados y discusión. Se ha descrito la historia, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, anatomía patológica, tratamiento, pronóstico, calidad de vida y prevención del PG, destacando su complicado manejo y las terapias futuras. Además, se ha observado similitud entre los hallazgos de este estudio y la evidencia científica existente, así como alguna asociación significativa entre las diferentes variables.

Conclusiones. Se cree que el PG tiene un origen multifactorial basado en la disfunción de neutrófilos y en alteraciones genéticas e inflamatorias. Su diagnóstico es clínico y de exclusión. La evidencia sobre el manejo es limitada al no existir ensayos clínicos controlados y aleatorizados, siendo necesarios más estudios. Se espera que las nuevas terapias emergentes mejoren su manejo.

Palabras clave. Pioderma gangrenoso, dermatosis neutrofílica autoinflamatoria, patergia, neutrófilos, corticoides, inmunosupresores, anti-TNF.

[Pyoderma gangrenosum: literature review and retrospective cross-sectional study at the University Hospital of Basurto]

ABSTRACT

Introduction. *Pyoderma gangrenosum (PG) is an autoinflammatory neutrophilic dermatosis characterized by a painful ulcer with a purulent base, and undermined and necrotic edges. The lack of diagnostic criteria, laboratory tests and specific histological findings make its diagnosis a challenge. The response to topical treatment is not always favorable, so, in many cases, aggressive treatments will be required for long time.*

Objectives. *To review the current scientific evidence, and to analyze the data of 18 patients with PG treated in the University Hospital of Basurto (HUB). Subsequently, compare the findings of the literature with the hospital reality.*

Material and methods. *Pubmed, Cochrane, Web of science, Up to date, and Scopus were used. Medical records were accessed through Clinic and Osabide Global. A database was completed and analysed using SPSS and STATA programmes.*

Results and discussion. *The history, epidemiology, physiopathology, signs/symptoms, diagnosis, pathological anatomy, treatment, prognosis, quality of life and prevention of PG have been described, highlighting its complicated management and future therapies. In addition, similarity has been observed between the findings of this study and the existing evidence, as well as some significant association between the different variables.*

Conclusions. *PG is believed to have a multifactorial origin based on neutrophil dysfunction as well as on genetic and inflammatory variations. Its diagnosis is clinical and by exclusion. The evidence for management is limited in the absence of randomized controlled clinical trials, so further studies are needed. New emerging therapies are expected to improve its treatment.*

Key words. *Pyoderma gangrenosum, autoinflammatory neutrophilic dermatosis, patergy, neutrophils, corticoids, immunosuppressants, anti-TNF.*

ÍNDICE

1. Introducción.....	pg.1
2. Objetivos.....	pg.2
3. Material y métodos.....	pg.3
4. Resultados de la revisión bibliográfica.....	pg.4
4.1. Fisiopatología.....	pg.4
4.2. Características clínicas.....	pg.7
4.3. Diagnóstico.....	pg.10
4.4. Anatomía patológica.....	pg.12
4.5. Tratamiento.....	pg.13
4.7. Pronóstico.....	pg.18
4.8. Calidad de vida.....	pg.18
4.9. Prevención.....	pg.19
5. Resultados del estudio descriptivo de pacientes con pioderma gangrenoso atendidos en el HUB.....	pg.19
5.1. Sociodemografía de la población a estudio.....	pg.20
5.2. Análisis descriptivo.....	pg.23
5.3. Análisis correlacional.....	pg.29
6. Discusión.....	pg.34
7. Conclusiones.....	pg.40
8. Bibliografía.....	pg.41

1. INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) pertenece al grupo de las dermatosis neutrofílicas autoinflamatorias ⁽¹⁾. Se trata de una asociación de enfermedades heterogéneas (entre las que también se encuentran la enfermedad de Beçhet y el síndrome de Sweet) que se caracterizan por alteraciones cutáneas con infiltrado inflamatorio e histopatología común, y que rara vez afectan a órganos internos ⁽²⁾. Destaca un aumento de la expresión de citoquinas y quimioquinas en la piel lesionada, alterando la activación y migración de los neutrófilos ⁽³⁾.

El pioderma gangrenoso fue primeramente descrito en 1908 por el francés Brocq ⁽⁴⁾, quien le bautizó con el nombre de “*geometrical phagedenism*” por sus bordes, y por su naturaleza necrótica y rápidamente progresiva ⁽⁵⁾. No obstante, no fue hasta 1930 cuando Brunsting y sus colaboradores lo introdujeron en la literatura científica, denominándolo pioderma gangrenoso ⁽⁴⁾. A pesar de esta denominación, el PG no es de causa infecciosa ni presenta gangrena vascular ⁽⁶⁾.

Su presentación más común es una pápula, nódulo o pústula inflamatoria, dolorosa, que progresa a una úlcera de base purulenta, y que muestra bordes irregulares, edematosos, socavados, violáceos y necróticos ⁽⁷⁾. Estas lesiones pueden aparecer en cualquier localización, y cuando lo hacen en la cabeza o en el cuello se utiliza el término de pioderma maligno ⁽⁸⁾. Raramente presenta afección extracutánea, y, de hacerlo, es más frecuente a nivel pulmonar, produciendo lesiones cavitadas, infiltrados y nódulos ⁽⁹⁾. Actualmente, se desconoce si el tabaco representa un factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad ⁽⁹⁾.

En relación a la epidemiología del PG, se trata de una patología rara, con una incidencia estimada de 3-10 casos por millón habitantes/año, afectando principalmente a adultos de entre 40-60 años ⁽²⁾. Existe un ligero predominio en mujeres ⁽²⁾ (ratio 3:1 según algunos estudios retrospectivos ⁽¹⁾), salvo en el PG maligno, que afecta sobre todo a hombres jóvenes (menores de 40 años) ⁽⁸⁾. Menos de un 5% de los casos ocurren en niños ⁽⁶⁾. No parece existir una predisposición étnica ni cultural ⁽⁸⁾; y, a pesar de que puedan existir familias con PG y síndromes

hereditarios en los que el PG es una manifestación, la mayoría de los pacientes no presentan historia familiar ⁽¹⁰⁾.

Aproximadamente, el 50% (incluso algunos autores afirman que hasta un 70% ⁽¹¹⁾) de los pacientes con PG presentan además otras patologías asociadas, entre las que destaca la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ⁽²⁾. De hecho, las lesiones características de PG aparecen en un 5-12% de los casos de colitis ulcerosa y en un 1-2% de los casos de enfermedad de Crohn ⁽⁶⁾. Otras comorbilidades relacionadas son: la hepatitis crónica ⁽⁴⁾, las neoplasias hematológicas ⁽²⁾, la artritis reumatoide y las artritis seronegativas ⁽¹⁰⁾. La mortalidad del PG es tres veces mayor que la de la población general, especialmente en aquellos que asocian enfermedad inflamatoria intestinal ⁽⁴⁾, siendo la principal causa de muerte la sepsis y sus complicaciones ⁽¹²⁾.

El PG es considerado un diagnóstico clínico de exclusión debido a la falta de criterios diagnósticos histopatológicos y de laboratorio. El tratamiento está basado en la corticoterapia y en los fármacos inmunosupresores tópicos y/o sistémicos. Las terapias biológicas, incluyendo el anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α), han sido empleadas en los últimos años, pero se espera que nuevas terapias dirigidas revolucionen el futuro manejo del PG ⁽⁶⁾. Sin embargo, la evidencia sobre el tratamiento es limitada, puesto que no existen grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados. De ahí surge el interés en este tema, de la necesidad de un mayor conocimiento de la fisiopatología y manejo de esta enfermedad, ya que los tratamientos se utilizan durante largos periodos de tiempo, y no se libran de importantes efectos adversos.

2. OBJETIVOS

- Conocer con profundidad la historia, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico, anatomía patológica, tratamiento, pronóstico, calidad de vida y prevención del pioderma gangrenoso descritos en la literatura científica, centrándose especialmente en el gran abanico de posibilidades terapéuticas existentes dado su complicado manejo.
- Realizar un estudio descriptivo transversal retrospectivo de los pacientes con pioderma gangrenoso atendidos en el servicio de dermatología del Hospital

Universitario de Basurto (HUB) en los últimos 9 años. Para ello, se estudiarán diferentes variables, se describirán los hallazgos, y se analizarán las asociaciones entre dichas variables.

- Comparar los resultados del estudio en el HUB con la evidencia científica existente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Por un lado, la información para realizar la revisión de la literatura se obtuvo de *PubMed*, *Cochrane*, *Web of science*, *Up to date* y *Scopus*. La investigación en *PubMed* fue la más amplia, y se realizó con la siguiente estrategia de búsqueda: "*Pyoderma Gangrenosum*"[Mesh] AND ((*Clinical Trial*[ptyp] OR *Meta-Analysis*[ptyp] OR *Observational Study*[ptyp] OR *Review*[ptyp] OR *systematic*[sb]) AND "2009/10/12"[PDat]: "2019/10/09"[PDat] AND (*English*[lang] OR *Spanish*[lang])).

Por otro lado, con objeto de recopilar los datos para el estudio observacional de pacientes con PG, y tras la obtención del dictamen favorable del comité ético de investigación clínica de la OSI de Bilbao-Basurto, se utilizaron dos programas de acceso a las historias clínicas de Osakidetza: *Osabide global* y *Clinic*. En dicho estudio se incluyeron todos los pacientes con PG tratados en el servicio de dermatología del HUB de los que se tiene constancia por vía informatizada, esto es, desde enero de 2011 hasta enero de 2020. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para poder proceder a la recogida y análisis de datos de sus respectivas historias clínicas.

De cada paciente se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, edad al diagnóstico, tiempo hasta el diagnóstico (meses), patología asociada, antecedentes personales, subtipo de PG, región afectada, número de lesiones, afectación extracutánea, existencia o no de patergia y de sobreinfección, diversos parámetros analíticos [leucocitos, neutrófilos, velocidad de sedimentación globular (VSG), y proteína C reactiva (PCR), tanto en el momento del diagnóstico como tras el tratamiento útil], hallazgos anatomopatológicos, necesidad de ingreso por PG, tratamiento recibido (tópico, intralesional, sistémico, intervencionista y/o

antibióticos) y tratamiento útil, respuesta al tratamiento, reacciones no deseadas, tiempo en remisión y presencia de recidivas. Se ha considerado como tratamiento útil a aquel que se recogía en la historia clínica que proporcionó una mejoría clínica significativa de las lesiones, así como de los parámetros analíticos inflamatorios.

Posteriormente, las variables recogidas fueron analizadas con los programas estadísticos SPSS y STATA. Los resultados se representaron mediante gráficos y tablas, exponiendo los estadísticos de tendencia central, posición y dispersión oportunos para cada variable, o incluyendo sus frecuencias absolutas y relativas. A parte de este análisis descriptivo, se elaboró un estudio correlacional no-paramétrico (Test exacto de Fisher, U de Mann-Whitney y coeficiente de correlación de Spearman) de las variables de mayor interés. Se seleccionaron este tipo de pruebas puesto que se partía de un número de sujetos muy bajo ($n=18$), y las variables no seguían una distribución normal. Se consideraron significativos los resultados con un valor $p<0,05$.

4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se obtuvieron un total de 180 artículos, incluyendo 84 revisiones, 15 meta-análisis, 2 ensayos clínicos, 48 series de casos, numerosos estudios retrospectivos, y el resto artículos más generales, no relacionados directamente con el PG. Los artículos sobre el manejo de esta patología fueron los más abundantes. Tras la lectura de los *abstracts*, únicamente 39 se consideraron relevantes y seleccionados para su inclusión en este artículo.

4.1. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del PG no se conoce completamente, y destaca por su complejidad y carácter multifactorial ⁽¹⁾. Se produce una desregulación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, y tanto celular como humoral. El resultado final es un aumento de los niveles de citoquinas, las cuales contribuyen a la formación de infiltrados neutrofílicos principalmente a nivel cutáneo ⁽³⁾.

Según Alavi, A., French, L., et al (2017), los pilares implicados en la patogénesis del PG son tres: las mutaciones genéticas, la disfunción de neutrófilos y una respuesta inflamatoria anormal ⁽³⁾.

4.1.1. Mutaciones genéticas

Se han descrito en la literatura numerosas alteraciones a nivel genético que afectan al funcionamiento del sistema inmune en esta patología.

