

## Trabajo Fin de Grado

# Estudio observacional sobre la incidencia de manifestaciones extraintestinales en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal



Autor

David Álvaro Socas

Tutora

Marta Carrillo Palau

Co-tutor

Enrique Quintero Carrión

Facultad de Ciencias de la Salud - Grado en Medicina

*Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría*

Servicio de Aparato Digestivo – CHUC

JUNIO 2023





## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1. <i>Epidemiología de la EII</i> .....	4
1.2. <i>Clasificación de las MEI</i> .....	5
1.3. <i>Etiopatogenia</i> .....	6
1.4. <i>Manifestaciones musculoesqueléticas</i> .....	7
1.5. <i>Manifestaciones dermatológicas</i> .....	10
1.6. <i>Manifestaciones oculares</i> .....	14
1.7. <i>Manifestaciones hepato biliares y pancreáticas</i> .....	15
1.8. <i>Enfermedad celiaca y EII</i> .....	17
1.9. <i>Diagnóstico y seguimiento de la EII</i> .....	18
1.10. <i>Índices clínicos de actividad</i> .....	20
1.11. <i>Tratamiento de la EII</i> .....	21
2. JUSTIFICACIÓN.....	22
3. HIPÓTESIS.....	23
4. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO .....	24
4.1. <i>Objetivo General</i> .....	24
4.2. <i>Objetivos Secundarios</i> .....	24
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
5.1. <i>Diseño</i> .....	24
5.2. <i>Sujetos de estudio</i> .....	24
5.3. <i>Tamaño muestral y técnica de muestreo</i> .....	25
5.4. <i>Variables del estudio</i> .....	25
5.5. <i>Recogida de datos</i> .....	27
5.6. <i>Análisis estadístico</i> .....	27
5.7. <i>Consideraciones éticas</i> .....	27
6. RESULTADOS .....	28
7. DISCUSIÓN .....	36
8. CONCLUSIONES .....	39
9. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG? .....	40
LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	41
BIBLIOGRAFÍA .....	42
ANEXOS.....	45

## RESUMEN

**Contexto.** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un gran grupo de afecciones crónicas, destacando dos entidades principales; la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Actualmente, existen pocos estudios que reflejen el porcentaje de pacientes que presentan manifestaciones extraintestinales (MEIs), pese a que resulta crucial detectarlas, dado que el seguimiento de estos pacientes debe realizarse mediante un abordaje multidisciplinar entre los servicios de Gastroenterología, Reumatología, Dermatología y Oftalmología.

**Objetivo.** Evaluar la incidencia de MEIs en pacientes con CU o EC diagnosticados en el año 2021 y durante el año 2022 en las consultas monográficas de EII del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y en el Consultorio Adosado de Especialidades de la Laguna, así como las características de los pacientes según las MEIs asociadas.

**Material y métodos.** Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron 142 pacientes con diagnóstico de debut de EII entre octubre de 2020 y diciembre de 2022. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, índices de actividad, valoración global subjetiva y pruebas complementarias. Las MEIs se registraron tanto al momento del diagnóstico como durante los 12 meses de seguimiento posterior.

**Resultados.** De los 127 pacientes analizados, 62 (48,8%) pacientes tenían enfermedad de Crohn, 56 (44,1%) Colitis Ulcerosa, 7 (5,5%) Colitis Indeterminada y 2 (1,6%) Colitis Microscópica (n = 2). En la semana 0, 20 (15,7%) pacientes presentaban alguna MEI y durante el seguimiento fueron 30 (23,6%) quienes las desarrollaron.

En el análisis univariado, los factores que se asociaron a la presencia de MEIs de forma global fueron el fenotipo inflamatorio de la EC y la edad  $\geq 35$  años. En los pacientes que desarrollaron MEIs durante el seguimiento, el uso de IMM y de terapia biológica parece también asociarse a una mayor frecuencia de manifestaciones.

**Conclusiones.** Un tercio de pacientes (33,9%) presentó alguna MEI al debut del diagnóstico de EII o durante el seguimiento, siendo las manifestaciones articulares las más frecuentes. El fenotipo de enfermedad, la edad de debut y el uso de fármacos inmunomoduladores o biológicos parecen influir en la presencia de MEIs. Es preciso prolongar el tiempo de seguimiento para obtener resultados definitivos.

***Palabras clave:*** *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Manifestaciones Extraintestinales (MEI), abordaje multidisciplinar, actividad de la enfermedad, calidad de vida.*

## ABSTRACT

**Background.** Inflammatory bowel disease (IBD) includes a large group of chronic conditions, with two main entities standing out; ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Currently, there are few studies in Spain that reflect the percentage of patients who present extraintestinal manifestations (EIMs) of IBD, even though it is crucial to detect them, since the follow-up of these patients must be carried out through a multidisciplinary approach between the Gastroenterology, Rheumatology, Dermatology and Ophthalmology services.

**Objective.** To evaluate the incidence of EIMs in patients with UC or CD diagnosed in 2021 and during 2022 in the IBD monographic consultations of the Hospital Universitario de Canarias, as well as the characteristics of the patients according to the associated EIMs.

**Material and Methods.** Observational and retrospective study that include 142 patients with a debut diagnosis of IBD between October 2020 and December 2022. Demographic, clinical and analytical variables, Physician Global Assessment (PGA), activity indices and complementary tests were collected. EIMs were registered both at the time of diagnosis and during the 12-month follow-up period.

**Results.** 127 patients were analyzed, of which 62 (48.8%) had Crohn's disease, 56 (44.1%) Ulcerative Colitis, 7 (5.5%) Indeterminate Colitis and 2 (1.6%) Microscopic Colitis (n = 2). At week 0, 20 (15.7%) patients had some EIMs and during follow-up 30 (23.6%) developed them. In the univariate analysis, the factors associated with the presence of MEIs were the inflammatory phenotype of CD and age  $\geq 35$  years. In patients who developed MEIs during follow-up, the use of IMM and biologic therapy also seems to be associated with a higher frequency of manifestations.

**Conclusions.** One third of patients (33,9%) presented a EIM at the start of IBD diagnosis or during follow-up, with articular manifestations being the most frequent. The disease phenotype, the age of onset and the use of immunosuppressive or biological drugs could influence the presence of EIMs. It is necessary to prolong the follow-up duration to obtain more solid conclusions.

***Keywords:*** *Inflammatory Bowel Disease (IBD), Crohn Disease (CD), Ulcerative Colitis (UC), Extraintestinal Manifestations (EIM), multidisciplinary approach, quality of life, disease activity.*

# 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un gran grupo de afecciones crónicas, destacando dos entidades principales: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas son patologías autoinmunes de etiología desconocida que afectan principalmente al tracto gastrointestinal; sin embargo, también se caracterizan por la presencia de manifestaciones asociadas a otros tejidos u órganos externos al aparato digestivo, reconociéndose de este modo como enfermedades sistémicas.

La EII se caracteriza por alternar períodos de remisión con períodos de actividad inflamatoria (brotes) durante los cuales el paciente presenta síntomas que dependen del grado de extensión y de la gravedad de la enfermedad.

Por ello, en el año 2005 se estableció la clasificación de consenso de Montréal <sup>(1)</sup> que permite jerarquizar a la CU y a la EC en función de sus características. En el caso de la EC, se contempla la edad al diagnóstico (A), la localización (L) y el fenotipo (B). Respecto a la CU, se considera su extensión (E) y gravedad (S).

ENFERMEDAD DE CROHN				
EDAD AL DIAGNÓSTICO (A)		A1	≤16 años	
		A2	17-40 años	
		A3	> 40 años	
LOCALIZACIÓN (L)	L1	Íleon Terminal	L1+L4	Íleon terminal + GI superior
	L2	Colon	L2+L4	Colon + GI superior
	L3	Ileocolon	L3+L4	Ileocolon + GI superior
	L4	Tracto GI superior		
FENOTIPO (B)	B1	Inflamatorio	B1p	Inflamatorio con afección perianal asociada
	B2	Estenosante	B2p	Estenosante con afección perianal asociada
	B3	Fistulizante	B3p	Fistulizante con afección perianal asociada
COLITIS ULCEROSA				
EXTENSIÓN (E)			GRAVEDAD (S)	
E1	Proctitis ulcerosa		S0	Colitis silente o en remisión
E2	Colitis izquierda o distal		S1	Colitis leve
E3	Colitis extensa o pancolitis		S2	Colitis moderada
			S3	Colitis grave

Tabla 1. Clasificación de Montréal<sup>(1)</sup>. GI: gastrointestinal. Gráfico de elaboración propia

## 1.1. Epidemiología de la EII

La carga global de EII se ha incrementado en las últimas décadas por el aumento de las tasas de diagnóstico y la disminución de la mortalidad.

Casi el 1% de la población española sufre esta enfermedad. Según datos del estudio EpidemIBD <sup>(2)</sup>, publicado en julio de 2021, la incidencia real de EII en España es similar a la reportada en el norte de Europa situándose actualmente en 16,2 casos cada 100.000 habitantes/año. Si se extrapolasen estas cifras, sería equivalente a estimar que cada año en España se diagnostican en torno a 10.000 casos de EII.

Las manifestaciones extraintestinales (MEIs) pueden ocurrir antes o después del diagnóstico de EII a nivel articular, mucocutáneo u ocular y, con menor frecuencia, a nivel hepatobiliar, pulmonar y pancreático. Hasta el 50% de los pacientes con EII llegan a desarrollar una MEI en el transcurso de su enfermedad <sup>(3)</sup> y su prevalencia se ve influenciada firmemente por el sexo y la edad en el momento del diagnóstico; no obstante, los resultados acaecidos en diversos estudios sobre esta incógnita difieren bastante entre los métodos empleados y los diseños de investigación.

## 1.2. Clasificación de las MEI

Las MEIs se pueden dividir en tres categorías: <sup>(4)</sup>

- I. **MEIs asociadas a un estado activo de inflamación intestinal y que mejoran con el tratamiento base de la EII:** *artritis periférica tipo 1 (pauciarticular), eritema nodoso, epiescleritis, aftas orales, síndrome de Sweet.*
- II. **MEIs independientes de la actividad de la EII en relación con la susceptibilidad a padecer trastornos autoinmunes:** *espondiloartritis axial o periférica.*
- III. **MEIs sin clara relación con la actividad de la EII:** *pioderma gangrenoso, uveítis, colangitis esclerosante primaria (CEP).*

MEI	Curso paralelo a la EII	Curso independiente a la EII	Puede / No puede tener un curso paralelo a la EII
Artropatía axial		✓	
Artropatía periférica	✓ Tipo 1	✓ Tipo 2	
Eritema nodoso	✓		
Pioderma gangrenoso			✓
Síndrome de Sweet	✓		
Aftas orales	✓		
Epiescleritis	✓		
Uveítis			✓
CEP			✓

Tabla 2. Relación entre la actividad de las MEI y el grado de actividad intestinal. MEI: manifestación extraintestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria. Adaptado de: Trikudanathan et al<sup>(4)</sup>.

Estas manifestaciones pueden surgir desde antes del debut de EII o durante su curso evolutivo y producen un impacto negativo adicional al deterioro ya existente en la calidad de vida del paciente por la propia afectación intestinal.

No deben confundirse con las complicaciones extraintestinales, siendo estas iniciadas por la propia EII o inducidas por la farmacoterapia, destacando, la osteoporosis, la neuropatía periférica, la nefrolitiasis y la deficiencia de micronutrientes, entre otras.

### 1.3. Etiopatogenia

La aparición de las MEIs parece relacionarse con una respuesta inmune alterada en la mucosa intestinal y los diferentes órganos afectados. Se postula que la mucosa intestinal probablemente ejerza respuestas de acción inmune en órganos extraintestinales <sup>(4)</sup> debido a epítomos compartidos. Esto significa que las bacterias que logran trasladarse externamente a la barrera intestinal desencadenarían una respuesta inmune adaptativa incapaz de discriminar entre epítomos bacterianos y epítomos cutáneos o articulares. Se han encontrado regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas (*loci IBD*). El primero en ser descubierto fue el gen NOD2/CARD15 en el cromosoma 16, ligado a EC, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. La flora bacteriana endógena juega un papel primordial en su patogenia, además de factores ambientales <sup>(1)</sup> que presentan una fuerza de asociación considerable; entre ellos, el tabaco (factor de riesgo para la EC, pero protector frente a la CU) y la apendicectomía (reduce el riesgo de CU).

Se han demostrado asociaciones de MEI con loci del complejo mayor de histocompatibilidad <sup>(5)</sup>. En pacientes con EC, las MEI se observan con mayor frecuencia en los genotipos HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5, mientras que en pacientes con CU tienen más probabilidad de aparecer cuando se presenta el genotipo HLA-DR103.

Del mismo modo, también se han establecido asociaciones entre algunos tipos de complejos HLA y MEI específicas. Por ejemplo:

1. HLA-B8/D3 se ha asociado con un aumento del riesgo de colangitis esclerosante primaria (CEP) en CU.
2. HLA-DRB1\*0103, HLA-B27 y HLA-B58 se han asociado con MEIs articulares, cutáneas y oculares, respectivamente.
3. HLA-B27 no parece estar asociada intrínsecamente con EII, pero muestra una fuerte relación con el desarrollo de espondilitis anquilosante (50-90% de pacientes con EII son positivos para este antígeno).