Por un lado, existe una sobreexpresión de los mediadores de la migración de neutrófilos (IL-8RA), de la metaloproteinasa 3 y del factor de necrosis tumoral asociado a receptor (TRAF), todos ellos relacionados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes ⁽³⁾.

Así mismo, se han descrito casos de una mutación en un gen del cromosoma 15q que codifica la proteína de interacción prolina-serina-treonina fosfatasa (PSTP1P1). Dicha mutación condiciona una menor inhibición de los inflamomas, un complejo esencial para la formación de interleucina (IL)-1 β , implicada en el reclutamiento y activación de los neutrófilos ⁽³⁾. Las alteraciones en la PSTP1P1 se observan principalmente en los síndromes genéticos asociados al PG, en los que existe una producción aumentada de IL-1 ⁽¹⁾. Entre ellos destacan: el síndrome PAPA (artritis piogénica, pioderma gangrenoso y acné), el síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) y el PAPASH (artritis piogénica, pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa) ⁽³⁾. Existen además otros síndromes que incluyen al PG: PsPASH (artritis psoriásica, PG, acné e hidradenitis supurativa), PAC (PG, acné y colitis ulcerosa) y PASS (PG, acné y espondiloartritis) ⁽⁶⁾. Otra mutación relacionada con la disregulación en el procesamiento y secreción de IL-1 es la mutación de cambio de sentido del gen NALP3/CIAS1, la cual lleva a una hiperactivación e hipersecreción de esta interleucina ⁽¹³⁾. Además, la IL-23, una citoquina que juega un papel importante en dirigir la inflamación mediada por IL-17 y neutrófilos, está sobreexpresada en las lesiones del PG ⁽⁶⁾.

Por otro lado, el defecto en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa – presente en algunos pacientes que padecen pioderma gangrenoso – se ha asociado a la aparición de úlceras en la piel ⁽³⁾. También se ha observado que la mutación en la quinasa Janus

(JAK), implicada en la señalización con citoquinas, no solo está alterada en las patologías mieloproliferativas, sino también en el PG ⁽³⁾. Igualmente, se cree que el factor de colonias formadoras de granulocitos-monocitos (GM-CSF) está afectado en estos pacientes, por lo que se ven alteradas la adhesión y la proliferación de los neutrófilos ⁽³⁾.

Finalmente, han sido descritas mutaciones en el gen PTPN6 (proteína tirosina fosfatasa sin receptor de tipo 6). Este gen codifica una proteína encargada de la señalización molecular que participa en una gran variedad de procesos celulares: crecimiento celular, diferenciación, mitosis y transformación oncogénica ⁽⁴⁾. El resultado es una fosforilación/desfosforilación aberrante de la enzima relacionada con la apoptosis, la caspasa 8 (CASP-8), potenciando así la supervivencia prolongada de los neutrófilos ⁽⁴⁾.

4.1.2. Disfunción de los neutrófilos e inflamación anormal

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica que se caracteriza por infiltrados asépticos de neutrófilos e inflamación sistémica ⁽³⁾. El origen de estos infiltrados se debe a alteraciones a varios niveles: en la producción de quimioquinas por las células T para reclutar a los neutrófilos, en la migración de éstos y en su capacidad bactericida y fagocitaria ⁽¹⁾. Como resultado, los neutrófilos alterados salen del torrente sanguíneo a un ritmo mayor del debido, potenciado por el aumento de las interacciones integrina-endotelio comunes en el PG ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, estas células no son las únicas responsables del PG, ya que se han descrito casos en pacientes con neutropenia, lo cual sugiere un origen multifactorial ⁽¹⁵⁾.

En suma, el hecho de que el PG coexista con diferentes enfermedades autoinmunes, inflamatorias y neoplásicas, así como sus diversas variantes clínicas y sus características histológicas cambiantes, son una prueba más de la existencia de un patrón de respuesta tisular que refleja anomalías en la cascada de inflamación y en los mecanismos de defensa ⁽¹³⁾.

El estudio de Wu, B., et al (2017) apoya los pilares de la fisiopatología del PG previamente descritos, pero, añade otras dos posibilidades: la apoptosis de queratinocitos y las modificaciones epigenéticas ⁽¹⁴⁾. Por un lado, los inhibidores de

tirosina quinasa (sunitinib y pazopanib) – implicados en el PG inducido por drogas – llevan a la apoptosis de queratinocitos. Como consecuencia, se produce la liberación de patrones moleculares asociados a daño (con las siglas anglosajonas DAMPs) que activan receptores similares a Toll (TLRs) en las células inmunes ⁽¹⁴⁾. Esto se traduce en una inflamación estéril por la producción de mediadores proinflamatorios y el reclutamiento de neutrófilos ⁽¹⁴⁾. Por otro lado, se ha relacionado también la azacitidina con el PG. Este medicamento produce hipometilación del DNA, y aumenta la producción de interferón, lo cual puede promover una reacción inflamatoria ⁽¹⁴⁾.

4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Si bien el PG es más frecuente en el área pretibial, puede aparecer en cualquier localización ⁽⁵⁾. La presentación clínica es muy heterogénea, lo cual hace del diagnóstico un reto ⁽³⁾. Frecuentemente se manifiesta inicialmente como nódulos dolorosos, que, posteriormente, progresan para formar pústulas estériles altamente friables con bordes violáceos bien definidos ⁽⁸⁾. Los bordes de la lesión suelen estar infiltrados, y la zona central excavada y ulcerada. Dichas alteraciones curan con cicatrices cribiformes, ⁽⁸⁾ atróficas o “en papel de fumar” ⁽¹⁶⁾. Pueden aparecer síntomas sistémicos inespecíficos asociados como fiebre, mialgias y artralgias ⁽⁵⁾.

El curso varía desde lesiones relativamente indolentes a aquellas que son agresivas o fulminantes ⁽³⁾. Destaca además el fenómeno de patergia, presente en el 20-30% de los pacientes, y que consiste en la aparición de lesiones de pioderma gangrenoso en áreas de traumatismos o de intervenciones quirúrgicas ⁽²⁾, siendo más comúnmente descrito tras cirugías de mama o cardiotorácicas ⁽³⁾. Se ha sugerido que este fenómeno se debe al incremento de actividad de los polimorfonucleares ⁽¹⁵⁾. Esta entidad afecta predominantemente a adultos, ya que se conocen pocos casos descritos en niños ⁽¹⁰⁾.

Existen principalmente cinco subtipos de PG, y aunque esta clasificación pueda suponer una ayuda para los clínicos, es importante especificar que las úlceras cutáneas representan el paso final de la mayoría de las lesiones ⁽⁴⁾:

-PG ulcerativo: es la forma más común (85% de los casos ⁽¹⁰⁾). Se inicia con un nódulo o pústula que acaba convirtiéndose en una úlcera con bordes violáceos, socavados y rodeados de intenso eritema, edema y exudado ⁽²⁾. Aparece más frecuentemente en las extremidades inferiores, y es de progresión rápida. Se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis y los cuadros mieloproliferativos ⁽³⁾.

-PG bulloso o atípico: es una variante poco común en la que destacan las bullas azul-grisáceas que rápidamente erosionan dejando úlceras superficiales ⁽²⁾. Aparece principalmente en la cara ⁽³⁾ y en las extremidades superiores, sobre todo en el dorso de las manos ⁽⁶⁾. Se asocia comúnmente a enfermedades mieloproliferativas como la leucemia mieloide aguda ⁽³⁾.

-PG vegetativo o superficial: la morfología de las lesiones varía desde lesiones vegetativas a úlceras superficiales, pero sin el borde violáceo, edema y exudado característico del PG ulcerativo ⁽²⁾. No parece existir asociación con otras enfermedades, y responde a terapias menos agresivas, por lo que se considera una variante más benigna ⁽³⁾. Afecta principalmente al tronco, y, repetidamente, aparece tras un traumatismo ⁽⁶⁾.

-PG pustuloso: es un subtipo raro de PG en el que predominan múltiples pústulas simétricas y pequeñas con un halo eritematoso ⁽²⁾. Se asocia ocasionalmente con la enfermedad inflamatoria intestinal ⁽³⁾.

-PG periostomal: es una variante del PG que aparece cerca de las zonas donde hay estomas. Se caracteriza por pápulas dolorosas que erosionan a úlceras similares al subtipo ulcerativo. Se cree que es una respuesta patérgica a la lesión cutánea generada para colocar el estoma ⁽²⁾. Se relaciona con la enfermedad inflamatoria intestinal y las neoplasias entéricas ⁽³⁾.

Existen además otros subtipos menos frecuentes como el PG postquirúrgico (que suele aparecer en forma de úlceras, principalmente, en el pecho y en el abdomen) ⁽⁶⁾, el PG que aparece en quemaduras ⁽⁶⁾ y el PG inducido por fármacos ⁽³⁾.

En la revisión realizada por Wang, J., et al (2018), se analizaron 52 casos de PG inducido por fármacos, entre los que se encontraban: isotretinoína, sunitinib, propiltiouracilo, factores estimuladores de colonias de granulocitos, inhibidores de la tirosin kinasa, anti TNF α , cocaína y levamisole ⁽¹⁷⁾. El Naranjo Score – un algoritmo

para establecer causalidad entre fármaco y efecto adverso— más alto resultó para la cocaína y el levamisole, responsables de las lesiones cutáneas en 13 de los 52 pacientes ⁽¹⁷⁾. Si existe sospecha clínica de esta reacción, el fármaco implicado debe ser suprimido inmediatamente ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el problema reside en que, en ocasiones, las manifestaciones cutáneas pueden aparecer años después de introducir la medicación ⁽¹⁾.

En cuanto a las enfermedades sistémicas que aparecen asociadas en un 50% de los casos al PG ⁽⁸⁾, las más frecuentes son la EII, la artritis y las enfermedades hematológicas ⁽⁷⁾. La proporción de pacientes con comorbilidades específicas varía según los estudios. En uno de los estudios más grandes, un estudio de cohortes de 365 adultos con PG (2018), 161 (45%) presentaron comorbilidades asociadas: 42% EII, 21% artritis inflamatoria, 7% neoplasias malignas de órgano sólido, 6% neoplasias hematológicas, 5% alteraciones hematológicas (gammapatía monoclonal, policitemia vera o síndromes mielodisplásicos), etc ⁽¹⁸⁾. Otros datos adicionales de este estudio sugieren que la edad del paciente influye en el riesgo de padecer dichas comorbilidades: aquellos de 65 años o mayores son más propensos a desarrollar artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, alteraciones hematológicas y neoplasias malignas de órgano sólido ⁽¹⁸⁾.

En la población pediátrica, el PG muestra un perfil clínico diferente. Según un estudio retrospectivo realizado por Kechician, et al (2017), los niños tienden a presentar sobre todo lesiones diseminadas y múltiples (46,5%) y, en ocasiones, lesiones localizadas en el periné (7,8%), cabeza (3,9%) o mucosa oral (3,9%), en vez de en extremidades inferiores ⁽¹⁹⁾. En este estudio, la mayoría de los niños presentaron PG de subtipo ulceroso. En la población pediátrica, el PG también se asocia con otras enfermedades autoinmunes, pero destacan principalmente los síndromes autoinflamatorios PAPA, PASH y PAPASH, así como las neoplasias hematológicas ⁽¹⁹⁾. Finalmente, especial mención merece el seguimiento de los niños tratados con corticoides ya que éstos pueden afectar a su crecimiento y desarrollo ⁽¹⁹⁾.

El PG rara vez cursa con manifestaciones extracutáneas por acúmulo de neutrófilos en otros órganos distintos de la dermis, pero de hacerlo, se han descrito las siguientes: nódulos pulmonares asépticos con o sin cavitación, derrame pleural,

enfermedad intersticial pulmonar, escleritis, úlceras corneales, poliartritis estéril, y miositis neutrofílica ⁽³⁾.

Aunque no es muy frecuente, se han descrito casos de PG en mujeres embarazadas (durante el segundo o tercer trimestre, o, incluso, en el post-parto). Esto se debe a que el embarazo es un proceso que asocia neutrofilia progresiva estimulada por la placenta, como consecuencia de la liberación de factores estimuladores de colonias de granulocitos ⁽¹⁾. Además, algunos de estos casos se producen por el fenómeno de patergia, ya que las lesiones aparecen típicamente en la herida de la cesárea o en las extremidades (zonas más expuestas a traumatismos) ⁽¹⁵⁾.