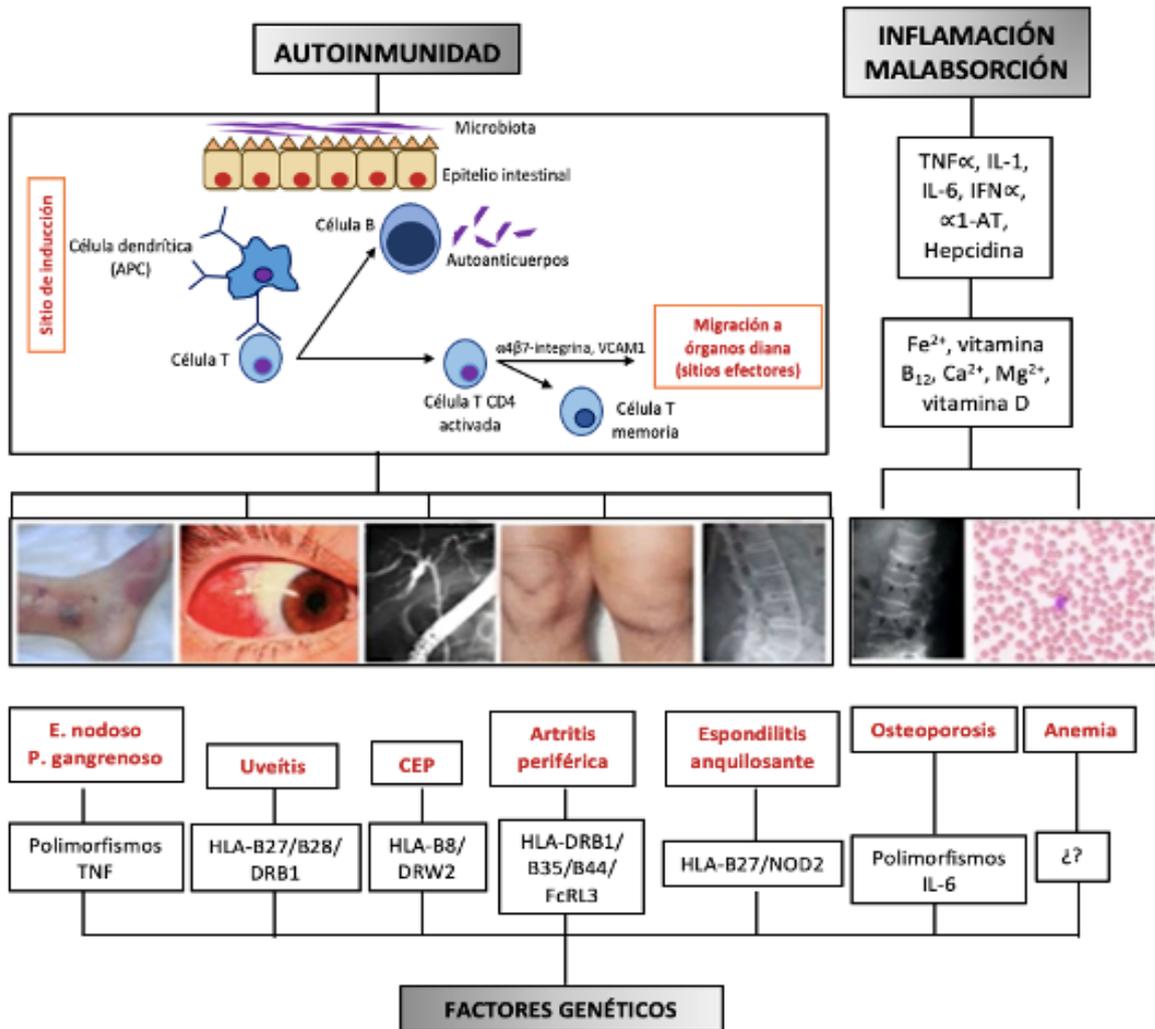


Figura 1. Asociaciones de MEI con loci del complejo mayor de histocompatibilidad. Figura adaptada de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y Menchén Viso, L. et al. (simposio de enfermedades reumáticas, febrero 2023).

#### 1.4. Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones reumatológicas <sup>(6,7)</sup> pueden aparecer hasta en una tercera parte de los pacientes con EII, especialmente en aquellos con un rango de edad entre los 25 y los 45 años. La artritis periférica afecta de forma similar tanto a hombres como a mujeres; sin embargo, la artritis axial (*espondilitis anquilosante, sacroileítis*) suele ser más frecuente en varones.

Se pueden dividir en tres categorías:

## A. Manifestaciones reumatológicas que tienen una relación directa con la EII

(“manifestaciones verdaderas”):

- **Afectación articular axial y periférica de la EII:** suelen referirse bajo la denominación de “*artritis enteropática*”, si bien este último término también engloba a otras artritis relacionadas con el aparato digestivo.

La aparición de estas manifestaciones puede asociarse con períodos de actividad de la enfermedad y solucionarse durante periodos de remisión, o surgir de forma independiente a la enfermedad.

## B. Manifestaciones reumatológicas consecuencia de las complicaciones de la EII:

- Osteoporosis
- Osteomalacia

El origen de estas manifestaciones suele estar asociado a problemas de malnutrición durante periodos agudos de la enfermedad. En consecuencia, el déficit nutricional ocasiona un descenso en la mineralización ósea por reducción de oligoelementos ( $\text{Ca}^{2+}$ , fósforo...) y vitaminas D y K, esenciales para mantener una masa ósea adecuada.

## C. Manifestaciones reumatológicas consecuencia del tratamiento de la EII:

- Osteoporosis: puede ser consecuencia del tratamiento esteroideo que necesitan algunos pacientes con EII en el transcurso de su enfermedad.
- Necrosis avascular: manifestación secundaria al tratamiento prolongado con corticoides. Aparece con mayor frecuencia en la cadera.

### 1.4.1. Artropatía periférica

Aparece hasta en un 20% de pacientes con EII. Es más frecuente en la EC con afectación colónica y en la CU extensa. Las articulaciones más afectadas suelen ser rodillas, tobillos, muñecas, codos y pequeñas articulaciones metacarpianas y metatarsianas. El patrón de la afectación es asimétrico y de inicio normalmente súbito o repentino, con dolor, rubor, eritema y presencia de derrame articular. En función de su evolución clínica y localización se distinguen la artritis periférica tipo 1 o pauciarticular y la tipo 2 o poliarticular. *Estas subcategorías se derivaron de la Clínica Oxford (Reino Unido), donde se definieron en base al número de articulaciones afectas (<5 y >5 respectivamente)* <sup>(6)</sup>. Cabe destacar que son manifestaciones características de ambos tipos de artropatía periférica la presencia de “*dedos en salchicha*” y la entesitis aquilea.

#### 1.4.2. Artritis axial

Se incluyen en este grupo la sacroileítis y la espondilitis anquilosante.

- **Sacroileítis:** inflamación de la articulación sacroilíaca. Suele estar presente en un 20% de pacientes con EII. La prueba *gold standard* <sup>(3)</sup> empleada para su diagnóstico es la radiografía pélvica, donde se puede llegar a atisbar esclerosis simétrica de las ilíacas del hueso subcondral. En ocasiones, puede ser necesaria la realización de una resonancia magnética.
- **Espondilitis anquilosante (EA):** las estimaciones más recientes sitúan su frecuencia dentro de la EII <sup>(6)</sup> en aproximadamente un 4%, con predominio en el sexo masculino. Se manifiesta clínicamente por un intenso dolor lumbar que con frecuencia abarca la zona glútea. Mejora con el ejercicio y empeora en reposo, siendo características la rigidez matutina y la presencia de dolor nocturno que despierta al paciente. La EA evoluciona de forma independiente a la EII.

#### 1.4.3. Diagnóstico

Se basa en la conjunción entre sintomatología clínica, exploración física y pruebas radiológicas (radiografía simple) y analíticas. En la exploración física, se puede observar hinchazón y dolor por movimiento en las articulaciones periféricas inflamadas. En el caso de la artritis axial, suele objetivarse una limitación a la flexión de la columna y dolor por presión a nivel de las articulaciones sacroilíacas.

Mediante la realización de una radiografía de columna lumbar y pelvis, se pueden observar signos de sacroileítis y diversas alteraciones en los cuerpos vertebrales lumbares. Las distinciones entre ambos tipos de artropatías parecen tener fundamentos inmunogenéticos que respaldan su clasificación: <sup>(3)</sup>

- La artropatía pauciarticular se asocia con HLA-DRB1\*0103, HLA-B35 y HLA-B27.
- La artropatía poliarticular tiende a asociarse con HLA-B44.

La elevación del HLA-B27 en el estudio inmunológico resulta característica en las espondiloartropatías (formas de afectación axial).

#### 1.4.4. Tratamiento

La estrategia de tratamiento depende del subtipo de MEI musculoesquelética <sup>(6,8)</sup>. La artropatía periférica responde eficazmente en la mayoría de los casos al tratamiento de la EII subyacente. El uso de aminosalicilatos (sulfasalazina) resulta eficaz en el abordaje de estas manifestaciones, teniendo en cuenta que tendrá un efecto prácticamente nulo como

tratamiento de la espondiloartritis axial, siendo en este último supuesto, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) el tratamiento de primera línea.

Sin embargo, se deberá ser muy selectivo en lo que respecta a la pauta de AINEs en la EA, debido a que su uso crónico conlleva toxicidad gastrointestinal en un 60% de los pacientes, por lo que su uso se considera subóptimo. Estudios emergentes muestran la seguridad de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COXIBs) en pacientes con EII, siendo estos preferibles a los AINEs dado que no producen efectos secundarios a nivel intestinal.

Por otro lado, el uso de corticoides intraarticulares en la EA puede ser una opción en aquellos casos en los que haya una única articulación inflamada de fácil acceso, como el hombro o la rodilla. Si el tratamiento previamente comentado no resulta eficaz, en caso de cuadros axiales muy sintomáticos o si se producen recidivas con alta frecuencia, pueden estar entonces indicados los tratamientos biológicos, en especial, los fármacos antiTNF- $\alpha$ , como Infliximab o Adalimumab.

El tratamiento no farmacológico se basa en la aplicación de medidas físicas con ejercicios programados y adecuados a cada paciente (la natación y el pilates son especialmente beneficiosos), estiramientos pasivos de las articulaciones y fisioterapia.

## 1.5. Manifestaciones dermatológicas

Suelen aparecer en aproximadamente un 16% de pacientes con EII. Pueden clasificarse en función de su mecanismo de aparición:

**A. Lesiones dermatológicas asociadas a la EII <sup>(9)</sup>:** pueden presentarse en relación con un brote de la enfermedad, como respuesta al tratamiento del mismo o surgir durante períodos de remisión.

- **Asociadas con EII:** *fisuras y fistulas, EC cutánea o metastásica, EC oral.*
- **No exclusivas de EII:** *eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, pioestomatitis vegetante, síndrome de Sweet, poliarteritis nodosa cutánea, vasculitis leucocitoclástica.*

**B. Lesiones dermatológicas en relación con alteraciones en el sistema inmunológico:** los pacientes con EII al presentar alteraciones en su sistema inmunológico, son más propensos a padecer otras enfermedades dermatológicas como *vitiligo* o *epidermólisis ampollosa adquirida*.

### C. Otras lesiones dermatológicas:

- **Psoriasis** <sup>(6, 10)</sup>: enfermedad caracterizada por placas eritematosas y descamativas con un curso típico remitente y recurrente. La asociación de psoriasis con la EII se explica por anomalías genéticas, disfunción inmunitaria, inflamación sistémica y desregulación de la microbiota intestinal. Algunos estudios han explorado el vínculo genético entre la psoriasis y la EII, siendo el locus cromosómico 6p21 (loci PSORS I y EII3), la región genética más estudiada.
- **Reacciones psoriasiformes paradójicas secundarias al uso prolongado de fármacos anti-TNF- $\alpha$**  <sup>(11)</sup>: el mecanismo por el cual se desencadena se estima que resulta de un desequilibrio en las vías inflamatorias a favor del interferón alfa. Este tipo de reacciones ocurren en un 5% de pacientes que utilizan anti-TNF- $\alpha$  (Infliximab), independientemente de la patología que motivó su indicación. La presentación leve o moderada de psoriasis puede tratarse con corticoides tópicos, ácido salicílico y análogos de la vitamina D. Los casos severos deben tratarse con metotrexato, ciclosporina o agentes anti-TNF.
- **Hidradenitis supurativa (HS)** <sup>(12)</sup>: condición crónica caracterizada por nódulos, abscesos y tractos sinusales localizados en regiones de glándulas apocrinas de la zona axilar, inguinal y perianal. Los pacientes con EII tienen 9 veces más riesgo de desarrollar HS con respecto a la población general y se asocia más a EC. El manejo de estas lesiones está supeditado al de la patología de base.
- **Manifestaciones secundarias por deficiencias nutricionales debidas a la propia enfermedad**: acné, pelagra, hirsutismo.

Nos centraremos a continuación en la categoría A, referente a las *manifestaciones dermatológicas principales*.

#### 1.5.1. Eritema nodoso

El eritema nodoso (EN) <sup>(3,8)</sup> es un tipo de paniculitis que afecta a un 3-6% de pacientes con EII, especialmente a mujeres entre los 20-30 años y con EC.

Se caracteriza por la aparición de nódulos inflamatorios, dolorosos y sobreelevados de coloración rojo-violácea de 1-5 cm de tamaño localizados principalmente en la cara anterior de las piernas o en otras zonas (glúteos, tobillos, muslos). Puede acompañarse ocasionalmente de síntomas como malestar general, fiebre y dolor articular. El examen físico es patognomónico por lo que no requiere biopsia para su confirmación.

A pesar de que esta MEI tiende a ser paralela a la actividad gastrointestinal, la etiopatogenia no es del todo conocida, aunque se cree que es mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV retardada inducida por antígenos <sup>(6)</sup>.

Las lesiones se resuelven en la mayoría de los casos con el tratamiento del propio brote intestinal y medidas generales (elevación de piernas y reposo en cama). Los casos de EN no relacionadas con la actividad de la EII, se pueden tratar con antiinflamatorios orales, corticoides sistémicos u otro tipo de fármacos (dapsona, colchicina, yoduro potásico...).

El eritema nodoso no es exclusivo de la EII y, en el 40% de los pacientes se ha asociado con infección previa (*Streptococcus*, *Tuberculosis*, *Yersinia*), medicamentos (sulfonamidas y anticonceptivos orales), embarazo, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, sarcoidosis y enfermedad de Behçet.

### **1.5.2. Pioderma gangrenoso**

Es la segunda manifestación cutánea clásica de la EII, con predominio en pacientes con CU (entre el 1-10% de pacientes con CU presentarán esta lesión). La localización más frecuentemente afectada son las superficies extensoras de las piernas, pudiendo aparecer en cualquier parte del cuerpo, así como en zonas cutáneas que hayan sufrido un traumatismo previo. La lesión se inicia como una pústula central y dolorosa que se expande rápidamente evolucionando a una úlcera con borde socavado y violáceo de tamaño considerable (entre 2 y 20 cm). Se han descrito 4 variantes de pioderma gangrenoso <sup>(8)</sup>: ulcerado, pustuloso, ampoloso y vegetante. Las formas ulceradas y pustulosas son las que se asocian a EII, enfermedades reumatológicas o neoplasias.

Las muestras patológicas tienden a ser inespecíficas y se utilizan para excluir diagnósticos alternativos, difiriendo en función del momento en el que se realice la biopsia. En un 50% de los casos, se relaciona con la actividad de la enfermedad de base.

El tratamiento local consiste principalmente en lavados con suero fisiológico y aplicación de apósitos húmedos. Asimismo, pueden responder ocasionalmente a pomadas de corticoides o a inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus); no obstante, por lo general se precisa de tratamiento oral con corticoides y, en caso de que los pacientes no respondan al tratamiento inicial, hay que valorar otras opciones (ciclosporina A, sulfonas...).

### 1.5.3. Estomatitis aftosa

La estomatitis aftosa <sup>(6)</sup> es la afectación oral que con mayor frecuencia se produce dentro de las manifestaciones dermatológicas asociadas a la EII. Aparece en un 10% de los pacientes con EII (sobre todo, EC). Las aftas son úlceras excavadas de diversos tamaños a nivel de la mucosa bucal con forma ovalada, centro blanco-grisáceo y borde eritematoso. Son difíciles de distinguir de las aftas comunes. El tratamiento de la propia EII suele mejorar este cuadro, si bien el tratamiento local de estas manifestaciones suele incluir uso de pomadas o enjuagues con anestésicos o corticoides.

### 1.5.4. Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet <sup>(6,8,9)</sup>, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda, se presenta de forma clásica con nódulos, placas o pústulas eritematoedematosas y dolorosas y, con frecuencia, se asocia a neutrofilia periférica, artralgias y fiebre. Es más prevalente en mujeres y, en contraposición al eritema nodoso, muestra predominio por las extremidades superiores.

Su etiología es desconocida, puede presentar patergia y se identifica patológicamente por un infiltrado dérmico reticular neutrofílico. Es la MEI dermatológica más rara y no parece tener relación con la EII activa. Los criterios diagnósticos para el síndrome de Sweet clásico requieren la presencia de 2 criterios principales y 4 criterios menores:

#### ❑ Criterios principales:

1. Aparición abrupta de lesiones características
2. Evidencia histopatológica en ausencia de una vasculitis leucocitoclástica.

#### ❑ Criterios menores:

1. Pirexia.
2. Asociación con infección, trastorno inflamatorio, embarazo, malignidad o vacunación.
3. Respuesta a esteroides o yoduro potásico.
4. Elevación de tres de los cuatro parámetros de laboratorio: VSG > 20 mm/h, PCR, leucocitosis > 8000 y >70% de neutrófilos.

El tratamiento de elección consiste en la administración de corticoides por vía sistémica.

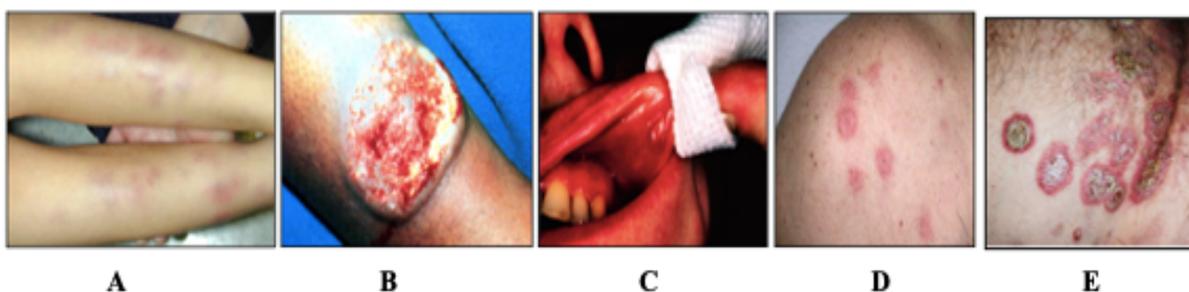


Figura 2. Lesiones dermatológicas asociadas a la EII [6,7,8,9,11].

- A. Eritema nodoso en la cara anterior de las piernas.
- B. Pioderma gangrenoso ulcerado en superficie extensora de la pierna.
- C. Estomatitis aftosa en mucosa bucal.
- D. Síndrome de Sweet
- E. Reacción psoriasiforme en área genital secundaria a inyección de fármaco biológico.

## 1.6. Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares <sup>(3, 10)</sup> de la EII son poco frecuentes, apareciendo en menos de un 10% de los pacientes. Suelen darse con más frecuencia en mujeres jóvenes y en cuanto al tipo de EII, suelen atisbarse más casos en pacientes con CU; no obstante, es la EC con afectación colónica o afección perianal la que juega un papel determinante en la aparición de uveítis y escleritis. Se diferencian dos categorías principales:

- A. Lesiones oculares asociadas a la EII:** *epiescleritis, escleritis, uveítis, conjuntivitis y edema macular.*
- B. Lesiones oculares secundarias como consecuencia de los tratamientos o la malnutrición:** *cataratas, glaucoma (tratamiento esteroideo), disfunción lagrimal, dilatación pupilar (por anticolinérgicos), neuropatía óptica, nistagmo.*

### 1.6.1. Epiescleritis

Se define la epiescleritis <sup>(3,8)</sup> como una inflamación de la capa más externa del ojo. Los signos y síntomas más comunes se corresponden con enrojecimiento ocular, sensación de irritación o quemazón, dolor y lagrimeo. No se acompaña de fotofobia ni de pérdida de visión. La aplicación de compresas frías y colirios de corticoides puede ser suficiente (*además del tratamiento de la enfermedad de base*).

### 1.6.2. Escleritis

La escleritis <sup>(3,8)</sup> es una afección ocular de carácter más grave que la epiescleritis que puede producir una reducción significativa de la visión. Se caracteriza un dolor ocular intenso aumentado a la palpación ocular y dilatación intensa de los vasos. El tratamiento es el de la enfermedad basal en combinación con corticoides sistémicos, AINEs o inmunosupresores.

### 1.6.3. Uveítis

La uveítis <sup>(3,8)</sup> se caracteriza por la inflamación de la úvea (capa vascular y pigmentada del ojo situada bajo la esclera). Suele relacionarse con la EII y puede aparecer antes del diagnóstico, durante el brote o en periodos de remisión.

El paciente con uveítis anterior cursa con dolor ocular, visión borrosa y fotofobia y el inicio suele ser insidioso, bilateral, recurrente y crónico. El enrojecimiento ocular se caracteriza por la presencia de una inyección ciliar debido a la mayor intensidad de la inflamación en la zona perilímbica. En contraparte, la uveítis posterior se da con menor frecuencia y se caracteriza por una panuveítis granulomatosa con inflamación coroidea. Suele presentarse juntamente con otras MEI cutáneas y articulares pudiendo dar complicaciones a largo plazo como consecuencia del proceso inflamatorio: adherencias que pueden causar glaucoma secundario o cataratas.

El tratamiento se basa en la aplicación de fármacos ciclopléjicos e inyecciones perioculares de esteroides <sup>(13)</sup> (sobre todo, si está involucrado el polo posterior). Con frecuencia, también pueden ser necesarios corticoides sistémicos o inmunosupresores. Si la uveítis es refractaria al tratamiento o el paciente es intolerante a los esteroides, se puede recurrir al uso de Metotrexate a bajas dosis o a fármacos biológicos.



Figura 3. Manifestaciones oculares asociadas a la EII. De izquierda a derecha <sup>[6,8,10]</sup>:

- A. Epiescleritis.
- B. Escleritis.
- C. Uveítis anterior/Uveítis posterior.

## 1.7. Manifestaciones hepatobiliares y pancreáticas

### 1.7.1. Colangitis esclerosante primaria (CEP)

La colangitis esclerosante primaria (CEP) <sup>(6)</sup> se caracteriza por la estenosis de los grandes conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. En Europa y EE. UU., se estima que entre el 70-80% de los pacientes con CEP padecen también EII, con tendencia a un único fenotipo, presentando la mayoría de los pacientes una pancolitis con preservación rectal.

Sin embargo, la frecuencia de CEP en pacientes con EII es relativamente baja, llegándola a padecer únicamente entre el 2-4% de pacientes con CU y el 1,5-3,5% de pacientes con EC. La sospecha se establece por la alteración en las pruebas de laboratorio, siendo el hallazgo más característico la elevación de la fosfatasa alcalina (entre 3 y 10 veces por encima del límite superior normal) y la gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT) séricas.

El ‘*gold standard*’ en el diagnóstico de la CEP es la colangiografía. La imagen característica de “*cuentas de rosario*” que suele verse en los cuadros más floridos se caracteriza por la fibrosis segmentaria de los conductos biliares con dilataciones saculares de las zonas respetadas. La afectación de los conductos biliares intrahepáticos ocurre prácticamente en el 100% de los casos. El tratamiento de la CEP <sup>(8)</sup> incluye:

- Medidas terapéuticas específicas para controlar los síntomas y la progresión.
- Abordaje endoscópico/quirúrgico de las estenosis significativas.
- Trasplante hepático en estadios avanzados de la enfermedad. Este último comporta tasas de supervivencia que oscilan entre el 90% y el 97% a un año, y entre el 83% y el 88% a los cinco años.

### **1.7.2. CEP y cáncer colorrectal**

El cáncer de colon es la neoplasia más comúnmente asociada con EII y CEP. En una revisión sistemática, se estableció que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) era de 3,24 (IC 95%: 2,14-4,90) en pacientes con EII y CEP frente a aquellos que no tenían CEP. Asimismo, se recomienda realizar una criba endoscópica de cáncer de colon en el diagnóstico de CEP y de forma anual, independientemente de la extensión, duración e intensidad de la EII <sup>(14)</sup>.

En cuanto a neoplasias hepatobiliares, el colangiocarcinoma suele asociarse a EII. A pesar de que no se conocen bien los factores de riesgo de esta neoplasia, se ha sugerido una estrecha relación con el tabaquismo <sup>(8)</sup>. Algunos estudios señalan una cierta coincidencia entre este tumor y el desarrollo de displasia o cáncer colorrectal en pacientes con CU.

### **1.7.3. Esteatosis hepática no alcohólica**

La esteatosis hepática no alcohólica es más frecuente en pacientes con EII. Distintos estudios <sup>(15)</sup> han señalado que la EII podría ser un factor de riesgo, ya que estos pacientes suelen presentar menor riesgo cardiovascular con respecto a la población general.

#### **1.7.4. Colelitiasis**

Los pacientes con EC presentan un aumento del riesgo de colelitiasis <sup>(6)</sup> por afectación del íleon terminal y la alteración consecuente en la reabsorción de las sales biliares. Las pruebas radiológicas (ecografía de abdomen, TC) pueden confirmar el diagnóstico. En caso de complicaciones, estaría indicado realizar una colecistectomía.

#### **1.7.5. Hepatotoxicidad inducida por fármacos <sup>(3)</sup>**

Los corticoides pueden producir esteatosis hepática y hepatomegalia. Por su parte, el metotrexato se ha asociado a esteatosis, fibrosis y cirrosis mediante un mecanismo dosis-dependiente acumulativo. Los tiopurínicos (azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina) son inmunomoduladores utilizados con frecuencia en la EII. En el hígado, la azatioprina es metabolizada por la xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y puede inducir lesión hepática mediante tres mecanismos de hepatotoxicidad: hipersensibilidad, reacción idiosincrásica y lesión de células endoteliales.

#### **1.7.6. Pancreatopatía**

En pacientes con EII, resulta frecuente el desarrollo de pancreatitis aguda, normalmente secundaria al tratamiento con salicilatos o inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina). Asimismo, según se recoge en la literatura reciente <sup>(15)</sup>, la colitis ulcerosa se asocia de forma particular a la pancreatitis autoinmune tipo 2.

### **1.8. Enfermedad celiaca y EII**

En pacientes con EII, se ha descrito una mayor frecuencia de enfermedad celiaca <sup>(16)</sup>, pudiendo diagnosticarse antes, después o incluso de forma simultánea a la EII.

En el *Protocolo para el Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Celiaca*, publicado en el año 2018 por el Ministerio de Sanidad, se considera a la EII una enfermedad asociada a la celiaquía, considerándose como un grupo de riesgo para su cribado. Con frecuencia, se hace el cribado de enfermedad celiaca al diagnóstico inicial de EII, especialmente si el síntoma principal es la diarrea.

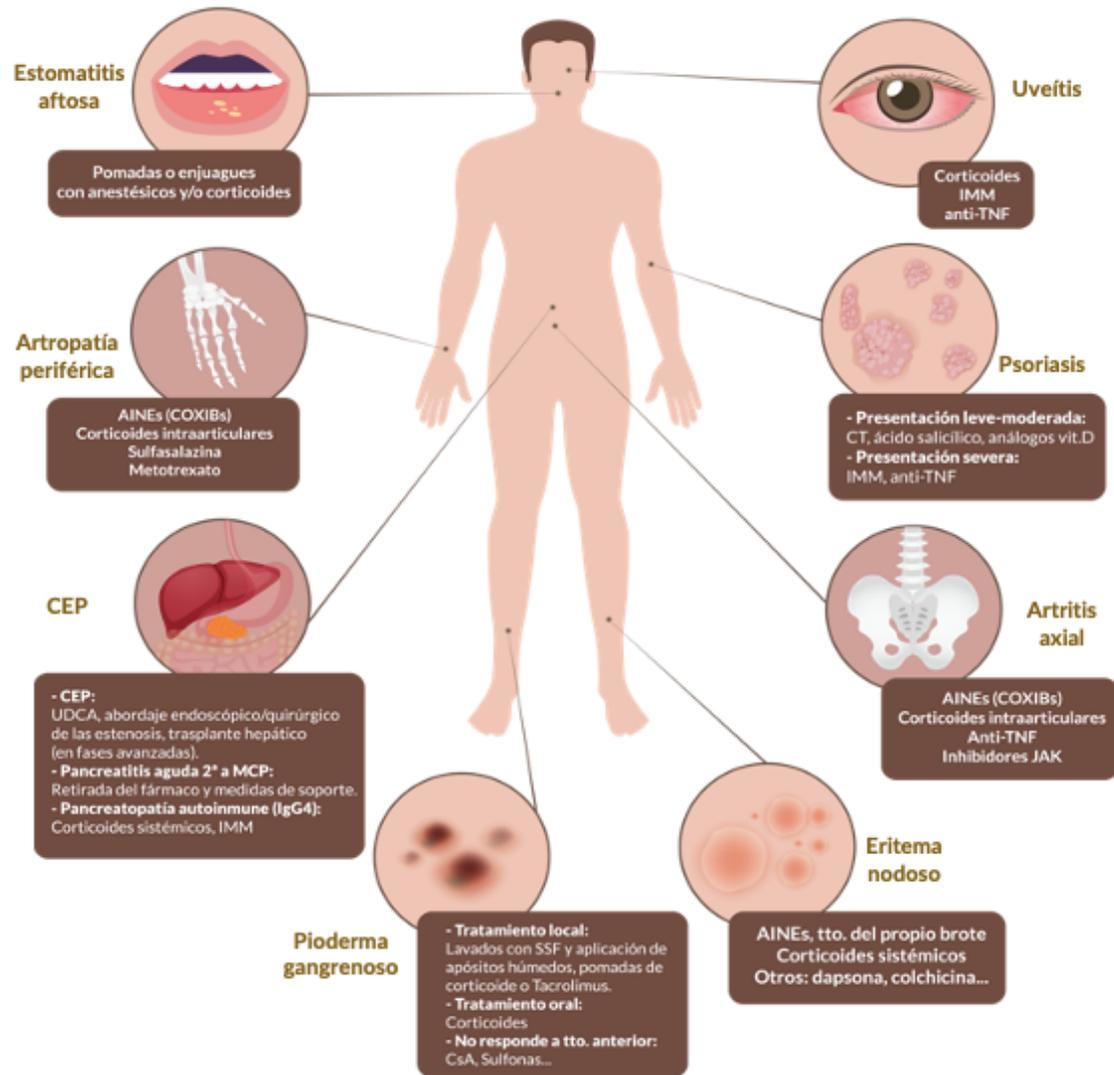


Figura 4. Principales manifestaciones extraintestinales y tratamiento asociado. Figura de elaboración propia diseñada con recursos de Freepik (Designed by Freepik/fllaticon: <https://www.freepik.es/>).