En resumen, los principales factores de riesgo para el desarrollo del PG son: la edad, el sexo femenino, las intervenciones quirúrgicas y traumatismos, el embarazo, las comorbilidades, diversos fármacos y las mutaciones en el gen PSTPIP1 ⁽¹⁾.

4.3. DIAGNÓSTICO

Dado que los hallazgos clínicos, histológicos y de laboratorio no son específicos y varían dependiendo del subtipo de PG y del estadio de la enfermedad, el diagnóstico de PG es clínico y de exclusión ⁽²⁾. No existen criterios diagnósticos universalmente establecidos ⁽³⁾. No obstante, la **Tabla 1** recoge los criterios diagnósticos propuestos en 2014 por Su, et al ⁽⁶⁾. Son necesarios los dos criterios mayores y al menos dos de los criterios menores (sobre 4) para establecer el diagnóstico ⁽⁶⁾.

Para el diagnóstico es imprescindible una correcta anamnesis y exploración enfocada, no solo a las lesiones cutáneas, sino también a las patologías asociadas y al diagnóstico diferencial de otras causas de úlceras cutáneas ⁽²⁾. Algunos ejemplos de aspectos que apoyan el diagnóstico de PG incluyen: curso del desarrollo de las lesiones generalmente rápido, lesión inicial consistente en pápula, pústula o vesícula, dolor desproporcionado, traumatismo previo (patergia) y enfermedades asociadas ⁽⁷⁾. Se recomienda, además, una biopsia de piel para descartar vasculitis o malignidad, y un cultivo del tejido para excluir infección. La analítica de sangre también se solicita para evaluar la hematimetría (leucocitosis y neutrofilia) y los marcadores inflamatorios (PCR y VSG), así como otros objetivos dependiendo de la exploración e historia clínica ⁽²⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos en 2014 por Su, et al para el diagnóstico de pioderma gangrenoso ⁽⁶⁾.

Criterios mayores	Criterios menores
1. Úlcera cutánea necrótica, irregular, dolorosa, con bordes violáceos de rápida evolución.	1. Historia sugestiva de patergia o presencia de cicatrices cribiformes.
2. Exclusión de otras causas de úlceras cutáneas.	2. Enfermedades sistémicas asociadas al pioderma gangrenoso.
	3. Hallazgos histopatológicos compatibles con pioderma gangrenoso.
	4. Rápida respuesta a corticoides.

En cuanto al diagnóstico diferencial, existen otras causas de úlceras cutáneas a descartar, tales como infecciones ⁽²⁾ (blastomicosis, celulitis, fascitis necrotizante, úlceras herpéticas, infecciones por micobacterias atípicas, leishmaniasis, esporotricosis...), vasculitis ⁽²⁾, trombofilias ⁽²⁾, hipertensión (úlceras de Martorell) ⁽¹⁰⁾, calcifilaxis ⁽⁴⁾, insuficiencia venosa o arterial ⁽²⁾, bromoderma ⁽⁶⁾, iododerma ⁽⁶⁾, cáncer de piel ⁽⁴⁾, mordeduras de insectos ⁽⁴⁾, dermatosis pustular subcorneal y eritema elevatum diutinum ⁽¹⁹⁾. Para ayudar a descartar algunas de estas causas e investigar sobre si existen afectación extracutánea o comorbilidades, se pueden solicitar diferentes pruebas, entre las que se incluyen:

-Recuento de células sanguíneas (para evaluar desórdenes hematológicos), título de anticuerpos y factor reumatoide (para descartar vasculitis, enfermedades autoinmunes y síndrome antifosfolípido) ⁽⁷⁾.

-Estudio de coagulación, panel de hepatitis y perfil metabólico (particularmente en pacientes a los que se les va administrar terapia inmunomoduladora) ⁽⁷⁾.

-Ecografía Doppler e índice tobillo-brazo (para descartar insuficiencia venosa o arteriopatía periférica, respectivamente) ⁽²⁾.

-Aspirado de médula ósea o biopsia de la misma pueden ayudar a descartar malignidad hematológica ⁽⁸⁾. Igualmente, la electroforesis de las proteínas del suero puede ser útil para eliminar la sospecha de gammapatías monoclonales y del mieloma ⁽⁸⁾.

-Radiografía de tórax (para ver si existe afectación extracutánea, y para descartar infección previa a la administración de inmunosupresores) ⁽⁷⁾.

Finalmente, en pacientes con síntomas relevantes conviene considerar la realización de una colonoscopia o gastroscopia (incluso técnicas de imagen o biopsia) debido a la fuerte asociación entre el PG y la EII, especialmente en aquellos menores de 65 años. En los mayores de 65 años es más útil la biopsia de médula ósea para descartar neoplasias hematológicas ⁽²⁾.

4.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia cutánea puede ser histopatológicamente inespecífica, especialmente cuando la patología está siendo tratada o la inflamación es mínima ⁽⁶⁾. Sin embargo, resulta útil como apoyo al diagnóstico y para la exclusión de otras patologías. Debe ser realizada bajo supresión esteroidea para prevenir el fenómeno de patergia ⁽⁸⁾.

La anatomía patológica depende de la fase de la lesión biopsiada y de la localización ⁽⁶⁾. Generalmente, en lesiones agudas tempranas o en biopsias de la parte periférica de la lesión aparecen infiltrados linfocíticos perivasculares y difusos en la dermis, asociados a engrosamiento vascular endotelial, ⁽⁸⁾ sin identificación de agentes infecciosos ⁽¹³⁾, ni granulomas ⁽⁴⁾. Mientras que, las biopsias de lesiones más avanzadas y/o de la parte central de la lesión, muestran infiltrados linfocíticos densos en y alrededor de los vasos sanguíneos con formación de abscesos, trombosis vascular y extravasación de eritrocitos ⁽⁸⁾. En estadios más tardíos, la enfermedad se caracteriza por un recambio casi completo de la dermis por neutrófilos ⁽⁸⁾. Normalmente las lesiones no sobrepasan el tejido subcutáneo, aunque se han descrito casos raros de PG que incluyen la fascia ⁽¹⁶⁾.

Hallazgos adicionales pueden ser encontrados según el subtipo de PG. Así, por ejemplo, el PG bulloso demuestra bullas subepidérmicas; mientras que en el

vegetativo destacan la hiperplasia pseudoepiteliomatosa, los tractos sinusales y los granulomas en empalizada ⁽⁷⁾.

4.5. TRATAMIENTO

El manejo del PG es complicado porque el curso de la enfermedad es impredecible y la respuesta a las diferentes terapias varía entre pacientes ⁽⁸⁾. Así mismo, dicho manejo está principalmente guiado por pequeños estudios no controlados y por la experiencia clínica ⁽²⁰⁾. El objetivo del tratamiento es reducir la inflamación, limitar el dolor y prevenir la infección ⁽³⁾, y para ello, se requieren tres tipos de armas: curas locales, terapias tópicas y tratamiento sistémico ⁽²⁾.

La elección del tratamiento depende de diversos factores: número, tamaño y localización de lesiones, afectación extracutánea, presencia de enfermedades asociadas, coste, preferencias del paciente, comorbilidades, efectos secundarios ⁽³⁾ y respuesta terapéutica a la terapia inicial ⁽¹³⁾.

Aunque la mejoría de las lesiones comienza a ser evidente a los pocos días del inicio del tratamiento, generalmente, son necesarias semanas o meses de tratamiento hasta la completa curación de las úlceras ⁽²⁰⁾. En una serie de casos de 44 pacientes con PG, que fueron seguidos una media de 26,5 meses, el 56% de los 34 pacientes que permanecían vivos requirieron terapia farmacológica continua. Los restantes pudieron mantener remisión completa sin necesidad de terapia prolongada ⁽²¹⁾.

En ocasiones la hospitalización es inevitable, principalmente en aquellos pacientes con lesiones rápidamente progresivas y/o extensas, o en los que haya fracasado el tratamiento ambulatorio. El ingreso permitirá una observación apropiada, el uso de antibióticos intravenosos, un mejor control de las heridas y del dolor, así como un manejo multidisciplinar ⁽²²⁾.

En relación a las curas locales, se recomienda una buena limpieza y el uso de agentes antibacterianos tópicos para evitar infecciones secundarias ⁽³⁾. Se prefieren apósitos húmedos y que no se adhieran a la base ulcerosa; salvo que exista exudación copiosa, donde los apósitos absorbentes son de mayor utilidad para evitar la maceración tisular ⁽²⁾. En aquellas lesiones de PG con edema, está indicada la compresión bajo vigilancia ⁽²⁾, y, siempre y cuando, no exista insuficiencia arterial significativa ⁽³⁾. Si

aparecen signos de infección (celulitis y /o linfangitis) será necesario el uso de antibióticos sistémicos ⁽²³⁾.

El desbridamiento de la lesión no es recomendable debido al riesgo de patergia ⁽²⁾. Solo los casos seleccionados se pueden beneficiar de los procedimientos quirúrgicos, como aquellos en los que la acumulación de tejido necrótico representa un riesgo para la infección, o en los que tejidos vitales como ligamentos y tendones están expuestos en la úlcera ⁽²⁰⁾. En estos casos, para minimizar la aparición de patergia, la cirugía debe realizarse en periodos de buen control de la enfermedad, y los pacientes deben ser tratados concomitantemente con terapia sistémica. Igualmente, se recomienda realizar suturas subdérmicas, evitando materiales como la seda por su respuesta inflamatoria aumentada ⁽²⁰⁾. Recientemente, se ha propuesto el uso de injertos dérmicos parciales autólogos, o incluso aquellos diseñados por bioingeniería. Sin embargo, hacen falta ensayos amplios y específicos para apoyar su uso y costo-eficacia ⁽⁴⁾.

El potencial beneficio de aplicar presión negativa sobre la herida o de la terapia hiperbárica con oxígeno (HBOT) como tratamientos adyuvantes también han sido mencionados en pequeñas series de casos ⁽⁴⁾, pero los datos son insuficientes para recomendar su uso de forma rutinaria ⁽²⁰⁾. La HBOT emplea oxígeno a alta presión atmosférica (aproximadamente de 100%) que el paciente respira mientras está en una cámara hiperbárica con una presión mayor que la del nivel del mar ⁽²⁴⁾. El oxígeno es un cofactor crítico para la replicación de los fibroblastos, la deposición de colágeno, la angiogénesis, la resistencia a la infección y la muerte intracelular de bacterias ⁽²⁵⁾.

En cuanto al algoritmo de manejo, no existe uno perfectamente establecido. Sin embargo, se admite que las terapias tópicas o intralesionales son el primer escalón de tratamiento para aquellas lesiones moderadas (menores de 2 cm), localizadas y de curso indolente ⁽²⁾. También en aquellos pacientes en los que se pretende evitar el uso de inmunosupresores sistémicos debido a infecciones u otras comorbilidades que contraindiquen dicho tratamiento. Únicamente los corticoides tópicos (principalmente el clobetasol), los corticoides intralesionales y el tacrolimus tópico poseen estudios de series de casos y retrospectivos para avalar su uso ⁽¹¹⁾. Se prefiere la terapia tópica directa antes que la intralesional para evitar el fenómeno de patergia

⁽¹⁹⁾. Un estudio prospectivo de 11 pacientes con PG periostomal, realizado por Lyon, C.C., et al (2001), concluyó que el tacrolimus a 0,3% o 0,1% es más eficaz, y favorece una curación más rápida (5,1 frente a 6,5 semanas) que el clobetasol a 0,05% ⁽²⁶⁾.

El mayor problema de los esteroides tópicos es el riesgo de atrofia cutánea o el retraso en la curación de la herida. Aunque los efectos adversos de su uso tópico son considerablemente mejor tolerados que los que se producen cuando se administran por vía sistémica ⁽²⁷⁾. En cuanto a la seguridad de los inhibidores tópicos de calcineurina, no existen estudios que evalúen sus efectos adversos en el PG. Sin embargo, un meta-análisis para su uso en niños con dermatitis atópica describió que la infección cutánea fue el efecto adverso más común ⁽²⁸⁾. Así mismo, existe al menos un caso descrito de insuficiencia renal causada por tacrolimus tópico en un paciente con PG secundario a una absorción sistémica del fármaco ⁽²⁹⁾.