IMM: inmunomoduladores; anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; COXIBs: inhibidores de la ciclooxigenasa; UDCA: ácido ursodesoxicólico; IgG4: inmunoglobulina G; SSF: suero salino fisiológico; CsA: ciclosporina A.

## 1.9. Diagnóstico y seguimiento de la EII

A continuación, nos centraremos en el diagnóstico y seguimiento de la propia EII <sup>(10)</sup>:

- **Pruebas analíticas:**

- Análisis de sangre:

- Hemograma: para evaluar la presencia de anemia o alteraciones en glóbulos blancos y plaquetas.
    - Bioquímica: pruebas de función renal y hepática, iones, albúmina, colesterol, déficits vitamínicos.

- Marcadores de inflamación: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).
- Análisis de heces. Pueden incluir:
  - Marcadores de inflamación: fundamentalmente la calprotectina fecal.
  - Coprocultivos para evaluar la presencia de patógenos intestinales.
- **Pruebas radiológicas:**
  - Radiografía simple de abdomen: proporciona información sobre la distribución del gas en el intestino o su grado de dilatación y permite detectar posibles complicaciones (obstrucción intestinal, megacolon tóxico...).
  - Tránsito intestinal: puede evaluar si existe alguna alteración a nivel del intestino delgado, pudiendo abarcar también al esófago y al estómago.
  - Enema opaco: permite obtener información sobre el estado general del intestino grueso. Su uso está contraindicado en casos de actividad de la EII, por lo que se está desplazando su uso cada vez más a favor de la colonoscopia o el colono-TC.
  - Ecografía abdominal: la valoración del intestino a través de la ecografía puede verse dificultada por la presencia de gas en su interior ya que este impide la correcta transmisión de las ondas ultrasónicas. En algunas ocasiones puede ser posible mejorar la identificación de estas estructuras administrando un medio de contraste intravenoso específico (microburbujas) o rellenando con algún líquido estas estructuras.
  - Ecografía endoanal: permite hacer un estudio ecográfico del canal anal y el recto a través de una sonda rígida. Se emplea, sobre todo, en pacientes con EC para valorar el trayecto de las fístulas perianales.
  - Tomografía axial computarizada (TC): su utilidad es limitada en casos de CU debido a que no detecta las alteraciones en la capa mucosa de la pared colónica, siendo estas solamente detectables en casos de mayor actividad inflamatoria o enfermedad evolucionada causa su engrosamiento (edema, fibrosis...). En el caso de la EC, la TC es más útil y permite estudiar de forma simultánea el intestino delgado y el colon, aportando información sobre la extensión o complicaciones asociadas.
  - Resonancia Magnética: permite la visualización de todos los órganos de la cavidad abdominal, pero de manera mucho más nítida y sin necesidad de emplear radiación ionizante.

- **Pruebas endoscópicas:**

- Colonoscopia (CU) o ileocolonoscopia (EC): permite la toma de biopsias y la valoración macroscópica de colon e íleon terminal. En la histología de la EC pueden verse datos específicos de inflamación o granulomas, aunque en un 10-20% de casos, estos no se aprecian. En el caso de la CU, existen criterios histológicos mayores (úlceras superficiales, inflamación exclusiva de la mucosa, microabscesos, distorsión de las criptas y depleción de células caliciformes) y menores (infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización cutánea, metaplasia de células de Paneth, atrofia mucosa e hipertrofia linfoide).
- Gastroscopia: de mayor utilidad en niños dado que suelen tener mayor afectación del TD alto.
- Enteroscopia de doble balón o cápsula endoscópica: sirve para valorar el intestino delgado y resulta útil para la toma de biopsias.

### 1.10. Índices clínicos de actividad

Debido a la heterogeneidad clínica presente en los tipos de EII, resulta indispensable establecer la gravedad de los brotes y evaluar la eficacia de los tratamientos. En el caso de la Colitis Ulcerosa, algunos de los más conocidos son el índice de Truelove-Witts, el índice de Seo y la escala de Lichtiger; pero, el más utilizado sin duda en clínica es el índice de actividad de la Clínica Mayo que, con respecto a los anteriores, incluye en su valoración los hallazgos endoscópicos necesarios para evaluar al paciente con mayor objetividad.

Por otro lado, en la Enfermedad de Crohn, el más utilizado en estudios clínicos es el *Crohn Disease Activity Index* (CDAI); sin embargo, en la práctica clínica habitual, el más extendido es el índice de Harvey-Bradshaw <sup>(11)</sup>, que mide el estado general, el dolor abdominal, el número de deposiciones, la presencia o no de masa abdominal y las complicaciones resultantes, de tal forma que si el paciente obtiene 6 puntos o más significa que la enfermedad está activa. Recientemente, se han desarrollado los PRO <sup>(17)</sup> (*patient reported outcomes*), que son escalas validadas que se utilizan para que el paciente refleje cómo afecta a su calidad de vida la enfermedad, y han demostrado una buena correlación con la actividad de la enfermedad.

## 1.11. Tratamiento de la EII

### 1.11.1. Tratamiento de la Colitis Ulcerosa

Dependerá de si el brote es leve, moderado o grave.

El brote leve se tratará con aminosalicilatos (mesalazina) y si la respuesta es positiva, el mantenimiento se realizará con mesalazina. Por su parte, el brote moderado requiere del uso de corticoides (beclometasona/prednisona) y si el paciente responde bien, se debe intentar el mantenimiento con mesalazina; no obstante, si se objetivan datos de corticodependencia, se debe recurrir a inmunomoduladores como la azatioprina o la 6-mercaptopurina para el mantenimiento. Finalmente, en el brote grave, se utilizan tratamientos biológicos como los anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) o los fármacos anti-integrina  $\alpha_4\beta_7$  (Vedolizumab).

Recientemente, también han sido aceptados el tofacitinib (inhibidor JAK 1) y el ustekinumab (anti-IL-12/23) para el tratamiento de la CU moderada con mala respuesta a esteroides/inmunomoduladores <sup>(18)</sup>.

Si el paciente no responde de forma adecuada, se recurre a la cirugía con una colectomía total. Cabe destacar que si el paciente está en tratamiento con corticoides a dosis plenas (Prednisona, 1mg/Kg/día) y se detecta corticorretractariedad, se debe por un lado descartar infecciones mediante coprocultivos y biopsias rectales (despistaje del citomegalovirus) que puedan producir pseudorretractariedad y, por otro, recurrir a fármacos como la ciclosporina IV o anti-TNF.

### 1.11.2. Tratamiento de la enfermedad de Crohn

En la enfermedad de Crohn <sup>(8)</sup>, se distinguen dos estrategias:

- **Estrategia STEP-UP:** es la que se emplea normalmente. A medida que la enfermedad avanza, se van subiendo escalones terapéuticos.
- **Estrategia TOP-DOWN:** se inicia de entrada el tratamiento biológico debido a que son pacientes de alto riesgo (niños, pacientes con afectación grave, extensa o criterios de mal pronóstico (enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales, afectación extensa de intestino delgado...)).

El tratamiento del brote leve de EC se basa en administrar budesonida (9 mg/día, preferiblemente matinal). Si responde bien, se podría plantear mesalazina de mantenimiento y, sobre todo, incidir en dejar hábitos tóxicos siendo a menudo únicamente preciso el tratamiento sintomático. El brote moderado, sin embargo, se tratará con

budesonida (en brotes ileales o ileocecales) y si en dos semanas no existe mejoría o la enfermedad se localiza a nivel del colon, se debe emplear prednisona a dosis plenas (1mg/Kg/día). El tratamiento de mantenimiento se realizará en este caso con inmunomoduladores (Azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate). Por último, en los brotes graves, está indicado el uso de tratamientos biológicos anti-TNF en primera línea (Infliximab, Adalimumab) y en 2ª línea, fármacos anti-integrina  $\alpha_4\beta_7$  (Vedolizumab) o fármacos anti-IL12/23 (Ustekinumab). En caso de no obtener mejoría, se recurriría a cirugía. Los fármacos biológicos también se utilizan como tratamiento para mantenimiento de la remisión clínica en aquellos casos que no responden a corticoides o inmunosupresores o si estos están contraindicados.

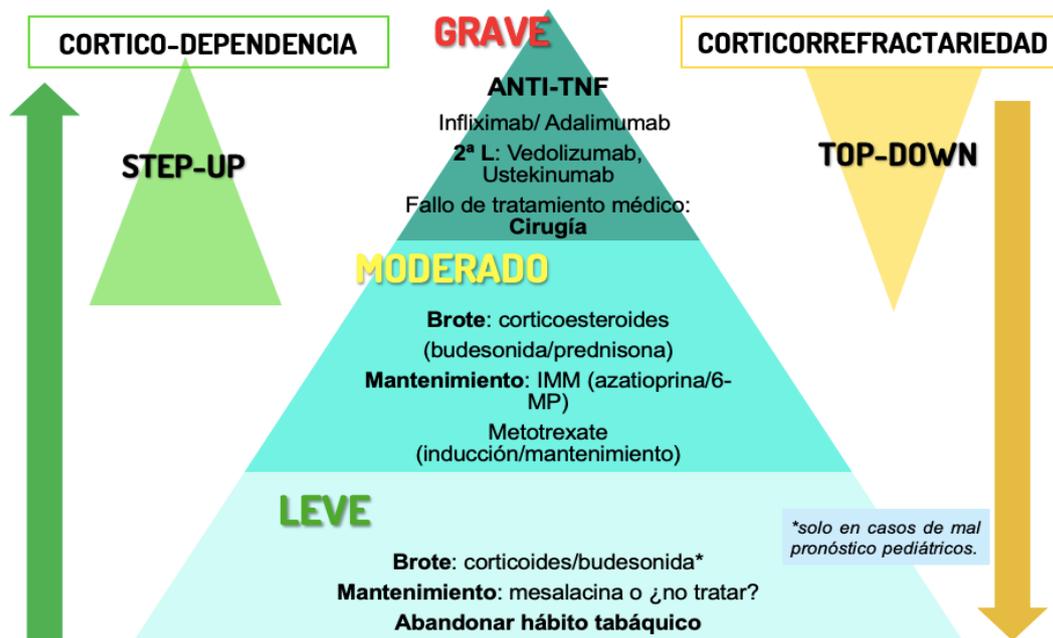


Figura 5. Tratamiento escalonado en pacientes con EC <sup>(8)</sup>. Anti-TNF (anticuerpos inhibidores del factor de necrosis tumoral), IMM (inmunomoduladores). Gráfico de elaboración propia.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) suponen un problema frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La mayoría de los pacientes que se ven afectados por esta enfermedad son personas jóvenes de entre 20 y 40 años, con capacidad de incorporación al mercado laboral y que se encuentran en plena edad fértil. <sup>(6)</sup>

Ambas son patologías de carácter autoinmune y etiología desconocida que afectan principalmente al tracto gastrointestinal; sin embargo, también se caracterizan por la presencia de manifestaciones asociadas a otros órganos externos al sistema digestivo, reconociéndose de este modo como enfermedades sistémicas.

Dichas manifestaciones extraintestinales (MEI) pueden ocurrir antes o después del diagnóstico de EII, principalmente a nivel musculoesquelético, mucocutáneo, ocular y, con menor frecuencia, a nivel hepatobiliar, pulmonar y pancreático. Se caracterizan por ser eventos inflamatorios independientes sustentados por la EII con un entorno genético o ambiental común. Hasta el 50% de los pacientes con EII desarrollan una MEI. <sup>(1,2)</sup>

Estas afecciones no solo suponen una disminución significativa en la calidad de vida de estos pacientes, sino que además parecen incrementar la susceptibilidad a padecer otras MEI. El compromiso de otros órganos puede ocurrir por diversos fenómenos inflamatorios o como consecuencia del tratamiento inmunosupresor que reciben. En adición, estas manifestaciones pueden condicionar el tratamiento de un brote y aumentar su gravedad. Por tanto, el diagnóstico precoz y un correcto abordaje multidisciplinar en estos pacientes son herramientas clave que pueden mejorar notablemente su calidad de vida. Algunas MEI pueden manejarse fácilmente, pero otras requieren un estudio y apoyo especializados <sup>(1,17)</sup>

La tendencia actual es la creación de Unidades de EII, creadas para un seguimiento específico con posibilidad de abordaje multidisciplinar, creación de comités y relación directa en varias especialidades.

El presente proyecto se centra en determinar la incidencia de manifestaciones extraintestinales asociadas a la EII diagnosticadas en el año 2021 y a lo largo del año 2022 que realicen seguimiento en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Esto podría mejorar la calidad de vida de estos pacientes, así como cumplir una buena adherencia al tratamiento de su enfermedad.

### **3. HIPÓTESIS**

La detección de manifestaciones extraintestinales en pacientes diagnosticados de EII al debut y durante el primer año de seguimiento permite identificar posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo y acotar el manejo terapéutico de forma precoz en este perfil de pacientes.

## 4. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

### 4.1. Objetivo General

1. Evaluar la incidencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) en pacientes con Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn diagnosticados en el año 2021 y durante el año 2022 en las consultas monográficas de EII del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y en el Consultorio Adosado de Especialidades de la Laguna (CAE de San Benito).
2. Analizar las características de los pacientes diagnosticados de EII según las MEIs asociadas.

### 4.2. Objetivos Secundarios

1. Evaluar si el padecer EII y MEIs incide en la evolución y en el abordaje terapéutico inicial de la enfermedad (uso de esteroides, IMM, biológicos).

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. Diseño

Se llevó a cabo un estudio observacional y descriptivo con análisis retrospectivo, donde se evaluó la incidencia de pacientes con MEIs. Los pacientes fueron seleccionados siguiendo los criterios de inclusión y asignados posteriormente a un único grupo.

### 5.2 Sujetos de estudio

- **Población diana:** pacientes con EII (Colitis Ulcerosa/ Enfermedad de Crohn).
- **Población de estudio:** pacientes con diagnóstico de EII atendidos en las consultas de gastroenterología del HUC que cumplan con los criterios de selección.

#### 5.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de EII en 2021 y 2022 que precisan seguimiento y tratamiento de EII.
- Pacientes atendidos en la Unidad de EII del CHUC.
- Pacientes que hablen español.
- Pacientes que sean mayores de edad (edad igual o superior a los 18 años).

#### 5.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten algún tipo de afección que limite su capacidad para comprender o seguir de forma autónoma las recomendaciones o el tratamiento

farmacológico, y que estén recogidos en el DSM-5 en la categoría de "*Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos*", "*Trastorno bipolar*" y "*Trastornos neurocognitivos*".

### 5.3. Tamaño muestral y técnica de muestreo

En este estudio, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de las MEIs con un registro de los pacientes diagnosticados de EII en los años 2021 y 2022 y se valoró mediante un seguimiento, el número de pacientes que desarrolló alguna MEI a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. La técnica de muestreo utilizada fue el muestreo consecutivo, de forma que los pacientes se reclutaron a medida que acudían a las consultas de gastroenterología y se seleccionaron como candidatos para iniciar el seguimiento.

### 5.4. Variables del estudio

#### ➤ Sociodemográficas:

- Sexo: variable categórica nominal dicotómica. Los valores son varón o mujer.
- Edad al diagnóstico de EII: variable cuantitativa continua.
- IMC
- Tabaquismo: variable categórica nominal dicotómica (fuma/no fuma)
- Año de diagnóstico
- Antecedentes familiares: variable categórica nominal dicotómica (si/no).

*Estas variables se obtendrán a partir de los datos personales registrados en la historia clínica del paciente y a través de las entrevistas individuales.*

#### ➤ Asociadas a la EII:

- Diagnóstico: EC, CU o CI.
- Subtipo en la clasificación de Montréal: variable categórica nominal politómica.
- Enfermedad perianal: variable categórica nominal dicotómica (si/no).
- MEIs al diagnóstico de EII: variable categórica nominal.
- MEIs durante el seguimiento de EII: variable categórica nominal.
- Tipo de MEIs: variable categórica nominal politómica.
- Tratamiento: variable categórica nominal politómica. Las categorías son: tratamiento al inicio, tratamiento a los 6 meses, tratamiento a los 12 meses.
- Valoración a los 6,12 meses: índice de Mayo, índice de Harvey-Bradshaw.
- Marcadores inflamatorios: elevación de PCR, calprotectina fecal.

- Actividad en pruebas de imagen: colonoscopia y/o enteroRMN.
- Índices clínicos de actividad: variable cuantitativa discreta.
  - **Índice de Harvey-Bradshaw (EC)**: < 5 puntos (remisión), 5-7 puntos (enfermedad leve), 8-16 puntos (enfermedad moderada), > 16 puntos (enfermedad grave).

Parámetros	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
<b>Estado general</b>	Muy bueno	Ligero decaimiento	Malo	Muy malo	Terrible
<b>Dolor abdominal</b>	Ausente	Leve	Moderado	Severo	
<b>Masa abdominal</b>	Ausente	Dudosa	Definida	Dolorosa	
<b>N.º deposiciones líquidas/día</b>	1 punto por cada deposición líquida/día				
<b>Complicaciones (1 punto por cada una)</b> : artralgia, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso, fisura anal, absceso, nuevas fístulas.					

Tabla 3. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn <sup>(9)</sup>

- **Índice de Mayo Parcial (CU)**: < 2 puntos (remisión), 2-4 puntos (enfermedad leve), 5-7 puntos (enfermedad moderada), > 7 puntos (enfermedad grave).

Parámetros	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
<b>Frecuencia de defecación (por día)</b>	Normal	1-2 deposiciones/día más de lo habitual	3-4 deposiciones/día más de lo habitual	>4 deposiciones/día más de lo habitual
<b>Sangrado rectal</b>	Ninguno	Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	Rectorragia sin heces
<b>Aparición endoscópica de la mucosa</b>	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave
<b>Valoración médica global</b>	Normal	Leve	Moderado	Grave

Tabla 4. Índice de Mayo para la colitis ulcerosa <sup>(11)</sup>. En el índice de Mayo Parcial, se excluye la valoración endoscópica.

- Ingresos hospitalarios relacionados con la enfermedad de base: variable cuantitativa discreta. *Por ingreso hospitalario se entiende aquella situación en la que es necesaria el internamiento de la persona en un centro hospitalario con el objetivo de proporcionarle atención específica y adecuada para resolver o paliar la situación de salud que presenta.*

## 5.5. Recogida de datos

Los pacientes fueron informados del estudio durante sus visitas a las consultas de gastroenterología del HUC. *Si el paciente, tras recibir la información necesaria sobre la investigación deseaba participar, se obtuvo previamente el consentimiento informado por escrito (ANEXO I).*

## 5.6. Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 25.0 para Mac. Para el análisis de las variables cuantitativas se emplearon medias y desviación estándar si seguían una distribución normal y rango intercuartílico o medianas en el caso opuesto. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (%). La normalidad de las variables se constató con la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

En el análisis univariado, las variables cuantitativas se analizaron con la prueba *t de student* previa utilización de la prueba de Levene (para asumir o no igualdad de varianzas) o la prueba de Kruskal-Wallis (si no seguían una distribución normal). En las variables categóricas se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson o, en caso, de obtener un recuento menor a 5, la prueba exacta de Fisher.

Se consideraron significativos los valores con  $p \leq 0.05$ .

## 5.7. Consideraciones éticas

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica informatizada y fueron anonimizados en la base de datos SPSS, a la que solo accedieron los investigadores involucrados. El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2008), Brasil (2013); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España. Se aplicó la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

## 6. RESULTADOS

El tamaño muestral del estudio (N) es de 142 pacientes que fueron atendidos en consultas externas de Gastroenterología del CHUC y del CAE de San Benito con sospecha de debut de EII entre octubre de 2020 y noviembre de 2022 (Figura 6). Del total, 17 pacientes no llegaron al final del estudio, 4 por no cumplir con los criterios de inclusión (edad < 18 años), 2 por sospechas que finalmente no resultaron ser una EII, 3 por haber fallecido y 6 por pérdida de seguimiento.

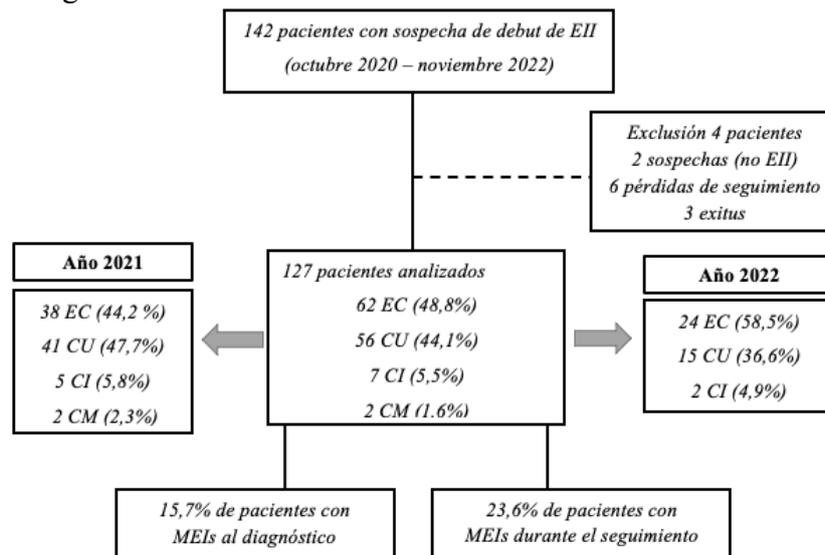


Figura 6. Diagrama de flujo del estudio. EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; CI: colitis indeterminada; CM: colitis microscópica; MEIs: manifestaciones extraintestinales.

De los 127 pacientes analizados, el 48,8% presentaba EC (n = 62), el 44,1% tenía CU (n = 56), un 5,5% presentaba CI (n = 7) y un 1,6%, colitis microscópica (n = 2). De todos ellos, un 15,7% presentaron MEIs al momento del diagnóstico (n = 20) y un 23,6% las desarrollaron durante los 12 meses de seguimiento posterior (n = 30).

### Análisis descriptivo de la población

Se analizaron las características basales de los pacientes incluidos en la muestra (Tabla 5). La edad media al diagnóstico de EII fue de 42 años con una desviación típica de  $\pm 17$ . La distribución por género mostró que 66 (52%) pacientes eran mujeres y 61 (48%) hombres. El IMC medio fue de  $23,68 \pm 5$ . Respecto al hábito tabáquico, 22 (17,32%) pacientes fumaban, siendo los datos de tabaquismo activo más elevados en pacientes con EC (24,2%) que en pacientes con CU (8,9%), con una diferencia estadísticamente significativa entre presentar EC y ser fumador ( $p = 0,046 < 0,05$ ). La afectación ileal (59,7%) y el patrón inflamatorio (82,3%) fueron los más frecuentes en la EC, mientras que, en la CU, predominó la proctitis ulcerosa (42,9%) como forma de manifestación.

Respecto a la enfermedad perianal (EPA), 17 (13,4%) pacientes la presentaron, de los cuales 16 (94,1%) eran pacientes con EC, existiendo una asociación entre ambas variables ( $p < 0,05$ ). Los antecedentes familiares de EII/CCR mostraron que 25 (19,7%) pacientes los presentaban, 12 (48%) en familiares de 1<sup>er</sup> grado, otros 12 (48%) en familiares de 2<sup>o</sup> grado y 1 (4%) en ambos. Asimismo, 28 (22%) pacientes presentaron antecedentes personales de atopia o autoinmunidad, de los cuales 6 (21,4%) eran asmáticos, 6 (21,4%) presentaban rinitis alérgica, 10 (35,7%) poseían enfermedades de carácter autoinmune (vitíligo, hipotiroidismo autoinmune, etc.), 2 (7,1%) tenían dermatitis atópica y 4 (14,3%) tenían simultáneamente manifestaciones de asma y rinitis.

35 (27,6%) pacientes presentaron intervenciones quirúrgicas abdominales o perianales previas (75% eran pacientes con EC y 25% pacientes con CU).

CARACTERÍSTICAS BASALES		ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	
Edad al debut (años)	41,74 ± 17	IHB	3 ± 1,8
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,68 ± 5	IMP	3,35 ± 1,46
<b>Género</b>		<b>Tiempo medio de inicio de la enfermedad</b>	11 Meses
Mujer n (%)	66 (52)		
Hombre n (%)	61 (48)		
Fumador, n (%)	21 (16,5)	CF (µg/g)	291
EPA, n (%)	17 (13,4)	PCR (mg/L)	6,03
<b>Diagnóstico, n (%)</b>		VGS activa, n (%)	85%
<b>EC</b>	<b>62 (48,8)</b>	Anemia ferropénica	16,5%
Ileal	37 (59,7)		
Colónico	9 (14,5)		
Ileocolónico	11 (22,6)		
Tracto alto	2 (3,2)		
<b>CU</b>	<b>56 (44,1)</b>		
Proctitis ulcerosa	24 (42,9)		
CU izquierda	22 (39,3)		
Pancolitis ulcerosa	10 (17,9)		
<b>CI</b>	<b>7 (5,5)</b>		
<b>Colitis microscópica</b>	<b>2 (1,6)</b>		
AF de EII/CCR, n (%)	24 (18,9)		
AP atopia o autoinmunidad, n (%)	28 (22)		
Cirugías abdominales/perianales previas, n (%)	35 (27,6)		

Tabla 5. Características basales de los pacientes y actividad basal de la enfermedad. IMC, índice de masa corporal; EPA, enfermedad perianal; EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; CI, colitis indeterminada; IHB, índice de Harvey-Bradshaw; IMP, índice de Mayo Parcial; CF, calprotectina fecal; PCR, Proteína C Reactiva; VGS, valoración global subjetiva.

Se registró la actividad de la enfermedad de los pacientes al comienzo del estudio mediante índices clínicos y determinaciones analíticas. La mediana de los valores de la proteína C reactiva (PCR) fue de 6,03 mg/L y los de calprotectina fecal (CF) de 291 µg/g.