Existen otros agentes tópicos con menor evidencia tales como nicotina, dapsona, ácido 5-aminosalicílico y cromoglicato sódico ⁽³⁾.

En los casos de enfermedad más severa y progresiva, o enfermedad moderada que no responde a terapia local, el manejo del PG suele ser multimodal. Por ello, al tratamiento tópico se le añade o se sustituye por terapia sistémica. Se prefiere el uso de corticoides orales a dosis altas (prednisona 0.5-1-0 mg/kg/día), cuya eficacia ha sido demostrada en varios estudios retrospectivos ⁽²⁾. En casos agresivos se ha comprobado que son efectivos los pulsos de metilprednisolona a dosis de 50-100mg/día durante 3 días ⁽²⁾. Sin embargo, hay que tener en cuenta sus efectos secundarios: osteopenia, cataratas, aumento de peso, glaucoma, hiperglucemia, inmunosupresión, etc ⁽³⁾. Para evitar algunos de ellos, los corticoides sistémicos empleados durante un periodo de tiempo prolongado deben ser administrados conjuntamente con calcio, vitamina D y bifosfonatos ⁽³⁰⁾.

Por tanto, la alternativa a los corticoides es la ciclosporina (4mg/kg/día), un fármaco de segunda línea especialmente destinado para casos de resistencia a corticoides ⁽³⁾. Pero, tampoco es inocuo, ya que puede producir hipertensión, insuficiencia renal ⁽³⁾, hepatotoxicidad, mielosupresión ⁽¹⁾, náuseas, vómitos, cefalea, hipertrichosis e hiperplasia gingival ⁽²⁷⁾.

Con objetivo de comparar los corticoides con la ciclosporina, se llevó a cabo el *Study of treat-ments for pyoderma gangrenosum* (STOP-GAP), un ensayo clínico abierto, multicéntrico, con grupo paralelo, controlado y aleatorizado llevado a cabo por Ormerod, et al (2015). Se estudiaron 121 pacientes con PG que fueron sometidos a 0,75 mg/kg/día de prednisolona oral o a 4 mg/kg/día de ciclosporina oral, con exclusión de cualquier otro tratamiento coadyuvante ⁽³¹⁾. Se observó que ambos grupos obtuvieron resultados similares, con un 47% de pacientes curados y un 30% de recidivas en cada grupo. No se observaron diferencias en cuanto al dolor, la calidad de vida o el tiempo de recurrencia entre los dos grupos. Los efectos adversos en este estudio difirieron en concordancia con los efectos secundarios conocidos de cada medicación. Se concluyó que la ciclosporina puede resultar más útil en pacientes con obesidad, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica o historia de enfermedad mental; mientras que la prednisona favorece a aquellos con insuficiencia renal, hipertensión o malignidad conocida ⁽³¹⁾.

Actualmente, el uso de terapias dirigidas hacia la patogenética de la enfermedad (como los fármacos biológicos) ha supuesto una revolución en el manejo de muchas enfermedades dermatológicas. En este sentido, el bloqueo de la secreción de IL-1 – con fármacos antagonistas como anakinra o canakinumab a dosis de 100mg/día por vía subcutánea durante 24 semanas – puede ser una estrategia eficaz para el tratamiento del PG, sobre todo en aquellos pacientes en los que se han encontrado mutaciones genéticas relacionadas con el inflammasoma ⁽¹³⁾. No obstante, el número de ensayos clínicos con estos fármacos biológicos es escaso.

En cuanto a los anti-TNF α (etanercept, adalimumab, infliximab), éstos han sido mayormente estudiados en series de casos. El infliximab es el único biológico que ha sido analizado en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para el tratamiento del PG clásico ⁽³²⁾. Se evaluó como objetivo primario la mejoría clínica tras 2 semanas de tratamiento, y se demostró el beneficio de este fármaco en el 70% de los pacientes (5mg/kg de infliximab superior a placebo); no obstante, fue un ensayo pequeño (n=30) ⁽³²⁾.

Así mismo, una revisión sistemática sobre estos medicamentos, analizó 356 pacientes, de los cuales 275 estaban en tratamiento con infliximab, 43 con

adalimumab, 36 con etanercept y 2 con certolizumab. Se encontró respuesta en el 87% de los casos (95% CI: 83%-90%), siendo la respuesta completa en el 67% de los tratados (95% CI: 62-72%)⁽³³⁾. Además, los resultados mostraron que entre infliximab, adalimumab y etanercept no había diferencias estadísticamente significativas⁽³³⁾. Su eficacia se basa en que el TNF α es otra citoquina proinflamatoria que junto con la IL-1 juega un papel importante en la patogénesis del PG⁽¹³⁾. Sin embargo, estos medicamentos, y al igual que el resto de biológicos, también presentan efectos adversos: reactivación de tuberculosis latente y otras infecciones, linfomas, enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca congestiva, lupus, reacciones de infusión...⁽¹³⁾; y están contraindicados en pacientes con neoplasia sólida o hematológica⁽⁴⁾. En conclusión, es necesario valorar la relación entre el beneficio y el riesgo, y decidir cada caso de forma individual, tomando en consideración que se trata de un fármaco que actualmente está fuera de indicación para el tratamiento del PG.

Otro de los problemas es que no existe consenso sobre si administrar los tratamientos biológicos solo cuando otros tratamientos previos han fracasado o como primera línea en PGs severos⁽¹⁰⁾. De acuerdo a la opinión de algunos expertos, la terapia biológica debe ser reservada para pacientes en los que la primera línea de fármacos no haya resultado eficaz, o pacientes con síndromes inflamatorios sistémicos heredados (PASH, PAPA, PAPASH), o para aquellos con patologías sistémicas asociadas⁽²⁷⁾. Suponen una terapia prometedora pero aún no existe suficiente evidencia como para recomendarla a todos los pacientes.

Los medicamentos de tercera línea incluyen otros agentes como micofenolato de mofetil, metotrexato, dapsona, minociclina y colchicina, cuya eficacia ha sido poco estudiada⁽¹⁾. En casos resistentes, la evidencia es limitada, pero existen datos prometedores sobre inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis, nuevos biológicos como antiinterleukinas (ustekinumab IL-12/IL-23, ixekizumab IL-17, tocilizumab IL-6)⁽²⁾, clorambucilo⁽³⁴⁾ e inhibidores de la caspasa 1⁽¹³⁾.

El manejo del dolor también es importante para evitar la ansiedad, el estrés y la depresión, situaciones que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida, y enlentecer la curación⁽³⁾. Para el dolor nociceptivo se emplean antiinflamatorios no

esteroides por vía oral, y, si son necesarios, opiáceos menores o mayores ⁽⁶⁾. Mientras que para el dolor de tipo neuropático puede resultar útil el empleo de gabapentina y pregabalina, junto con nortriptilina por las noches para facilitar el sueño ⁽⁶⁾.

Así mismo, cualquier comorbilidad sistémica debe ser evaluada por especialistas apropiados como gastroenterólogos, reumatólogos y hematólogos-oncólogos ⁽²⁷⁾. Aunque el curso de estas enfermedades no siempre ocurre paralelo al PG, su tratamiento podría mejorar, en ocasiones, las lesiones ⁽²⁰⁾.

En casos de PG resistente al tratamiento, es necesario repetir las pruebas diagnósticas para asegurarse de que el diagnóstico es correcto. Si es así, considerar aumentar la dosis del agente inmunosupresor o añadir un segundo fármaco ⁽³⁰⁾.

4.6. PRONÓSTICO

El PG sigue un curso impredecible que puede ser agudo, crónico o recidivante ⁽³⁵⁾. Los factores de mal pronóstico incluyen la severidad de la enfermedad, la edad avanzada en el momento del diagnóstico, las variantes ulcerativa y bullosa, la refractariedad al tratamiento de la enfermedad asociada (si la hubiera), la infección secundaria y la sepsis ⁽⁵⁾.

Las úlceras suelen aparecer en 24-48h, y desaparecen lentamente en el transcurso de meses ⁽³⁵⁾. Para la mayoría de los pacientes, el pronóstico es bueno, y las lesiones se resuelven tras el tratamiento ⁽³⁶⁾. Sin embargo, se ha estimado que entre un 24 a 70% de los casos recidiva, sin claros factores predisponentes ⁽³⁵⁾.

Otros pacientes presentan lesiones crónicas que requieren terapia combinada de larga duración, con necesidad de monitorizar la toxicidad y eficacia de los fármacos. En casos más raros, el pronóstico es malo, con un curso explosivo e imparable aún con tratamiento ⁽³⁶⁾.

4.7. CALIDAD DE VIDA

El PG es una enfermedad desfigurante, dolorosa, y con heridas que pueden avergonzar y debilitar al paciente, afectando de forma negativa a su calidad de vida (CdV). Por tanto, mejorar este aspecto debe ser uno de los objetivos del tratamiento.

Comparando con otras patologías dermatológicas, existe escasa investigación sobre el efecto del PG en la calidad de vida de los pacientes. Hasta ahora, se conoce que los pacientes que padecen esta enfermedad tienen dificultades para mantener un horario laboral estable, puesto que necesitan acudir frecuentemente a su centro de salud para cambiar los apósitos de las heridas ⁽³⁷⁾. Además, el dolor intenso y crónico también es limitante para las actividades diarias, así como la aparición de clínica depresiva ⁽³⁷⁾. A estos aspectos negativos se le añaden el mal olor y exudado de las heridas que pueden desencadenar o agravar la ansiedad, la depresión y el aislamiento social ⁽⁵⁾.

Existen revisiones que afirman que los anticuerpos monoclonales como los antiTNF- α (infliximab y adalimumab) podrían ser útiles para mejorar la CdV de estos pacientes. Sin embargo, no hay estudios sobre el papel que la monitorización de la CdV tendría en la práctica clínica; y, aunque existen cuestionarios validados para medir la CdV de las enfermedades dermatológicas, no se han diseñado escalas específicas para medir la CdV en pacientes con PG ⁽³⁷⁾.

4.8. PREVENCIÓN

No existen medidas específicas para la profilaxis primaria del PG. En pacientes diagnosticados, la evitación de traumatismos puede ayudar a que no aparezcan nuevas lesiones. Además, si estos pacientes requiriesen cirugía por otras indicaciones, se aconsejan suturas con puntos subcutáneos y seguimiento postoperatorio por un dermatólogo ⁽²⁰⁾.

Algunos autores han sugerido la administración de glucocorticoides sistémicos, durante y hasta dos semanas después de una intervención quirúrgica para prevenir la aparición de nuevas lesiones en pacientes con PG agresivo ⁽²⁰⁾. Sin embargo, el impacto de esta medida no ha sido formalmente estudiado.

5. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON PG ATENDIDOS EN EL HUB

5.1. SOCIODEMOGRAFÍA DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Antes de conocer los resultados de este estudio, se considera necesario investigar sobre cómo es la población a la que pertenecen los 18 pacientes incluidos. Esto se debe a que las características personales, las interacciones sociales, los aspectos demográficos y las condiciones de vida socioeconómica y ambiental son determinantes de salud ampliamente reconocidos. Dado que el trabajo se ha centrado en los pacientes con PG atendidos en el servicio de dermatología del HUB, se procede a analizar la sociodemografía de Bilbao, población que atiende dicho hospital. Todos los datos, figuras (excepto la pirámide poblacional) y tablas han sido extraídos del Instituto Vasco de Estadística (Eustat), seleccionando la información más reciente existente ⁽³⁸⁾.

La **Tabla 2** muestra la población de Bilbao en el año 2019. Se observa que hay un total de 343.430 habitantes (un 0,3% más respecto al año anterior), de los cuales un 47% son hombres y un 53% mujeres, siendo el ratio de sexo M/H de 1.13. Así mismo, Bilbao tiene un 12,7% de población nacida en el extranjero.

Tabla 2. Población de Bilbao en 2019, distribución por sexos.

	Nº personas	Porcentaje
Población total	343.430	100%
Hombres	161.355	47%
Mujeres	182.075	53%
Fecha de referencia	01/01/2019	
Tipo de datos	Observados	

Además, según la **Figura 1**, esta ciudad presenta una evolución estable en cuanto al número total de personas, con un mínimo ascenso entre los años 2006 y 2012.