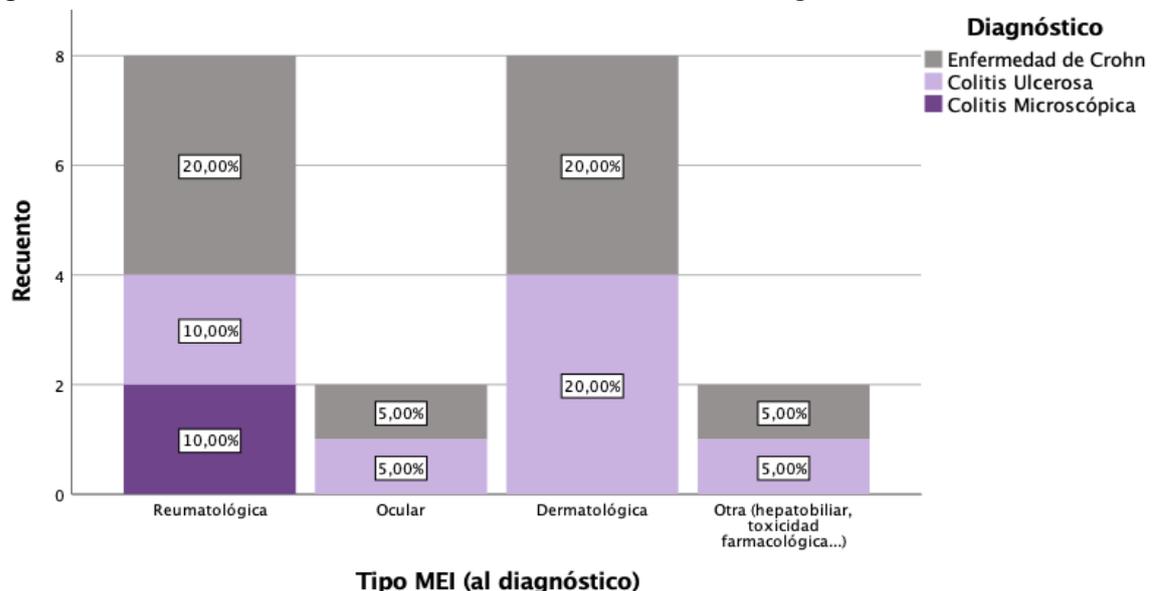
Asimismo, los pacientes con EC mostraron una media de índice de Harvey-Bradshaw de  $3 \pm 1,8$  y, los que padecían CU, un índice de Mayo Parcial de  $3,35 \pm 1,46$ . El tiempo medio desde el inicio de los síntomas iniciales de EII hasta el inicio del tratamiento biológico en aquellos pacientes de debut que lo precisaron fue de 11 meses ( $n = 55$ ). En cuanto a los tratamientos previos, 16 (29%) pacientes usaron algún IMM previo al inicio del tratamiento con Adalimumab (ADA) o Infliximab (IFX).

### **Evaluación de manifestaciones extraintestinales**

En el momento del diagnóstico de EII, un 15,7% de pacientes presentó alguna manifestación ( $n = 20$ ), mientras que, durante el seguimiento, un 23,6% las desarrollaron ( $n = 30$ ). Se detectaron MEIs en un total de 43 pacientes (33,9%) y en 7 de ellos se detectó más de una MEI (5,51%).

En general, la presencia de MEIs fue más frecuente en mujeres (55,8%) que en hombres (44,2%) y en pacientes con EC (53,7%) respecto a pacientes con CU (46,3%). La incidencia en pacientes con EC fue del 18,6% ( $n = 22$ ) y en CU, fue del 16,1% ( $n=19$ ).

De las MEIs detectadas al inicio del diagnóstico de EII, 8 (40%) fueron de carácter reumatológico, 2 (10%) oculares, 8 (40%) dermatológicas y 2 (10%) de otro tipo. En la *figura 7*, se muestra la distribución de MEIs en función del diagnóstico.



*Figura 7. Distribución de los tipos de MEI presentes al momento del diagnóstico de EII.*

En la *Tabla 6*, se esbozan las principales entidades detectadas.

20 MEIs detectadas al diagnóstico de EII (15,7%)
<b>Reumatológicas (40%):</b> artritis enteropática (n = 1, 12,5%), síndrome fibromiálgico (n = 1, 12,5%) ( <i>catalogado inicialmente como artritis enteropática</i> ), espondiloartropatía (espondilitis anquilosante, sacroileítis...) (n = 2, 25%), entesopatía calcificante del tendón de Aquiles (n = 1, 12,5%), discopatía lumbar y dolor articular en codos (n = 1, 12,5%), artralgiás generalizadas (n = 1, 12,5%), artritis periférica poliarticular (n = 1, 12,5%).
<b>Oculares (10%):</b> uveítis (n = 2, 100%).
<b>Dermatológicas (40%):</b> psoriasis guttata (n = 1, 12,5%), psoriasis ungueal con onicolisis (n = 1, 12,5%), psoriasis en placas (n = 4, 50%), alopecia areata (n=1, 12,5%), vitíligo (n = 1, 12,5%).
<b>Otra etiología (10%):</b> esteatosis hepática no alcohólica (n = 2, 100%).

Tabla 6. MEIs detectadas al diagnóstico. MEIs: manifestaciones extraintestinales

Respecto a las MEIs detectadas durante el seguimiento (n = 30), 14 (46,7%) fueron de carácter reumatológico, 1 (3,33%) ocular (en probable relación a la corticoterapia oral), 7 (23,3%) dermatológicas (de las cuales 4 fueron reacciones adversas por la medicación) y 8 (26,7%) de otro tipo (de las cuales 4 fueron reacciones secundarias a IMM). Dentro de estas manifestaciones, consideramos también como MEIs secundarias a las reacciones con compromiso extraintestinal inducidas por la farmacoterapia.

En la *figura 8*, se muestra la distribución de MEIs en función del diagnóstico.

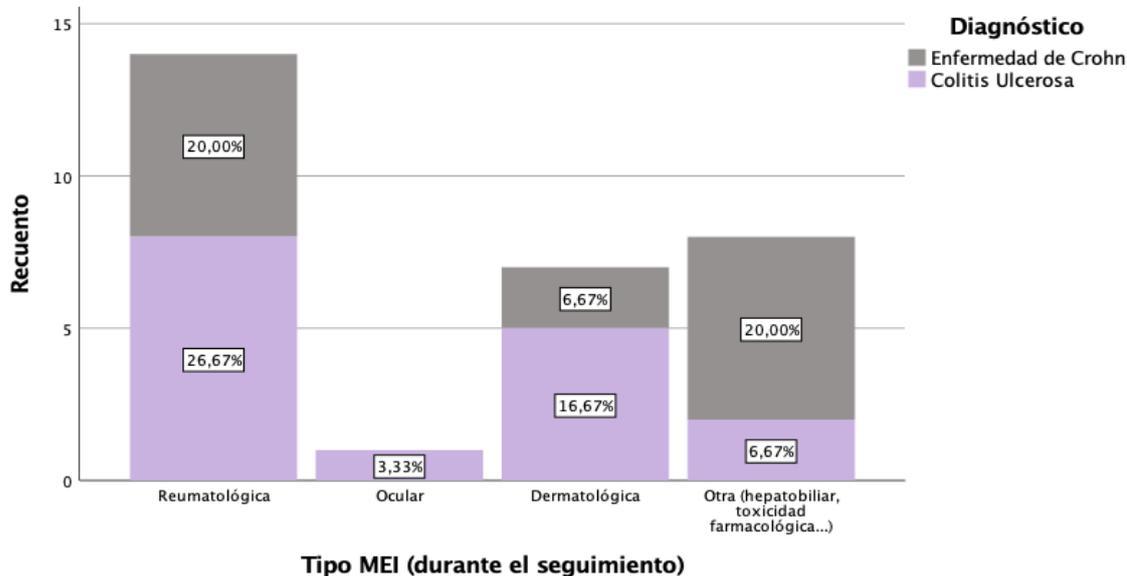


Figura 8. Distribución de los tipos de MEIs presentes durante el seguimiento de EII.

30 MEIs detectadas durante el seguimiento de la EII (23,6%)
<b>Reumatológicas (46,7%):</b> espondiloartritis enteropática (n = 4, 28,5%), sacroileítis bilateral (n = 3, 21,4%), artralgiás (n = 2, 14,3%), tendinitis del manguito de los rotadores (n = 1, 7,1%) osteoporosis (n = 1, 7,1%), entesitis aquilea (n = 1, 7,1%), artritis periférica pauciarticular (n = 1, 7,1%), dolor articular periférico y lumbar con signos de flogosis (n = 1, 7,1%).

<b>Ocular (3,3%):</b> cataratas bilaterales (n = 1, 100%).
<b>Dermatológicas (23,3%):</b> psoriasis en placas (n = 1, 14,3%), estomatitis aftosa (n = 1, 14,3%), queilitis actínica (n = 1, 14,3%), cuperosis y eccema en cuello secundario a corticoterapia oral (n = 1, 14,3%), lesiones eritematosas y ampollas en pie secundarias a tratamiento con IFX (n = 1, 14,3%), alopecias secundarias a toxicidad farmacológica (n = 2, 28,6%)
<b>Otra etiología (26,7%):</b> esteatosis hepática no alcohólica (n = 2, 25%), leucopenia secundaria a tratamiento con mercaptopurina (n = 2, 25%), mielotoxicidad y hepatotoxicidad secundaria a azatioprina (n = 1, 12,5%), pancreatitis aguda secundaria a mercaptopurina (n = 1, 12,5%), pancreatopatía autoinmune (IgG4) (n = 1, 12,5%), paniculitis mesentérica (n = 1, 12,5%).

Tabla 7. MEIs detectadas durante el seguimiento de EII. MEIs: manifestaciones extraintestinales. N, tamaño muestral.

### **Relación entre actividad de la enfermedad y MEIs**

En la semana 0, de acuerdo con la evaluación médica global, el 85% de los pacientes presentaba enfermedad activa, 48% tenía una PCR > 5 mg/L y 61,4% tenía una calprotectina fecal > 150 µg/kg. Del total de pacientes, 55 (43,3%) iniciaron tratamiento biológico a lo largo del seguimiento y de ellos, 11 (20%) estaba en tratamiento con un IMM y 40 (72,2%) con corticoterapia oral en pauta descendente.

De los 43 pacientes en los que se detectó alguna manifestación, 20 (46,5%) escalaron a tratamiento biológico a los 6 meses del debut de EII.

	Semana 0 N = 127	6 meses N = 122	12 meses N = 85
<b>PCR &gt; 5 mg/L</b>	48%	34%	20,5%
<b>CF &gt; 150 µg/kg</b>	61,4%	41,3%	29,4%
<b>VGS activa</b>	85%	36,7%	13,2%
<b>Actividad en colonoscopia</b>	95% (n = 113)	78,6% (n = 11)	66,7% (n = 4)
<b>Actividad en enteroRMN</b>	78,4% (n = 37)	60% (n = 30)	75% (n = 4)
<b>Urgencias</b>	-	15,6%	7%
<b>Ingresos</b>	-	9%	5%
<b>Corticoterapia</b>	61,2%	48,8%	16,8%
<b>IMM</b>	1,8%	15,7%	19,8%
<b>BIO</b>	5,2%	38%	45,1%
<b>Intensificación BIO</b>	-	8,3%	9%

Tabla 8. Biomarcadores y evolución de la actividad. PCR, Proteína C Reactiva; CF, Calprotectina Fecal; VGS, Valoración Global Subjetiva; IHB, Índice de Harvey-Bradshaw; IMP, Índice de Mayo Parcial; IMM, Inmunomodulador; BIO, Biológico. N, tamaño muestral.

Se analizó si existía asociación entre las características basales mostradas por los pacientes y el fenotipo de su enfermedad respecto a la presencia o no de MEIs (Tabla 9).

Se encontró que pacientes con fenotipo inflamatorio de EC y de edad  $\geq 35$  años presentaban una relación estadísticamente significativa con la presencia de MEIs ( $p < 0,05$ ). Asimismo, el uso de inmunomoduladores ( $p = 0,004$ ) y de fármacos biológicos ( $p = 0,035$ ) durante el seguimiento parece asociarse a la presencia de MEIs, aunque esto pudiera deberse por un lado a que se ha tenido en cuenta la toxicidad farmacológica como MEI secundaria y, por otro, al uso de biológicos para co-tratar la EII y las MEIs durante el seguimiento. Respecto al uso de corticoides, 20 pacientes (47,6%) con MEIs los requirieron a los 6 o 12 meses de seguimiento, mientras que 22 no los precisaron.

Por otro lado, se analizó si los ingresos hospitalarios eran más frecuentes en pacientes con MEIs, pero no se obtuvo significación estadística ( $p = 0,762$ ); no obstante, sí parece que las cirugías de EII o perianales realizadas a los 6 meses ( $n = 6$ ) fueron más frecuentes en este perfil de pacientes ( $p = 0,033$ ). Del mismo modo, la enfermedad a los 6 meses fue más activa en pacientes con MEIs, aunque no se objetivó asociación entre ambas variables ( $p = 0,069$ ).

Características, n (%)	MEI presentes en total (N = 43)	MEI ausentes en total (N = 84)	p	Total (N = 127)
<b>Edad al diagnóstico</b>	40 $\pm$ 17,57	45 $\pm$ 16,83	0,102	41,74 $\pm$ 17
<b>Género</b>				
Hombre	19 (44,2)	42 (50)	0,535	61 (48)
Mujer	24 (55,8)	42 (50)		66 (52)
<b>Edad al diagnóstico, años</b>			<b>0,045</b>	
< 35 años	13 (30,2)	41 (48,8)		54 (42,5)
$\geq 35$ años	30 (69,8)	43 (51,2)		73 (57,5)
<b>Tabaquismo</b>			0,087	
No fumador	39 (90,7)	66 (78,6)		105 (82,7)
Fumador	4 (9,3)	18 (21,4)		22 (17,3)
<b>IMC</b>			0,704	
< 25 kg/m <sup>2</sup>	13 (68,4)	30 (73,2)		43 (71,7)
$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	6 (31,6)	11 (26,8)		17 (28,3)
<b>AF de EII/CCR</b>			0,952	
No	35 (81,4)	68 (81)		103 (81,1)
Sí	8 (18,6)	16 (19)		24 (18,9)
<b>AP de cirugías previas</b>			0,185	
No	34 (79,1%)	57 (67,9)		91 (71,7)
Sí	9 (20,9%)	27 (32,1)		36 (28,3)
<b>Extensión de CU</b>			0,625	
<i>Proctitis ulcerosa</i>	9 (47,4)	15 (40,5)		24 (42,9)
<i>CU izquierda</i>	8 (42,1)	13 (35,1)		21 (37,5)
<i>Pancolitis</i>	2 (10,5)	8 (21,6)	0,467	10 (17,9)

Características, n (%)	MEI presentes (N = 43)	MEI ausentes (N = 84)	p	Total (N = 127)
<b>Extensión de EC</b>				
<i>Ileal</i>	16 (72,7)	21 (52,5)	0,120	37 (59,7)
<i>Colónico</i>	1 (4,5)	8 (20)	0,140	9 (14,5)
<i>Ileocolónico</i>	4 (18,2)	10 (25,6)	0,506	14 (23)
<i>Tracto alto</i>	1 (4,6)	1 (1,9)	-	2 (2,8)
<b>Fenotipo de EC</b>				
<i>Inflamatorio</i>	21 (95,5)	30 (75)	<b>0,044</b>	51 (82,3)
<i>Estenosante</i>	1 (4,5)	8 (20)	0,140	9 (14,5)
<i>Fistulizante</i>	0 (0,0)	2 (5)	0,535	2 (3,2)
<b>EPA</b>	5 (11,6)	12 (14,3)	0,677	17 (13,4)
<b>Ingresos</b>	5 (11,6)	8 (9,6)	0,762	13 (10,3)
<b>Urgencias</b>	10 (23,3)	16 (19)	0,578	26 (20,5)

Características, n (%)	MEI presente durante el seguimiento (N = 30)	MEI ausente durante el seguimiento (N = 97)	p	Total (N = 127)
<b>Uso de IMM</b>	11 (36,7)	13 (13,4)	<b>0,004</b>	24 (18,9)
<b>Uso de BIO</b>	18 (60)	37 (29,1)	<b>0,035</b>	55 (43,3)
<b>Cirugías (6-12 meses)</b>	4 (13,3)	2 (2,2)	<b>0,033</b>	6 (5)
<b>VGS activa (6 meses)</b>	20 (47,6)	24 (30,8)	0,069	44 (36,7)

Tabla 9. Análisis univariado de posibles factores de riesgo de MEIs. N, tamaño muestral.