Por otro lado, en cuanto a la distribución por edad y sexo de los habitantes de Bilbao, la **Tabla 3** describe que el grupo de edad mayoritario es aquel comprendido entre los 20 y 64 años (59,85%), siendo el de menor número de personas el grupo que incluye a aquellos entre 0 y 19 años (16,15%). Al añadir la variable sexo, la distribución por edades es similar en cada grupo, predominando el número de mujeres respecto al de hombres en todos los grupos, salvo en el primero.



Figura 1. Evolución de la población total de Bilbao (2001-2017). Figura obtenida de Eustat ⁽³⁸⁾.

Tabla 3. Población de Bilbao en 2019 por grandes grupos de edad cumplida y sexo.

	Hombres (%)	Mujeres (%)	Total (%)
0-19	17,65	14,82	16,15
20-64	62,19	57,77	59,85
>=65	20,15	27,41	24
Total	100	100	100

En la **Figura 2** se puede apreciar la pirámide poblacional de Bilbao en 2019 ⁽³⁹⁾. Se trata de una pirámide regresiva (o bulbo), con una base estrecha en comparación con la zona central, y un nuevo estrechamiento en edades superiores, lo cual indica un porcentaje de personas mayores significativo. Es una pirámide con un saldo vegetativo negativo, típica de áreas desarrolladas, con tasas de natalidad y mortalidad bajas, y un crecimiento natural muy disminuido. Bilbao es, por tanto, una sociedad envejecida y con una tendencia a serlo cada vez más.

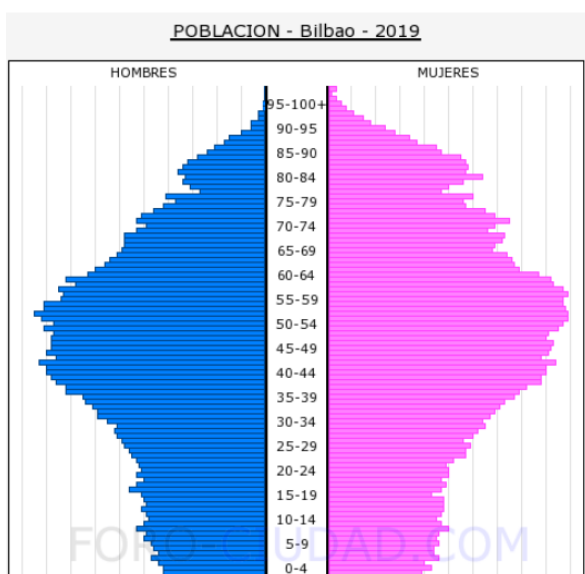


Figura 2. Pirámide poblacional de Bilbao en el año 2019, distribuida por sexo. Gráfico elaborado por Forociedad.com (fuente INE) ⁽³⁹⁾.

A nivel económico, el producto interior bruto per cápita es de 32.986,3€. En cuanto al empleo, hay 156.958 personas con trabajo, mientras que 22.495 están en paro (datos de noviembre de 2019), lo cual supone una tasa de paro del 14,6% (un -7,49% respecto al mismo mes del año anterior).

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las siguientes variables fueron seleccionadas para ser incluidas en el análisis estadístico: sexo, edad, edad al diagnóstico, tiempo hasta el diagnóstico, patología asociada, antecedentes personales que suponen un factor de riesgo para la aparición de PG, subtipo de PG, localización, número de lesiones, afectación extracutánea, fenómeno de patergia, sobreinfección, parámetros analíticos inflamatorios al diagnóstico y tras el tratamiento útil, hallazgos anatomopatológicos, tipo de tratamiento utilizado y tratamiento útil, respuesta al tratamiento, tiempo en remisión, y, por último, el número de recidivas.

Dicha selección se basó en la relevancia de las mencionadas variables a la hora de conocer las características del sujeto, la fisiopatología de la enfermedad, así como su tratamiento y pronóstico.

5.2.1. Sexo, edad, edad al diagnóstico, tiempo hasta el diagnóstico.

De los 18 pacientes incluidos en el estudio, 4 eran hombres (22,22%) y 14 eran mujeres (77,8%). Como muestra la **Figura 3**, el rango de edad en el momento de la inclusión fue de 49 años (desde los 45 a los 94), con una mediana y una media de 68 años y una desviación estándar de 15,845 años.

Así mismo, la mediana de edad al diagnóstico fue de 65 años, con una media de 63,5 años y una desviación estándar de 15,236 años. Agrupando a los sujetos por edad al diagnóstico en grupos de 20 años, se observó que 7 de ellos (38,9%) fueron diagnosticados entre los 40 y 60 años, 8 (44,44%) entre los 61 y los 80 años, y 3 (16,7%) entre los 81 y 100 años.

En cuanto al tiempo que se tardó en diagnosticar a los pacientes, éste fue muy variable, siendo la moda de un mes y el rango de 35 meses y 20 días desde la primera consulta hasta el diagnóstico (máximo de 36 meses y mínimo de 10 días). En 6 de los 18 pacientes (33,33%) se demoró en 5 o más meses el diagnóstico de la enfermedad.

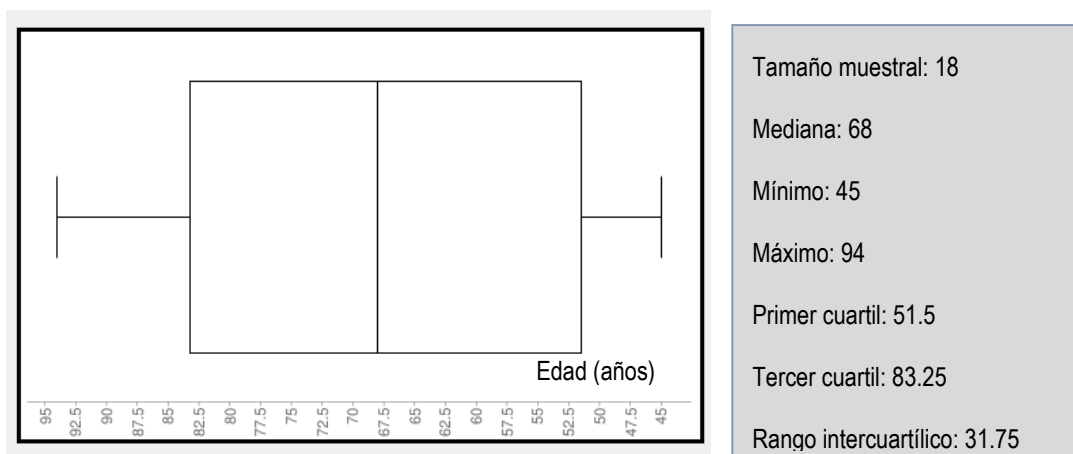


Figura 3. Diagrama de caja de la distribución de los datos de edad de los sujetos en el momento de su inclusión en el estudio, y leyenda adjunta de las medias de tendencia central, dispersión, y posición correspondientes.

5.2.2. Presencia de patología asociada y antecedentes personales.

El 72,2% de los sujetos incluidos en este estudio presentaron patología asociada al pioderma gangrenoso, siendo las más frecuentes las alteraciones hematológicas (33,3%) y la enfermedad inflamatoria intestinal (16,7% de los sujetos padecía colitis ulcerosa, mientras que 11,1% enfermedad de Crohn).

Por otro lado, solo 2 pacientes carecían de antecedentes personales que podrían favorecer la aparición de pioderma gangrenoso. En el resto de sujetos, la hipertensión (61,1%), la diabetes mellitus tipo 2 (38,9%) y el tabaquismo (27,8%) fueron los factores de riesgo más prevalentes.

5.2.3. Subtipo de PG, localización, número de lesiones, afectación extracutánea, fenómeno de patergia y sobreinfección.

El subtipo predominante de PG fue el ulcerativo (83,3% de los casos estudiados). Sin embargo, tres sujetos presentaron el subtipo post-quirúrgico, otro el de tipo bulloso y otro el pustuloso. En relación a la localización de las lesiones, las regiones más frecuentemente afectadas fueron las extremidades inferiores, principalmente la

región distal de las mismas (55,6%), con predominio en el lado izquierdo. Solo dos pacientes tuvieron afectación de las extremidades superiores, y seis del tronco. Además, un 44,44% de ellos manifestó entre 1 a 2 lesiones en total, mientras que un 55,6% padeció 3 o más.

No está descrita en ningún sujeto la presencia de afectación extracutánea. En lo relativo al fenómeno de patergia, éste apareció en 5 (27,8%) de los sujetos, mientras que la sobreinfección estuvo presente en la mitad de los casos.

5.2.4. Diagnóstico: hallazgos analíticos al diagnóstico y hallazgos histológicos más frecuentes.

A nivel del diagnóstico, el PG se caracteriza por ser un diagnóstico clínico y de exclusión. Entre las pruebas complementarias a solicitar, destacan el análisis sanguíneo y la biopsia de la lesión, los cuales aportan hallazgos sugestivos de pioderma gangrenoso. Es decir, la presencia de marcadores de inflamación elevados en la analítica (PCR, VSG y leucocitosis con neutrofilia), junto con los hallazgos histológicos (infiltrados linfocíticos perivasculares en la dermis asociados a engrosamiento vascular endotelial en lesiones agudas, y presencia de neutrófilos dérmicos en lesiones crónicas) podrían sugerir la existencia de esta enfermedad.

Antes de comenzar con el análisis de los datos, es preciso clarificar los rangos analíticos de normalidad para cada valor (según el laboratorio de Osakidetza), por lo que se añaden a continuación: leucocitos (4.500-11.000 cél./ μ L), neutrófilos (2.000-5.000 cél./ μ L), VSG (2-40 mm/h), PCR (0-0,5 mg/dl). Por encima de dichos valores, se considerarán aumentados. Tendiendo lo anterior en cuenta, 6 de los 18 pacientes (33,33%) presentaron leucocitosis al diagnóstico, 14 neutrofilia (77,77%), 14 de 17 o un 82,35% (ya que se carecen de los datos de uno de los sujetos) obtuvieron valores de VSG incrementados, y, finalmente, 15 (83,3%) mostraron el parámetro de PCR aumentado al diagnóstico. En la **Tabla 4** se han reflejado los estadísticos de tendencia central, dispersión y posición de los niveles al diagnóstico de los distintos parámetros analíticos estudiados.

En cuanto a la biopsia, los hallazgos más comunes fueron la ulceración con afectación de la epidermis y la dermis, junto con un infiltrado inflamatorio agudo,

crónico o mixto en el que predominaban los linfocitos y los neutrófilos, además de la afectación perivascular. Únicamente 4 de los 18 pacientes presentaron daño en el tejido celular subcutáneo, y uno de ellos sumaba lesiones más profundas con visualización de los tendones.

Tabla 4. Estadísticos de tendencia central, dispersión y posición de los niveles de leucocitos, neutrófilos, VSG y PCR en el momento del diagnóstico del pioderma gangrenoso.

	Leucocitos cél./ μ L	Neutrófilos cél./ μ L	VSG mm/h	PCR mg/dl
Media	10.844,67	11.377,72	59,59	12,97
Mediana	10.250	7.300	62	3,475
Desviación estándar	4.062,437	15.454,788	23,13	28,72
Máximo	22.000	71.500	105	121,27
Mínimo	5.100	3.200	22	0,3
Rango	16.900	68.300	83	120,97
Percentil 25	7.825	5.200	43,5	1,025
Percentil 75	13.675	11.325	71,5	8,3875
Tamaño muestral	18	18	17	18

5.2.5. Tipos de tratamientos utilizados, tratamiento de mayor utilidad y tipo de respuesta.

La **Tabla 5** recoge los diferentes tratamientos pautados a los pacientes incluidos en el estudio a lo largo de su seguimiento en las consultas de dermatología del HUB. Como era de esperar, la práctica totalidad han recibido casi todos los fármacos de los primeros escalones terapéuticos.

La gran mayoría de pacientes han precisado tanto de tratamiento tópico como sistémico, salvo tres de ellos, en los que no consta administración de terapia sistémica, quizá por padecer lesiones menos graves que podrían haber sido controladas únicamente con tratamiento local.

De entre los tratamientos tópicos más utilizados, éstos han sido los corticoides [betametasona (72,2%), clobetasol (50%), mometasona (11,1%) y triamcinolona

(11,1%)] y los inmunosupresores [tacrolimus (55,6%) y pimecrolimus (85,56%)]. Igualmente, a nivel sistémico, los medicamentos más empleados han sido los corticoides [prednisona (77,8%) y dexametasona (5,56%)] y los inmunosupresores [azatioprina y ciclosporina en igual proporción (27,78%)].

Además, todos los pacientes menos dos han recibido tratamiento antibiótico (tópico o sistémico) en algún momento de la evolución por signos de sobreinfección en las lesiones, o, simplemente, para su prevención. En cuanto al dolor, 6 participantes requirieron terapia analgésica, en la que fueron suficientes medidas del primer escalón de la Organización Mundial de la Salud solamente en uno de ellos, mientras que el resto necesitaron fármacos de segundo (3 pacientes) y tercer escalón (2 pacientes).

Tabla 5. Frecuencias absolutas y porcentajes de los diferentes tratamientos empleados. CT = Corticoides tópicos. CS= Corticoides sistémicos. ITC= Inhibidores tópicos de la calcineurina. IS= Inmunosupresores sistémicos. AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos. ATB= Antibiótico. ANG= Analgésicos. AcM= Anticuerpo monoclonal. VAC/02= cierre asistido por vacío y terapia hiperbárica.

	CT	CS	ITC	IS	AINEs	ATB	ANG	AcM	VAC/02
Sí	17 (94,4%)	14 (77,8%)	10 (55,6%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	16 (88,9%)	6 (33,3%)	1 (5,56%)	1 (5,56%)
No	1 (5,56%)	4 (22,2%)	8 (44,4%)	11 (61,1%)	11 (61,1%)	2 (11,1%)	12 (66,7%)	17 (94,4%)	17 (94,4%)
Total	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)

A pesar de no ser una práctica ampliamente recomendada, e, incluso, estar contraindicada en algunas situaciones, cuatro pacientes han sido intervenidos quirúrgicamente, mediante desbridamiento o colocación de injertos. En la mayoría de estos casos, la intervención se realizó por presentar lesiones sobreinfectadas y/o con signos de insuficiencia vascular.

Únicamente una paciente requirió otras terapias menos convencionales que se emplean cuando las lesiones de pioderma gangrenoso no responden al manejo

terapéutico habitual. Entre estas medidas destacan las enzimas proteolíticas, el cierre asistido por vacío, la terapia hiperbárica y los anticuerpos monoclonales como el ustekinumab.

De entre todos los tratamientos administrados, hubo algunos con mayor poder curativo (recogidos en la **Tabla 6**). Esto es lo que se ha definido como tratamiento útil, es decir, aquel que ha producido una mejoría clínica significativa, y una reducción de los parámetros analíticos inflamatorios.

De acuerdo a los datos del estudio, la prednisona ha sido el tratamiento más utilizado y con mejor respuesta, seguida de su combinación con terapias tópicas. No obstante, el hecho de que la gran mayoría de pacientes haya empleado más de 5 tratamientos, orienta a que no existe realmente un tratamiento que sea considerado un patrón oro, y dificulta el conocimiento de cuál ha sido realmente el tratamiento más efectivo. En efecto, un 33,3% de los sujetos requirieron entre 1 a 5 tratamientos, un 44,4% entre 6 a 10 tratamientos, y un 22,2% más de 10 para la mejoría o curación de las lesiones de PG.

Finalmente, en cuanto a la respuesta al tratamiento, un 66,67% lograron una reepitelización completa de la piel, mientras que un 33,3% únicamente consiguieron una reepitelización parcial de las heridas.

Tabla 6. Frecuencias absolutas y porcentajes de los tratamientos útiles. CsA= ciclosporina. Tópicos= corticoides e inmunosupresores de acción local. Terapias menos convencionales= cámara hiperbárica y anticuerpos monoclonales.

	Frecuencia	Porcentaje
Prednisona sola	5	27,77%
Prednisona + CsA	2	11,11%
Prednisona + tópicos	4	22,22%
Tópicos solo	4	22,2%
Prednisona + CsA + terapias menos convencionales	1	5,56%
No definido	2	11,11%
Total	18	100%

5.2.6. Tiempo en remisión y recidivas.

De entre los 18 sujetos incluidos en el estudio, 11 de ellos (61,11%) sufrieron recidivas de la enfermedad, mientras que 7 (38,89%) no han presentado, ni presentan actualmente nuevas lesiones.

Por otro lado, la **Figura 4** muestra la distribución de los sujetos en base al número de años que han permanecido en remisión. De dicho diagrama de barras se obtiene que un 38,89% de los estudiados no han logrado un tiempo en remisión mayor de un año, mientras que un 27,78% ha permanecido sin lesiones durante uno a cinco años, y, por último, un 33,33% lo ha hecho durante más de 5 años. Esto lleva a pensar en la dificultad del manejo de esta enfermedad y en su cronicidad.

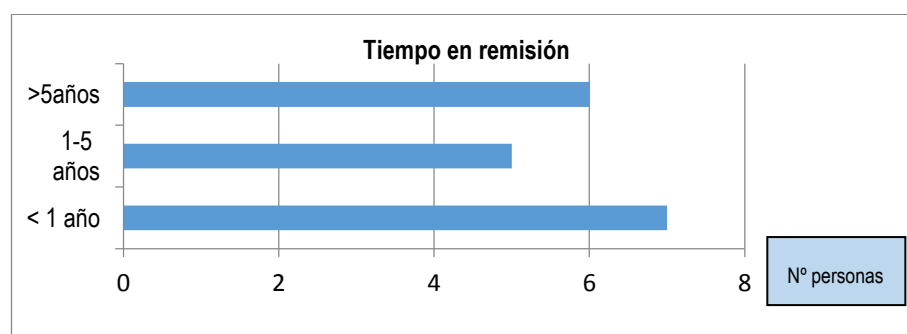


Figura 4. Frecuencias absolutas del tiempo en remisión de las lesiones de pioderma gangrenoso.

5.3. ANÁLISIS CORRELACIONAL

Se plantearon diferentes hipótesis, fundadas en el conocimiento científico, para afirmar o descartar la asociación entre las variables estudiadas.

5.3.1. Número de lesiones y patología asociada

Está descrito que comorbilidades como la enfermedad inflamatoria intestinal, las alteraciones hematológicas, las neoplasias o la enfermedad de Beçhet predisponen a

padecer PG, por lo que se plantea si la presencia de dichas comorbilidades genera una afección más grave con mayor número de lesiones. Dado que las variables no siguen una distribución normal y el tamaño muestral es muy pequeño, se empleó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Se obtuvo un resultado no significativo ($p= 0,761$). Sin embargo, cabe destacar que, analizando cada subtipo de patología asociada con el mismo test, la enfermedad de Crohn (**Figura 5**) sí arrojó un valor p menor de 0,05 ($p=0,021$). Esto puede servir para plantear futuras hipótesis entre la asociación entre el Crohn y el número de lesiones de PG.

Estadísticos de prueba^a

	n° Lesiones
U de Mann-Whitney	,000
W de Wilcoxon	3,000
Z	-2,313
Sig. asintótica (bilateral)	,021
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,013 ^b

a. Variable de agrupación: Patol.Asoc. Chron

b. No corregido para empates.

Figura 5. Análisis no paramétrico mediante la prueba de la U de Mann-Whitney del número de lesiones y la enfermedad de Crohn. Se aprecia un resultado estadísticamente significativo ($p=0,021$). Imagen obtenida del programa estadístico SPSS.

5.3.2. Tiempo hasta diagnóstico y respuesta al tratamiento

Empleando de nuevo el test de la U de Mann-Whitney se estudió la asociación entre las variables tiempo hasta el diagnóstico y respuesta al tratamiento, para observar si existía una asociación entre ellas. Se podría pensar que si se retrasase el diagnóstico, se demoraría entonces el tratamiento, y, por tanto, podría tener una peor respuesta al

mismo, en comparación de si se realizase un diagnóstico precoz. No obstante, el resultado no permitió rechazar la hipótesis nula, con un valor $p=0,964$.

5.3.3. Patergia e intervención quirúrgica

Se conoce que las intervenciones quirúrgicas pueden favorecer la aparición de PG. Esto es lo que se denomina fenómeno de patergia. Mediante el test exacto de Fisher (**Figura 6**) se ha querido analizar si existía asociación entre los sujetos que presentaron dicho fenómeno y aquellos que habían sido intervenidos. El valor p fue de 0,044, por lo que se puede aceptar que existe asociación significativa.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,716 ^a	1	,017		
Corrección de continuidad ^b	3,091	1	,079		
Razón de verosimilitud	5,288	1	,021		
Prueba exacta de Fisher				,044	,044
Asociación lineal por lineal	5,399	1	,020		
N de casos válidos	18				

a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,11.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Figura 6. Análisis no paramétrico mediante el test exacto de Fisher de la presencia de patergia e intervenciones quirúrgicas. Se aprecia un resultado estadísticamente significativo ($p=0,044$). Imagen obtenida del programa estadístico SPSS.

5.3.4. Sexo, edad, patología asociada, antecedentes personales y respuesta al tratamiento.

Para valorar si existe algún tipo de correlación entre las variables sexo, patología asociada y presencia de antecedentes personales con el tipo de respuesta al

tratamiento (reepitelización completa o incompleta) se empleó el test exacto de Fisher, por ser variables cualitativas que no cumplían los criterios necesarios para ser incluidas en una prueba de Chi cuadrado. Sin embargo, para estudiar la asociación entre la edad y la respuesta al tratamiento, al ser la primera una variable cuantitativa con distribución no normal, se hizo uso del test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Los resultados fueron los siguientes: no se encontraron diferencias significativas entre las variables analizadas, con un valor $p=0,162$ para el sexo, $p=0,134$ para la edad, $p=0,561$ para la patología asociada, y, finalmente, $p=0,431$ para los antecedentes personales.

5.3.5. Parámetros analíticos inflamatorios en el momento del diagnóstico y tras el tratamiento útil.

Para conocer el grado de asociación entre dos variables cuantitativas no paramétricas se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman (CS). Para las variables leucocitos, neutrófilos y PCR antes y después del tratamiento, el valor p resultó mayor de 0,05, y el CS arrojó un valor de correlación de grado bajo: 0,385 (leucocitos), 0,3124 (neutrófilos) y 0,252 (PCR). Sin embargo, el valor de la VSG antes y después del tratamiento (**Figura 7**) obtuvo un valor p significativo (0,0324), y un CS de 0,52, por lo que se rechaza la hipótesis nula de independencia y se acepta una asociación de grado medio.

```

. spearman VSG1 VSG2

Number of obs =      17
Spearman's rho =      0.5200

Test of Ho: VSG1 and VSG2 are independent
  Prob > |t| =      0.0324

```

Figura 7. Correlación de Spearman para las variables VSG1 (en el momento del diagnóstico) y VSG2 (tras el tratamiento útil). El coeficiente de correlación de Spearman es de 0,52, y el valor p para la hipótesis nula de independencia es de 0,0324. Imagen obtenida del programa estadístico STATA.

5.3.6. Parámetros analíticos inflamatorios y recidivas

Se ha manejado la U de Mann-Whitney para conocer si existe asociación entre los parámetros analíticos medidos tras el tratamiento útil y la presencia de recidivas, por si la reducción de dichos valores tras la terapia antiinflamatoria pudiera predecir el futuro comportamiento del PG. A pesar de ello, los resultados no han sido significativos ($p=0,107$ para los leucocitos, $p=0,364$ para neutrófilos, $p=0,118$ para VSG y $p=0,07$ para PCR).

5.3.7. Tiempo en remisión y recidivas

El test exacto de Fisher (**Figura 8**) se ha empleado para conocer la asociación entre el tiempo en remisión de las lesiones y la presencia de recidivas, y el resultado ha sido significativo ($p=0,038$).

```
. tabulate Recidivas Remisión, chi2 exact
Enumerating sample-space combinations:
stage 3: enumerations = 1
stage 2: enumerations = 5
stage 1: enumerations = 0
```

Recidivas	Remisión			Total
	0	1	2	
0	1	1	5	7
1	6	4	1	11
Total	7	5	6	18

Pearson $\chi^2(2) = 7.5206$ Pr = 0.023
Fisher's exact = 0.038

Figura 8. Test exacto de Fisher para las variables tiempo en remisión (columna) y recidivas (fila). La variable recidivas toma dos valores (0=no recidiva y 1= sí recidiva), mientras que la variable remisión toma tres valores (0= tiempo en remisión menor de un año, 1= tiempo en remisión entre uno a cinco años y 2= tiempo en remisión mayor de 5 años). Se observa un valor $p=0,038$. Imagen obtenida del programa estadístico STATA.