En cuanto a las variables cuantitativas, dado que la PCR y la CF no seguían una distribución normal tras aplicar la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis y se detectó que los pacientes que precisaron biológicos o IMM durante el seguimiento tenían medianas de CF más elevadas a los 6 meses respecto a los que no lo necesitaron, existiendo diferencias significativas (Tabla 10).

Uso de BIO durante el seguimiento	PCR a los 6 meses	CF a los 6 meses	MEI presente (seguimiento)
No	46,98	45,30	16,7%
Sí	56,56	67,33	32,7%
<b>p</b>	<b>0,104</b>	<b>0,043</b>	<b>0,035</b>

Uso de IMM durante el seguimiento	PCR a los 6 meses	CF a los 6 meses	MEI presente (seguimiento)
No	51,35	51,14	18,4%
Sí	54,13	69,43	45,8%
<b>p</b>	<b>0,691</b>	<b>0,013</b>	<b>0,004</b>

Tabla 10. Valores analíticos y clínicos asociados al uso de BIO (superior) o IMM (inferior). BIO: biológico; IMM: inmunomodulador; PCR: proteína C reactiva; CF: calprotectina fecal; MEI: manifestación extraintestinal.

Tras efectuar el análisis univariado, se realizó una regresión logística binaria para comprobar si el uso de biológicos o de inmunomoduladores realmente se asociaba a la

aparición de MEIs durante el seguimiento. Se detectó que los pacientes con uso de IMM durante el seguimiento tuvieron 3,26 veces más de probabilidad de tener una MEI que si no los usaban (OR = 3,26; IC<sub>95%</sub> 1,22-8,74; p = 0,019).

	Odds Ratio (OR)	IC <sub>95%</sub>	p
Uso de IMM	3,26	1,22 – 8,74	<b>0,019</b>
Uso de BIO	1,95	0,81 – 4,7	0,138
Cirugías (a los 6-12 meses)	6,04	0,95 – 38,42	0,057

Tabla 11. Regresión logística binaria entre el uso de IMM o BIO y la presencia de MEIs durante el seguimiento. BIO: biológico; IMM: inmunomodulador; MEI: manifestación extraintestinal.

## MEIs e histocompatibilidad

Se estudió la histocompatibilidad de 12 pacientes con elevada sospecha de artropatía en los que se solicitó el antígeno HLA-B27 y se extrajo que 2 (16,7%) pacientes con EC en los que se constató espondiloartritis resultaron tener positividad para el mismo, siendo negativo en el resto de los casos (83,3%).

Sospecha de artropatía	HLA-B27
Artritis periférica (n = 3), entesitis (n = 1)	Negativo
Sacroileítis bilateral radiológica aislada (n = 3)	Negativo
<b>Artropatía axial (espondiloartritis) (n = 2)</b>	<b>Positivo</b>
Artralgias generalizadas (n = 2)	Negativo
Síndrome fibromiálgico (n = 1)	Negativo

Tabla 12. Determinación de HLA-B27 en pacientes con clínica articular sospechosa.

Asimismo, se determinó la histocompatibilidad de los alelos HLA-DRB1, DQA1 y DQB1 en 30 pacientes con tratamiento anti-TNF para los que se suele comprobar la frecuencia de haplotipos de inmunogenicidad frente a biológicos. En estos pacientes, se puede determinar la presencia de alelos HLA-DQ2/DQ8 para descartar de forma confirmatoria el riesgo de enfermedad celiaca gracias a su elevado valor predictivo negativo (VPN).

HLA-DRB1, DQA1 y DQB1 (N = 30)	
6 (20%) pacientes con alelos HLA-DQ2.5 (+) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 conformaciones cis (DQB1 02:02 DQA1 05:01)</li> <li>○ 3 conformaciones <i>trans</i> (DQB1 02:02 DQA1 02:01; DQB1 03:01, DQA1 05:05)</li> </ul> <p><u>Haplotipos de alto riesgo de enfermedad celiaca: necesarios, pero nunca suficientes para confirmar la enfermedad.</u></p> <p>De los 6 pacientes con HLA-DQ2 (+), 1 (16,67%) tenía antecedentes personales de atopia (asma, rinitis alérgica) o autoinmunidad.</p>	24 (80%) pacientes sin alelos de riesgo de enfermedad celiaca. <i>Se descarta en un 99% la probabilidad de enfermedad celiaca en este subgrupo.</i>

Tabla 13. Alelos HLA-DRB1-DQA1-DQB1 en pacientes en tratamiento con biológicos. N, tamaño muestral

## 7. DISCUSIÓN

La EII es una enfermedad sistémica y las MEIs son la prueba fehaciente de que la actividad de la enfermedad no se limita exclusivamente al intestino; sin embargo, son pocos los estudios españoles realizados sobre estas condiciones, siendo este el primer estudio en nuestra Comunidad Autónoma dirigido a evaluar la incidencia de MEIs en EII de nuevo diagnóstico. En este estudio, se revisaron 127 registros de pacientes con debut de EII en los años 2021 y 2022, utilizando una base de datos codificada para seguir su evolución clínica y analítica durante 12 meses. La incidencia global de MEIs fue del 33,9%. En otras series <sup>(20,21)</sup>, se ha informado que la incidencia de MEIs ronda entre el 6 y el 40%, observándose diferencias porcentuales respecto a la raza, la zona geográfica y el tipo de diseño, así como en los criterios de inclusión empleados y la definición estricta de MEIs.

En un grupo considerable de pacientes, la presencia de MEIs fue anterior al inicio de la EII (15,7%). Este punto es de suma importancia dado que las manifestaciones dermatológicas y oculares son visibles en la inspección y, por tanto, deben alertar al especialista correspondiente <sup>(7)</sup> sobre la posibilidad de que el paciente pueda desarrollar sintomatología intestinal con posterioridad, y, de este modo, conferir una mayor conciencia subyacente para reducir el retraso diagnóstico.

En la clasificación por subtipos, las manifestaciones reumáticas fueron las más frecuentes en nuestra serie (15,7%, n = 20), seguidas de las dermatológicas (11,8%, n = 15), las de otro tipo (7,87%, n = 10) y las oculares (2,36%, n = 3). En otros estudios occidentales, las MEIs con mayor frecuencia observadas fueron también las articulares, siendo la artritis periférica la más común. En un artículo publicado por *Vavrika et al.* en el *American Journal of Gastroenterology* <sup>(4)</sup>, se examinó la prevalencia de MEIs entre los individuos de un estudio de cohorte de EII en Suiza y se concluyó que un tercio de los pacientes con EC y un 20% de pacientes con CU tenía artritis. Por otro lado, existen pocos estudios orientales dirigidos a conocer estas entidades, siendo uno de los primeros el publicado por *Yang BR. et al* <sup>(22)</sup> en el año 2018, donde se llega a la conclusión de que la incidencia de subtipos de MEIs en un registro de 790 pacientes coreanos con EII fue del 7,8% para la artritis periférica, 1,1% para la artritis axial, 1,5% para las MEIs dermatológicas, 0,9% para las hepatobiliares y 0,8% para las oculares.

Se puede extrapolar que, en función de la raza estudiada y del diseño de estudio que se utilice pueden existir efectos individuales no reproducibles. Por tanto, se precisa de un estudio multicéntrico <sup>(20)</sup> a gran escala que pueda comparar de forma más efectiva la incidencia de MEIs entre países orientales y occidentales.

Respecto a la tendencia por grupos, la presencia de MEIs fue más frecuente en pacientes con EC (53,7%) que con CU (46,3%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos; sin embargo, la clasificación fenotípica muestra que ciertos patrones de enfermedad son más susceptibles de desarrollar MEIs, como, por ejemplo, el fenotipo inflamatorio de la EC ( $p < 0,05$ ). Del mismo modo, aunque la extensión de la enfermedad no mostró asociación con la presentación de MEIs, en el estudio realizado por *Repiso et al.* (2006) <sup>(23)</sup> con un tamaño muestral de 157 pacientes con EC, se objetivó significancia con la variante colónica de la EC y el desarrollo de manifestaciones colitis dependientes. En nuestro estudio, por el tamaño muestral reducido en dichas localizaciones, no se alcanzó significación estadística. Asimismo, el desarrollo de una MEI parece aumentar la susceptibilidad de desarrollar otras. En este caso, fueron 7 (5,51%) pacientes con una MEI previa quienes desarrollaron una segunda MEI en los 12 meses posteriores.

Una gran variedad de estudios <sup>(14, 21, 24)</sup> ha demostrado que los pacientes con MEIs usan más tratamientos anti-TNF. En la misma línea que dichos estudios, la incidencia de MEIs en pacientes con tratamiento biológico en el análisis univariado fue significativamente mayor que en los que no tenían (60% vs 29,1%,  $p = 0,035$ ), posiblemente porque algunas MEIs como las articulares precisan más este tipo de terapia biológica que en sí por el hecho de que las desencadenen; no obstante, se detectó un caso de lesiones ampollas secundarias al uso de Infliximab (Inflextra®). Asimismo, la toxicidad derivada del uso de IMM ha producido de forma llamativa un gran número de MEIs durante el seguimiento ( $n = 5$ , 16,6%), por lo que se ha asociado de forma significativa su uso ( $p < 0,05$ ) al desarrollo de MEIs secundarias por toxicidad farmacológica tanto en el análisis univariado como en la regresión logística. Respecto al uso de tratamiento corticoideo, 20 pacientes (47,6%) con MEIs lo requirieron entre los 6 y 12 meses de seguimiento, pero sin una relación estadísticamente significativa.

Asimismo, en este perfil de pacientes resulta de gran utilidad valorar la histocompatibilidad mediante la determinación del HLA-B27 para valorar quiénes tienen

más probabilidad de desarrollar espondilitis anquilosante o uveítis. Del mismo modo, teniendo en cuenta la asociación de enfermedad celiaca con EII y, dado que, a pacientes en tratamiento biológico se les solicita los haplotipos HLA-DRB1, DQA1 y DQB1 para el estudio de inmunogenicidad, simultáneamente se pueden tipificar los haplotipos HLADQ2/DQ8 y descartar el riesgo de enfermedad celiaca en pacientes con EII. De 30 pacientes en los que se solicitó, 6 (20%) presentaron positividad para HLA-DQ2.5 y, por tanto, un riesgo exclusivamente teórico de padecer celiaquía, mientras que 24 (80%) no los presentaron y se descartó en ellos la posibilidad de padecerla de forma confirmatoria.

Las limitaciones que presenta este estudio son las inherentes a la recogida de datos de forma retrospectiva y los sesgos que esto puede asociar. Asimismo, el tamaño muestral puede resultar insuficiente para extraer conclusiones firmes y al ser casos de reciente diagnóstico, el tiempo de seguimiento podría limitar la interpretación de causalidad y no objetivarse todas las MEIs recogidas en la literatura. Sin embargo, la metodología utilizada permite dar respuesta a los objetivos planteados. Cabe destacar que la mayoría de los estudios realizados en esta línea <sup>(15,25)</sup> tienen un amplio tiempo de seguimiento (5-10 años) y suelen realizarse en pacientes con diagnóstico avanzado de EC o CU, pero no en pacientes de debut. Por tanto, una de las fortalezas de este estudio es intentar ratificar la importancia solemne de un abordaje multidisciplinar aun cuando la enfermedad inflamatoria intestinal es incipiente y no se cree lo suficientemente avanzada como para producir MEIs u otro tipo de complicaciones en una población donde este aspecto no ha sido estudiado en profundidad.

Actualmente, hay un consenso claro sobre el papel de la EII a nivel articular, ocular, dermatológico y hepatobiliar; sin embargo, algunos supuestos siguen siendo un tema de debate como, por ejemplo, qué tipo de MEIs se deben incluir en los estudios para homogeneizar los resultados globalmente o si el abordaje terapéutico más eficaz lo garantiza un tratamiento más dirigido o el de la propia enfermedad basal.

Este trabajo pretende constituir una base para asentar futuras investigaciones en este terreno y hacer un seguimiento más exhaustivo y longevo con el que podamos detectar un mayor rango de MEIs y responder a estas incógnitas aun sin resolverse. Para ello, es preciso alegar por la necesidad urgente de ensayos clínicos aleatorizados en el enfoque de tratamiento de las MEIs. En este sentido, se debe monitorizar la actividad de las mismas para que puedan evaluarse adecuadamente y así poder establecer pautas vinculantes de prescripción más allá del tratamiento de la propia EII ya que, aunque la

terapia anti-TNF parece mejorar el curso clínico de ciertas MEIs, la evidencia de su eficacia solo está contrastada con estudios controlados, pero no aleatorizados y los datos de otros biológicos <sup>(25)</sup> como los inhibidores JAK o los anti-IL12/23 son limitados pues se extrapola su eficacia desde otros estudios realizados en diversos ámbitos de forma aislada (Reumatología o Dermatología) y eso hace suponer una respuesta predecible.

En definitiva, dada la frecuencia de MEIs en pacientes de debut de EII sería muy recomendable un seguimiento proactivo y una estrecha vigilancia que alerte la presencia de síntomas sugestivos para que puedan ser derivados al especialista oportuno lo más precozmente posible. Con tal fin, es necesario prolongar el tiempo de seguimiento y considerar los nuevos debuts de EII en los años sucesivos para obtener resultados decisivos.