5.3.8. Asociación entre otras variables

También se ha analizado la asociación entre otras variables, no lográndose resultados significativos. Algunos ejemplos son: sobreinfección de las lesiones y antecedentes personales (p=0,235), sobreinfección y patología asociada (p=0,5) y respuesta al tratamiento y tiempo en remisión (p=0,319).

6. DISCUSIÓN

Han pasado 112 años desde que el PG fue descrito por primera vez, y éste sigue siendo una enfermedad con un diagnóstico complicado, sin criterios diagnósticos ampliamente reconocidos, ni pruebas de laboratorio, ni hallazgos histológicos específicos, y sin un algoritmo terapéutico, ni un tratamiento “gold standard” universalmente aceptado. Inicialmente, se pensaba que se trataba de una infección, pero, actualmente, el PG está incluido en el espectro de las dermatosis neutrofílicas o síndromes auto-inflamatorios. Esto se debe a que la investigación realizada hasta la fecha coincide en que la causa es una desregulación del sistema inmune y una alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos.

No obstante, cabe destacar, que hasta hace pocos años, toda la evidencia existente sobre esta enfermedad se basaba en la experiencia de casos aislados o en series de casos. Actualmente, en cambio, han empezado a aparecer estudios prospectivos y algún ensayo clínico. Destacan, por ejemplo, el STOP-GAP ⁽³¹⁾, un ensayo clínico paralelo, abierto, controlado y aleatorizado que compara el tratamiento de PG con corticoides sistémicos frente a la ciclosporina, o el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado sobre placebo vs. Infliximab realizado por Brooklyn, et al (2006) ⁽³²⁾.

El STOP-GAP ⁽³¹⁾ tiene un objetivo primario que es el de evaluar la velocidad de curación a las seis semanas, y tres objetivos secundarios: respuesta general al tratamiento, seguridad y costo-eficacia. Gracias a este estudio, ha cambiado el fundamento en la elección entre glucocorticoides sistémicos o ciclosporina, que se hará en base a la presencia de comorbilidades o factores de riesgo del enfermo, y no en la búsqueda de una respuesta más rápida o un mayor éxito con el tratamiento. Sin embargo, únicamente el ensayo clínico realizado por Brooklyn, et al ⁽³²⁾ es doble

ciego y controlado con placebo. Esto es debido a los aspectos éticos que supone dar placebo a un paciente que presenta lesiones ulcerosas, generalmente dolorosas, en diferentes partes del cuerpo. De hecho, en este último estudio, los pacientes solo estuvieron en el grupo placebo durante las primeras dos semanas.

Por otro lado, la dificultad del diagnóstico hace que la instauración del tratamiento adecuado se retrase, lo cual puede resultar en consecuencias devastadoras para los pacientes, incluyendo amputaciones de dedos o de extremidades y otras morbilidades. De hecho, en el estudio realizado en el HUB, más de la mitad de los pacientes no fueron diagnosticados hasta pasados mínimo dos meses desde la primera consulta, e, incluso, en 5 de ellos (27,78%) no se obtuvo el diagnóstico hasta haber transcurrido más de medio año.

Así mismo, el diagnóstico erróneo de infección lleva frecuentemente a la desbridación de la lesión, lo cual puede exacerbar la clínica del PG y su progresión. Por ello, se debe tener en cuenta esta enfermedad en aquellos pacientes con úlceras persistentes y recurrentes, de etiología desconocida, especialmente si presentan antecedentes de enfermedades sistémicas asociadas al PG, o si la lesión empeora tras biopsia, cirugía, o traumatismos, por el conocido fenómeno de patergia.

En cuanto al tratamiento, en los últimos años están emergiendo nuevos fármacos, como resultado de un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. Históricamente los fármacos de primera línea para el manejo del PG han sido tratamientos tópicos y sistémicos como los corticoides y los inmunosupresores. Éstos han sido los fármacos más frecuentemente empleados en los 18 sujetos incluidos en el estudio, siendo, en este caso, los corticoides sistémicos los de mayor eficacia.

No obstante, la evidencia científica apunta a que los fármacos biológicos parecen tener el más alto potencial de eficacia para el tratamiento del pioderma gangrenoso. De entre todos los fármacos biológicos que podrían utilizarse, únicamente el infliximab ha sido analizado en un ensayo clínico ⁽³²⁾, como ya se ha mencionado previamente, obteniéndose la evidencia del resto de biológicos a través de series de casos. Otros biológicos como adalimumab, etanercept, antagonistas de IL-1 y de IL-12/23 representan otras posibles terapias teóricas. Es por ello, que hace falta realizar más ensayos clínicos para comprobar la eficacia real de los fármacos biológicos. De

esta forma, en un futuro, este tipo de terapia podrá suponer una revolución en el manejo del PG, evitando así su prescripción fuera de ficha técnica como se pauta actualmente en la práctica diaria en diversas ocasiones. Probablemente, por esa falta de evidencia científica sobre este tipo de medicamentos, únicamente una paciente del estudio realizado en el HUB recibió tratamiento biológico, y lo hizo con un antagonista de IL-12/23, el ustekinumab.

Otro tratamiento revolucionario son las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). La revisión sistemática de series de casos realizada por Song, H., et al (2018) concluyó que las IGIVs pueden ser una terapia adyuvante efectiva para el PG refractario a tratamientos habituales ⁽⁴⁰⁾. Encontraron respuesta completa o parcial en 43 pacientes (88%) y respuesta completa en 26 (53%). No hubo respuesta alguna en 6 pacientes (12%). Sin embargo, los pacientes de este estudio eran más mayores que la media de edad de pacientes con PG, y presentaban mayor número de comorbilidades, especialmente neoplasias.

Entre las técnicas emergentes, destaca finalmente la terapia genética. Las posibles dianas incluyen genes implicados en los procesos inmunes y en el reclutamiento de células inflamatorias, o aquellos relacionados con la curación de heridas como factores de crecimiento epidérmicos, fibroblastos y queratinocitos ⁽⁴¹⁾. Sin embargo, se trata de un campo amplio, sin evidencia científica suficiente hasta la fecha.

Así mismo, existe controversia en el tema del algoritmo terapéutico del pioderma gangrenoso. La evidencia científica sobre este tema es pobre, y no existen guías de manejo nacionales ni internacionales. La mayoría de los artículos seleccionados para este estudio defienden el manejo terapéutico clásico: comenzar con curas locales y tratamientos tópicos, y, posteriormente, añadir corticoides sistémicos, inmunosupresores y terapias biológicas a medida que aumenta la severidad de la enfermedad.

Sin embargo, parece que no existe consenso sobre si seguir este algoritmo previamente descrito en PGs graves, o si utilizar directamente los biológicos como primera línea en este tipo de pacientes. Cabe mencionar que los pacientes con PG tratados en el Hospital de Basurto han seguido el algoritmo clásico, siendo en su mayoría PG severos que han requerido la combinación de medicación tópica y

sistémica (83,33%) y/o ingreso hospitalario (55,6%). Así mismo, el 66,6% de los sujetos incluidos en el estudio han requerido 6 o más tipos de fármacos diferentes, lo cual supone otra prueba más de la necesidad de combinar terapias en casos de enfermedad grave.

En relación a la calidad de vida de los afectados por PG, no existen estudios específicos sobre el tema, ni cuestionarios orientados exclusivamente hacia esta enfermedad. Se podrían realizar preguntas sobre la presencia de dolor, los sentimientos de estigma, los efectos del olor de la lesión, las alteraciones del humor, la sensación de aislamiento, la necesidad de un sistema de soporte psicológico, la percepción, la aceptación personal y la interferencia con las actividades de la vida diaria. La monitorización de la calidad de vida en pacientes con PG es importante ya que se trata de una enfermedad crónica en la que la mayoría de los tratamientos no consiguen una remisión completa ⁽³⁷⁾.

Por otro lado, es importante discutir sobre si los hallazgos de este estudio descriptivo, que comprende a los pacientes con PG atendidos en el HUB entre los años 2011 y 2020, se correlaciona con los datos existentes en la literatura científica publicada hasta la fecha. Se ha visto que existe una clara similitud:

- Predominio en mujeres con ratio 3,5:1 frente a ratio 3:1 descrito por Ahn, C., et al (2018) ⁽¹⁾.
- El 72,2% de los pacientes estudiados presentaban alguna patología asociada al PG, siendo las más frecuentes las alteraciones hematológicas y la enfermedad inflamatoria intestinal. Soto Vilches, et al (2017) ⁽¹¹⁾ estimaron una prevalencia de 70% de comorbilidades asociadas al PG.
- El 83,3% de los sujetos incluidos presentó el subtipo ulcerativo, que según se describe en la literatura es la forma más común de pioderma gangrenoso (85% de los casos) ⁽¹⁰⁾. Así mismo, en la literatura se describe que el fenómeno de patergia, aparece en el 20-30% de los pacientes ⁽²⁾, y en la realidad hospitalaria apareció en el 27,8% de los sujetos, coincidiendo en la mayoría de ellos la presencia de una prótesis articular, cuya intervención quirúrgica pudo desencadenar el cuadro.

- La localización más frecuente del PG es la región pretibial ⁽⁵⁾, lo cual coincide con los hallazgos del estudio en el Hospital Universitario Basurto, ya que la región más frecuentemente afectada fue la extremidad inferior distal. Además, existen artículos publicados que afirman que el subtipo bulloso aparece principalmente en extremidades superiores ⁽⁶⁾, y que el tipo pustuloso se asocia a la EII ⁽³⁾, lo cual se cumplió también en el estudio del hospital vizcaíno, en los pocos casos en los que el PG ulceroso no fue el predominante.
- En la revisión realizada por Ashchyan, H.J., et al (2018) ⁽²⁾ se afirma que la afectación extracutánea del PG es extremadamente rara. Quizá esto explique la razón de que ninguno de los 18 sujetos estudiados presentasen afectación de órganos internos.
- La evidencia indica que para la mayoría de los pacientes el pronóstico es bueno, y las lesiones se resuelven completamente tras el tratamiento ⁽³⁶⁾. Sin embargo, entre un 24 a un 70% de casos recidivan ⁽³⁵⁾. En el estudio de Basurto, un 66,7% de los pacientes lograron una respuesta completa tras el tratamiento, y un 61, 11% padecieron recidivas. Además, aquellos que no lograron una reepitelización completa, presentaron factores de mal pronóstico ya conocidos ⁽⁵⁾: edad avanzada, subtipo ulcerativo, enfermedad severa con un número elevado de lesiones, y presencia de sobreinfección de las heridas.

Sin embargo, en el análisis correlacional de este estudio, en el que se analizaron las asociaciones entre diferentes variables, la mayoría de los resultados fueron no significativos, salvo la asociación entre el fenómeno de patergia y la cirugía, la enfermedad de Crohn y el número de lesiones, la VSG antes y después del tratamiento útil, y el tiempo en remisión y la presencia de recidivas. Quizá esta falta de asociación se deba al tamaño muestral tan reducido del estudio (una de las limitaciones del estudio que se comentarán a continuación) y al empleo de test estadísticos exigentes como son las pruebas no paramétricas.

Con todo, cabe subrayar que el objetivo de este trabajo descriptivo no es el de establecer hipotéticas relaciones causa-efecto entre las variables estudiadas, sino proporcionar información clínico-demográfica sobre los sujetos con PG atendidos en el HUB durante estos últimos años.

Para terminar, se considera importante resaltar las limitaciones de este estudio: por un lado, la rareza de la enfermedad estudiada en la población general hace que no sean factibles grandes estudios, por lo que el tamaño muestral, tanto del estudio descriptivo realizado como de los estudios encontrados en las bases de datos, es pequeño. Esto hace que aumente la probabilidad de haber cometido un error β o de tipo II. Los ensayos multicéntricos con mayor número de sujetos serían los más adecuados para afrontar este problema.