## 8. CONCLUSIONES

- 1) Un tercio de los pacientes con EII de nuestra muestra presentó al menos una manifestación extraintestinal al momento del debut o en los primeros 12 meses de seguimiento, siendo las más frecuentes las reumáticas.
- 2) La detección de MEIs en pacientes de debut de EII parece asociarse a una edad  $\geq 35$  años y al fenotipo inflamatorio de EC.
- 3) El uso de inmunomoduladores durante el seguimiento parece influir en la presencia de un mayor número de MEIs por la toxicidad farmacológica asociada.
- 4) La presencia de MEIs no parece vincularse a un mayor número de ingresos ni a un mayor uso de corticoides durante el seguimiento.
- 5) El empleo de fármacos biológicos durante el seguimiento parece asociarse a la presencia de MEIs, posiblemente por su uso derivado para co-tratar algunas afectaciones articulares o dermatológicas de forma simultánea a la EII.
- 6) Es necesario prolongar el tiempo de seguimiento y aumentar el número de pacientes para poder establecer conclusiones sólidas entre los factores de riesgo asociados y la presencia de MEIs.

## 9. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado, he tenido la oportunidad de verme inmerso en el apasionante mundo de la investigación, una asignatura pendiente en todo alumno de cualquier grado, pero especialmente, en esta carrera donde la labor docente e investigadora está tan ligada a la rutina de la actividad profesional. A lo largo de estos meses, he aprendido de primera mano a establecer una metodología adecuada de trabajo, a utilizar una base de datos codificada y a manejar programas estadísticos a través de herramientas como SPSS o Excel. Del mismo modo, he perfeccionado la búsqueda bibliográfica a través de plataformas como Pubmed o Medline. Por otro lado, he ampliado mis conocimientos en el campo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y a definir en profundidad las afectaciones extraintestinales que se han ido descubriendo y redefiniendo a lo largo de los años.

En definitiva, este proyecto pretende ser un ejemplo sólido para remarcar la necesidad de nuevos estudios en esta materia con el fin de poner respuesta a los interrogantes que van surgiendo y visibilizar el desasosiego que las enfermedades autoinmunes pueden generar en aras de buscar un beneficio en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes. *“La medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de la probabilidad”*, William Osler.



## **LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS**

**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal

**MEI(s):** Manifestaciones Extraintestinales

**N:** tamaño de la muestra

**EC:** Enfermedad de Crohn

**CU:** Colitis Ulcerosa

**CI:** Colitis Indeterminada

**PCR:** Proteína C Reactiva

**CF:** Calprotectina Fecal

**VGS:** Valoración Global Subjetiva

**IMM:** Inmunomodulador

**BIO:** Biológico

**Anti-TNF:** Anticuerpo del Factor de Necrosis Tumoral

**IHB:** Índice de Harvey-Bradshaw

**IMP:** Índice de Mayo Parcial

**ADA:** Adalimumab

**IFX:** Infliximab



## BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg MK, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein CN, Brant ST, et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A); 5A-36A. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/7610226>
2. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT et al. *On Behalf Of The EpidemIBD Study Group Of Geteccu. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study*. *J Clin Med*. 2021 Jun, 29;10(13):2885. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209680/>
3. Luzoro, A. Sabat, P. et al. *Extraintestinal Manifestations of Intestinal Bowel Disease*. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2019; 30(4) 305-314]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864019300549>
4. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154136/>
5. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, et al. *Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis*. *Gastroenterology*. 1997; 112:1845–1853. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(97\)00270-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(97)00270-9/fulltext)
6. Garber A, Regueiro M. *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May 16;21(7):31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098819/>
7. Guillo L, D'Amico F, Serrero M, Angioi K, Loeuille D, Costanzo A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. *Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials*. *United European Gastroenterol J*. 2020 Nov;8(9):1013-1030. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050640620950093?icid=int.sj-full-text.similar-articles.2&>
8. Cabré E., Doménech, E. Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). *Capítulo 34, Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal*. Asociación Española de Gastroenterología (AEGASTRO). Disponible en: [https://www.aegastro.es/documents/pdf/34\\_Manifestaciones\\_y\\_complicaciones\\_extraintestinales\\_de\\_la\\_enfermedad\\_inflamatoria\\_intestinal.pdf](https://www.aegastro.es/documents/pdf/34_Manifestaciones_y_complicaciones_extraintestinales_de_la_enfermedad_inflamatoria_intestinal.pdf)



9. Fernández-Antón Martínez, M, et al. «*Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 21 pacientes*». Formación continuada en dermatología, vol. 25, nº 7, agosto 2010, pp. 369-75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-sindrome-sweet-estudio-retrospectivo-21-S0213925110003023?code=X7oIU5MFZTkRBAsCDwzjlQHSJLdGVb&newsletter=true>
10. Gomollón F, Sans M et al. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Departamento de Medicina y Psiquiatría – Universidad de Zaragoza. CIBERehd. *Capítulo 31, Enfermedad de Crohn*. Asociación Española de Gastroenterología (AEGASTRO). Disponible en: [https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/31\\_Enfermedad\\_%20inflamatoria\\_intestinal\\_Enfermedad\\_de\\_Crohn.pdf](https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/31_Enfermedad_%20inflamatoria_intestinal_Enfermedad_de_Crohn.pdf)
11. Tirelli, L. Luna, P. Reacciones psoriasiformes paradójicas secundarias a terapias biológicas con anti-TNF-alfa. *Dermatología Argentina* Vol. 26 Nº 2 Abril-junio de 2020: 63-67 ISSN 1515-8411 (impresa) ISSN 1669-1636 (en línea).
12. Martorell, A. García-Martínez, D. Jiménez-Gallo, J.C. Pascual, J. Pereyra-Rodríguez, L. Salgado, *et al.* An update on hidradenitis suppurativa (Part I): Epidemiology, clinical aspects, and definition of disease severity. *Actas Dermosifiliogr*, 106 (2015), pp. 716-724. Extraído de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.005>
13. Rendón-Tarín, B. Calzada-Pérez, M.A. Rodríguez-Wong, U. Manifestaciones oculares de la enfermedad inflamatoria intestinal. Artículo de Revisión. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju144g.pdf>
14. Yeo MK, Park JH, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY, Kim JS. What are the risk factors for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases? *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 3;102(9): e33031. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9981435/>
15. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res*. 2018 Apr;11(2):83-94. doi: 10.14740/gr990w. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631. Extraído de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916631/>
16. Polanco Allué I. *Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca [Internet]*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. 57 p. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
17. Vicente Lidón R, García López S, Corsino Roche P, Boudet Barraca JM, Sanz Segura P, García Cámara P, Sierra Moros E, Gomollón García F. Translation into Spanish and validation of a short questionnaire to measure the control of inflammatory bowel disease from the patient's perspective: IBD-Control, EII-Control. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug 21: S0210-5705(21)00243-0. Extraído de: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-avance-resumen-traduccion-al-espanol-validacion-un-S0210570521002430>

18. Sicilia B, García-López, S. et al. *Guía GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa*. Volume 43, Supplement 1, 2020, pages 1-57. ISSN 0210-5705, Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057052030265X?via%3Dihub>
19. Ricart, E. Departamento de Gastroenterología. Hospital Clinic Barcelona. IDIBAPS y CIBERehd. *Capítulo 32, Colitis Ulcerosa*. Asociación Española de Gastroenterología (AEGASTRO). [Sede web]. Disponible en: [https://www.aegastro.es/documents/pdf/32\\_Colitis\\_ulcerosa.pdf](https://www.aegastro.es/documents/pdf/32_Colitis_ulcerosa.pdf)
20. A. Algaba, I. Guerra, E. Ricart, E. Iglesias, M. Mañosa, J.P. Gisbert, et al. Extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: Study based on the ENEIDA registry. *Dig Dis Sci*, 66 (2021), pp. 2014-20230. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-020-06424-x>
21. Almeida P, Almeida C, Gompertz M, Berger Z. Association between autoimmune pancreatitis and ulcerative colitis: a report of 12 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Sep;112(9):682-687. doi: 10.17235/reed.2020.6677/2019. PMID: 32578999. Extraído de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32578999/>
22. Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo SH, Kim H, Lee J. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One*. 2018 Jul 10;13(7): e0200363. doi: 10.1371/journal.pone.0200363. PMID: 29990326. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990326/>
23. Repiso A., Alcántara M., Muñoz-Rosas C., Rodríguez-Merlo R., Pérez-Grueso MJ, Carrobbles JM et al. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn: prevalencia y factores relacionados. *Rev. esp.* [Internet]. 2006 julio; 98(7): 510-517. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082006000700004&lng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000700004&lng=es)
24. Ott C, Schölmerich J. *Extraintestinal manifestations and complications in IBD*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10 (10):585-95. doi: 10.1038/nrgastro.2013.117. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23835489. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835489/>
25. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM, Rubin DT, Vavricka SR. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut*. 2021 Apr;70(4):796-802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9014274/>

## **Bibliografía utilizada en la elaboración del tríptico divulgativo (anexo II)**

Se han utilizado las referencias 4,6 y 8 además de los siguientes recursos web:

1. Gettecu.org, Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) [sede web]. Última actualización: 18 de abril de 2023. Disponible en: <https://educainflamatoria.com/>
2. Diseño del tríptico: Freepik Company (<https://www.freepik.es/>) [Sede web].  
“Diseñado por Freepik/flaticon” en el pie de foto de la figura 4 (incluida en el tríptico).



## ANEXOS

### Anexo I. Consentimiento informado del paciente para la recogida de datos

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

*Estudio observacional sobre la incidencia de manifestaciones extraintestinales en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.*

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

*Dra. Marta Carrillo Palau: Servicio de Gastroenterología HUC.*

**CENTRO:** HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (HUC)

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

**Firma del paciente:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

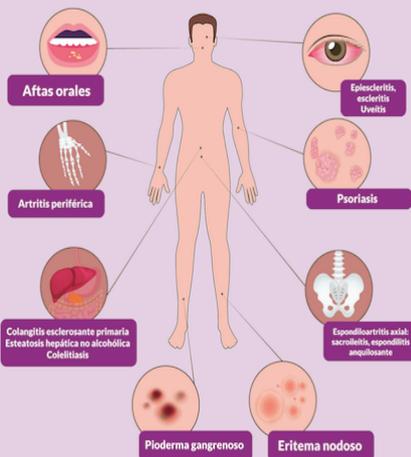
**Fecha:**

---

## Anexo II. Elaboración de tríptico divulgativo

### LOCALIZACIONES PRINCIPALES DE LAS MEIs

Las MEIs pueden ocurrir antes o después del diagnóstico de EII, principalmente a nivel **musculoesquelético, mucocutáneo, ocular** y, con menor frecuencia, a nivel **hepatobiliar, pulmonar** y **pancreático**. Son eventos inflamatorios extra-intestinales independientes sustentados por la EII con un entorno genético o ambiental común. Entre el 20-40% de los pacientes con EII desarrollan al menos una MEI.



Servicio  
Canario de Salud



## Manifestaciones extraintestinales

ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL (EII)

No todas las MEIs están asociadas con actividad de la enfermedad. Algunas pueden aparecer incluso con la **EII en remisión**.

MEI	Curso paralelo a la EII	Curso independiente a la EII	Puede/No puede tener un curso paralelo a la EII
Artropatía axial		✓	
Artropatía periférica	✓	✓	
Eritema nodoso	✓		
Pioderma gangrenoso			✓
Síndrome de Sweet	✓		
Aftas orales	✓		
Epiescleritis	✓		
Uveítis			✓
CEP			✓

Las MEIs suelen ser más frecuentes en la EC que en la CU. Requieren de un abordaje multidisciplinar.



### PARA MÁS INFORMACIÓN:



Pacientes  
Formación  
Autocontrol

Educainflamatoria

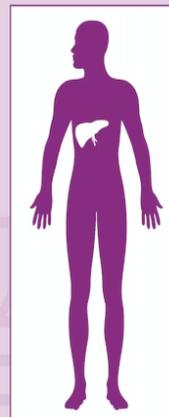
### 1 MEIs articulares (30-35%)

- **Artropatía periférica (20-25%)**
  - Síntomas: dolor (artralgias) e inflamación (artritis).
  - Localización: articulaciones, rodillas, tobillos, codos, muñecas, dedos.
- **Espondiloartritis anquilosante (2-7%)**
  - Síntomas: dolor lumbar, rigidez matutina.
  - Mayor frecuencia en hombres.
  - Localización: columna vertebral.
- **Sacroileítis (14%)**
  - Síntomas: dolor en la parte baja de la espalda que se irradia hacia el muslo.
  - Mayor frecuencia en hombres.
  - Localización: pelvis.
- **Osteoporosis (30-50%):** disminución de masa ósea.
  - Factores de riesgo: tabaco, alcohol, edad, uso de corticoides, antecedentes familiares.



### 3 MEIs oculares (<5%)

- **Epiescleritis, escleritis, uveítis** (inflamación de capas oculares).
  - Síntomas: dolor, enrojecimiento del ojo.



### 4 MEIs hepatobiliarias (<5%)

- **Colangitis esclerosante primaria (CEP):** inflamación de conductos biliares.
  - Síntomas: picor, fatiga, alteraciones en las pruebas de función hepática.

### 2 MEIs dermatológicas (13-14%)

- **Eritema nodoso (4%):** nódulos inflamatorios rojo-violáceos.
  - Localización: muslos, tobillos y piernas.
  - Mayor incidencia en mujeres jóvenes.
- **Pioderma gangrenoso (1%):** lesión dolor en piel con punto central de pus, crecimiento y ulceración rápida.
  - Localización: abdomen, tórax, extremidades, periostomía.
  - Más frecuente en CU.
- **Psoriasis:** mayor incidencia en EC (7-11%).
- **Aftas bucales (10%)**

### TRATAMIENTO

CONTROL DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD



MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS: EJERCICIO



FÁRMACOS

- Corticoides
- Fármacos biológicos (antiTNF)
- Sulfasalazina y AINES (Uso en espondiloartritis. Recomendación: mínima cantidad, tiempo limitado, considerar inhibidores COX-2)





### Anexo III. Dictamen favorable del comité de ética para la realización del estudio



Servicio  
Canario de la Salud



El estudio de investigación titulado: “**Estudio observacional sobre la incidencia de manifestaciones extraintestinales en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal**”, versión **1**, del **10 de octubre de 2022**, con código **CHUC\_2022\_101**, del que es Investigador Principal la Dra. MARTA CARRILLO PALAU, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **27/10/2022**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, **versión 2: 23/10/2022**, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario de Canarias.

Secretario Técnico en funciones del CEIm  
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