Otros obstáculos incluyen la naturaleza retrospectiva del estudio y la proveniencia de los pacientes. Se trata de pacientes atendidos en consultas hospitalarias donde la proporción de sujetos con PG severo es mayor, no siendo una muestra completamente representativa de la población, viéndose entonces limitada su validez externa. Por tanto, sería interesante realizar un estudio más amplio, multicéntrico, incluyendo tanto pacientes hospitalarios como ambulatorios, con formas de PG desde leves hasta graves, así como disponer de medidas de eficacia terapéutica más objetivas, y con un diseño prospectivo para garantizar una correcta recopilación de los datos.

Así mismo, la mayoría de la evidencia científica existente sobre el PG viene de series de casos y estudios retrospectivos observacionales, que pueden estar sujetos a sesgos y presentar limitaciones metodológicas. Además, dichos estudios tienen criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral, localización geográfica y marcadores de respuesta al tratamiento diferentes. Por tanto, son necesarios más estudios, principalmente ensayos clínicos, con criterios de evaluación objetivos y cuidadosamente elaborados, para proporcionar una imagen más clara, comparable, sobre la eficacia y la duración de un determinado medicamento. Otro argumento que apoya la necesidad de nuevos estudios es que los medicamentos utilizados para el tratamiento del PG tienen efectos adversos significativos e incluso potencialmente mortales, y están actualmente basados en evidencias científicas de baja calidad, por una falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

7. CONCLUSIONES

- La patogenia del PG no se conoce completamente, y se cree que tiene un origen multifactorial basado en la disfunción de neutrófilos, las alteraciones genéticas y en los mediadores inflamatorios.
- El diagnóstico es clínico, habiendo excluido otras causas de úlceras cutáneas, debido a la falta de criterios diagnósticos histopatológicos y de laboratorio específicos.
- Las opciones terapéuticas para el PG son variadas, centradas principalmente en la inmunosupresión, y con efectos adversos frecuentes. Sin embargo, la evidencia sobre el manejo es limitada puesto que no existen grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que la mayoría de la información obtenida hasta la fecha viene de series de casos y estudios retrospectivos observacionales. Por lo que serían necesarios nuevos estudios, a ser posible ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Debido a la asociación frecuente del PG a otras enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide o las neoplasias, es imprescindible realizar un despistaje de las mismas, así como un manejo multidisciplinar involucrando a varias especialidades médicas.
- Se espera que las nuevas terapias emergentes como los fármacos biológicos, las inmunoglobulinas intravenosas y la terapia génica mejoren en un futuro cercano el manejo de esta enfermedad.
- La prevalencia de las diferentes variables analizadas en el estudio del HUB se ha mantenido con respecto a los artículos publicados. Además, tal y como esta descrito en la literatura, en este estudio también se objetiva la relación entre el fenómeno de patergia y las intervenciones quirúrgicas, así como la menor probabilidad de recidiva a mayor tiempo de remisión de la enfermedad.
- Se destaca la relación estadísticamente significativa entre la enfermedad de Crohn y el número de lesiones por PG, sugiriendo este resultado una mayor severidad de la enfermedad en estos pacientes. También se subraya el valor de la VSG como posible factor a considerar en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

- Sin embargo, la mayoría de asociaciones entre variables han resultado no significativas, siendo una de las causas probables el reducido tamaño muestral del estudio.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahn, C., Negus, D., & Huang, W. (2018). Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert review of clinical immunology*, 14(3), 225-233. doi: 10.1080/1744666X.2018.1438269.
2. Ashchyan, H.J., Nelson, C.A., Stephen, S., James, W.D., Micheletti, R.G., & Rosenbach, M. (2018). Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(6), 1009-1022. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.063.
3. Alavi, A., French, L., Davis, M., Brassard, A., & Kirsner, R. (2017). Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(3), 355-372. doi:10.1007/s40257-017-0251-7.
4. Vallini, V., Andreini, R., & Bonadio, A. (2017). Pyoderma gangrenosum: A current problem as much as an unknown one. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16(3), 191-201. doi:10.1177/1534734617710980.
5. Gameiro, A., Pereira, N., Cardoso, J.C., & Gonçalo, M. (2015). Pyoderma gangrenosum: Challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 285-293. doi:10.2147/CCID.S61202.
6. Shavit, E., Alavi, A., & Sibbald, R.G. (2017). Pyoderma Gangrenosum: A Critical Appraisal. *Advances in skin & wound care*, 0(12), 534-542. doi: 10.1097/01.ASW.0000526605.34372.9e.
7. Courtney Schadt, M.D. (2019). Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Up to date. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/pyoderma-gangrenosum-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>.

8. McElnea, E., Stephenson, K., & Fulcher, T. (2018). Pyoderma gangrenosum affecting the eye, orbit, and adnexa. A review. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 37(1), 26-31. doi: 10.1080/01676830.2017.1353114.
9. Gupta, A.S., Greiling, T.M., & Ortega-Loayza, A.G. (2018). A systematic review of pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: clinical presentation, diagnosis and management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(7), 295-297. doi: 10.1111/jdv.14828.
10. George, C., Deroide, F., & Rustin, M. (2019). Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clinical Medicine (london, England)*, 19(3), 224-228. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-224.
11. Soto Vilches, F., & Vera-Kellet, C. (2017). Pioderma gangrenoso: Terapias clásicas y emergentes. *Medicina Clínica*, 149(6), 256-260. doi:10.1016/j.medcli.2017.04.013.
12. Pichler, M., Thuile, T., Gatscher, B., Tappeiner, L., Deluca, J., Larcher, L., & Eisendle, K. (2017). Systematic review of surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy or skin grafting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(2), 67. doi:10.1111/jdv.13727.
13. Chokoeva, A.A., Cardoso, J.C., Wollina, U., & Tchernev, G. (2017). Pyoderma gangrenosum-a novel approach? *Wiener medizinische Wochenschrift*, 167(3-4), 58-65. doi: 10.1007/s10354-016-0472-z.
14. Wu, B., Patel, E., & Ortega-Loayza, A. (2017). Drug-induced pyoderma gangrenosum: A model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *British Journal of Dermatology*, 177(1), 72-83. doi:10.1111/bjd.15193.
15. Braswell, S., Kostopoulos, T., & Ortega-Loayza, A., Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia. (2015). Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (pg): An updated review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(4), 691-698. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.021.
16. Patel, F., Fitzmaurice, S., Duong, C., He, Y., Fergus, J., Raychaudhuri, S., & Maverakis, E. (2015). Effective strategies for the management of pyoderma

gangrenosum: A comprehensive review. *Acta Dermato Venereologica*, 95(5), 525-531. doi:10.2340/00015555-2008.

17. Wang, J., French, L., Shear, N., Amiri, A., & Alavi, A. (2018). Drug-induced pyoderma gangrenosum: A review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(1), 67-77. doi:10.1007/s40257-017-0308-7.

18. Ashchyan, H.J., Butler, D.C., Nelson, C.A., Noe, M.H., et al. (2018). The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatology*, 154(4), 409-413. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5978.

19. Kechichian, E., Haber, R., Mourad, N., El Khoury, R., Jabbour, S., & Tomb, R. (2017). Pediatric pyoderma gangrenosum: A systematic review and update. *International Journal of Dermatology*, 56(5), 486-495. doi:10.1111/ijd.13584.

20. Courtney Schadt, M.D. (2019). Pyoderma gangrenosum: Treatment and prognosis. Up to date. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/pyoderma-gangrenosum-treatment-and-prognosis>.

21. Von den Driesch, P. (1997). Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *The British journal of dermatology*, 137(6), 1000-5. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.1997.20022083.x?sid=nlm%3Apubmed>.

22. Pompeo, M.Q. (2016). Pyoderma Gangrenosum: Recognition and Management. *Wounds*, 28(1), 7-13. Recuperado de <https://www.woundsresearch.com/article/pyoderma-gangrenosum-recognition-and-management>.

23. Miller, J., Yentzer, B., Clark, A., Jorizzo, J., & Feldman, S., Department of Public Health Sciences, Center for Dermatology Research, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina. (2010). Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(4), 646-654. doi:10.1016/j.jaad.2009.05.030.

24. Goggins, C.A., & Khachemoune, A. (2019). The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of necrotizing soft tissue infections, compromised grafts and

flaps, hidradenitis suppurativa, and pyoderma gangrenosum. *Acta dermatoveneorologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 28(2), 81-84. Recuperado de <https://cutt.ly/KtGWsd9>.

25. Huang, E. Heyboyer, M., & Savaser, D.J. (2019). Hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic wounds: patient selection and perspectives. *Chronic Wound Care Management and Research*, 6, 27-37. doi: 0.2147/CWCMR.S175721.

26. Lyon, C.C., Stapleton, M., Smith, A.J., Mendelsohn, S., Beck, M.H., & Griffiths, C.E. (2001). Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *The Journal of dermatological treatment*, 12(1), 13–17. doi: 10.1080/095466301750163518

27. Feldman, S.R., Lacy, F.A., & Huang, W.W. (2018). The safety of treatments used in pyoderma gangrenosum. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(1), 55-61. doi: 10.1080/14740338.2018.1396316.

28. Margolis, D.J., Abuabara, K., Hoffstad, O.J., Wan, J., Raimondo, D., & Bilker, W.B. (2015). Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatology*, 151(6), 594–599. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4305.

29. Wollina, U. (2013). Letter to the editor: temporary renal insufficiency associated with topical tacrolimus treatment of multilocal pyoderma gangrenosum. *Journal of dermatology case reports*, 7(3), 106–107. doi:10.3315/jdcr.2013.1154.

30. Dabade, T., & Davis, M. (2011). Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum, sweet's syndrome). *Dermatologic Therapy*, 24(2), 273-284. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01403.x.

31. Ormerod, A.D., Thomas, K.S., Craig, F.E., Mitchell, E., Greenlaw, N., Norrie, J., Mason, J.M., Walton, S., Johnston, G.A., & Williams, H.C., UK Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP Team. (2015). Comparison of the Two Most Commonly Used Treatments for Pyoderma Gangrenosum: Results of the STOP GAP Randomised Controlled Trial. *British medical journal*, 350, h2958. doi: 10.1136/bmj.h2958.

32. Brooklyn, T., Dunnill, M., Shetty, A., Bowden, J., Williams, J., Griffiths, C., & Probert, C. (2006). Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A

randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 55(4), 505-9. doi: 10.1136/gut.2005.074815.

33. Ben Abdallah, H., Fogh, K., & Bech, R. (2019). Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: A semi-systematic review. *International Wound Journal*, 16(2), 511-521. doi:10.1111/iwj.13067.

34. Mitchell, E. (2010). RCT of treatments for pyoderma gangrenosum: time to get involved. *Wounds UK*, 6(4), 27-32. Recuperado de <https://cutt.ly/ntGWuj7>.

35. Plumptre, I., Knabel, D., & Tomecki, K. (2018). Pyoderma Gangrenosum: A Review for the Gastroenterologist. *Inflammatory bowel diseases*, 24(12), 2510-2517. doi: 10.1093/ibd/izy174.

36. Lemos, A.C., Aveiro, D., Santos, N., Marques, V., & Pinheiro, L.F. (2017). Pyoderma Gangrenosum: An Uncommon Case Report and Review of the Literature. *Wounds*, 29(9), 61-69. Recuperado de <https://www.woundsresearch.com/article/pyoderma-gangrenosum-uncommon-case-report-and-review-literature>.

37. Gerard, A., Feldman, S., & Strowd, L. (2015). Quality of life of patients with pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 19(4), 391-396. doi:10.1177/1203475415575013.

38. Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística (1986). Datos estadísticos de la CA de Euskadi (Bilbao). Vitoria-Gasteiz: Eustat. Recuperado de https://www.eustat.eus/municipal/datos_estadisticos/bilbao_c.html.

39. Foro-Ciudad.com (2020). Demografía de Bilbao (Vizcaya). Recuperado de <https://www.foro-ciudad.com/vizcaya/bilbao/habitantes.html>.

40. Song, H., Lahood, N., & Mostaghimi, A. (2018). Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: Systematic review of cases and case series. *British Journal of Dermatology*, 178(2), 363-368. doi:10.1111/bjd.15850.

41. Teagle, A. & Hargest, R., (2014) Management of pyoderma gangrenosum. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 107(6), 228-236. doi: 10.1177/0141076814534407.