



ORIGINAL

Enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Datos basales del estudio Aquiles



Ignacio Marín-Jiménez^{a,*}, Valle García Sánchez^b, Javier P. Gisbert^c, José Lázaro Pérez Calle^d, Marisol Luján^e, Jordi Gordillo Ábalos^f, Susana Tabernero^g, Berta Juliá^h, Cristina Romero^h, Luis Cea-Calvo^h, Rosario García-Vicuñaⁱ y Francisco Vanaclocha^j

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Gastroenterología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de La Princesa/Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IISP), Madrid, /Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

^d Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

^e Servicio de Gastroenterología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^f Servicio de Gastroenterología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Servicio de Gastroenterología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^h Departamento Médico, Merck, Sharp & Dohme de España, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital La Princesa, IISP/Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IISP), Madrid, España

^j Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 24 de octubre de 2013; aceptado el 25 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 8 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Manifestación extraintestinal;
Enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad (EIMI) en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) reclutada en consultas hospitalarias de aparato digestivo para el estudio Aquiles, un estudio prospectivo de 2 años de seguimiento.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes de ≥ 18 años con diagnóstico previo o nuevo de EII (enfermedad de Crohn [EC], colitis ulcerosa [CU] o colitis indeterminada). Los diagnósticos se recogieron de forma transversal de la historia clínica en el momento de incorporar a cada paciente al estudio.

Resultados: Se incluyeron 526 pacientes (edad media 40,2 años; 47,3% hombres, 52,7% mujeres), 300 con EC (57,0%), 218 con CU (41,4%) y 8 colitis indeterminada. Presentaron otra EIMI 71 pacientes (prevalencia: 13,5%, IC 95%: 10,8-16,7): 47 fueron espondiloartritis (prevalencia: 8,9%); 18 psoriasis (3,4%); 5 pioderma gangrenoso (1,0%) y 11 uveítis (2,1%). La prevalencia de EIMI fue mayor en pacientes con EC respecto a pacientes con CU (17,0% [IC 95%: 13,2-21,7])

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drnachomarin@hotmail.com (I. Marín-Jiménez).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn disease;
Ulcerative colitis;
Extraintestinal manifestation;
Immune-mediate inflammatory disease

frente a 9,2% [IC 95%: 6,0-13,8], $p=0,011$). En el análisis multivariante, las variables asociadas a la presencia de EIMI fueron el diagnóstico de EC (OR=1,8 [IC 95%: 1,1-3,2]) y un tiempo de evolución de la EII ≥ 4 años (OR=2,1 [IC 95%: 1,1-4,1] en aquellos con 4-8 años, y OR=2,1 [IC 95%: 1,2-3,9] en los de ≥ 8 años frente a < 4 años).

Conclusiones: En la cohorte de pacientes con EII del estudio Aquiles, el 13,5% presentó otra EIMI, con una prevalencia mayor en pacientes con EC y > 4 años de evolución de la enfermedad.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Immune-mediated inflammatory diseases in patients with inflammatory bowel disease. Baseline data from the Aquiles study

Abstract

Objective: To determine the prevalence of immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in a cohort of patients with inflammatory bowel disease (IBD) enrolled in hospital gastroenterology outpatients units for the AQUILES study, a prospective 2-year follow-up study.

Material and methods: We included patients ≥ 18 years old with a prior or new diagnosis of IBD (Crohn disease [CD], ulcerative colitis [UC] or indeterminate colitis). Diagnoses were collected in a cross-sectional manner from the clinical records at enrollment of a new patient in the study.

Results: We included 526 patients (mean age 40.2 years; 47.3% men, 52.7% women), 300 with CD (57.0%), 218 with UC (41.4%) and 8 with indeterminate colitis. Other types of IMID were present in 71 patients (prevalence: 13.5%, 95% CI: 10.8-16.7): 47 were spondyloarthropathies (prevalence: 8.9%); 18 psoriasis (3.4%); 5 pyoderma gangrenosum (1.0%), and 11 uveitis (2.1%). The prevalence of IMID was higher in patients with CD than in those with UC (17.0% [95% CI: 13.2-21.7] vs 9.2% [95% CI: 6.0-13.8], $p=0.011$). In the multivariate analysis, the variables associated with the presence of IMID were diagnosis of CD (OR=1.8 [95% CI: 1.1-3.2]) and duration of IBD ≥ 4 years (OR=2.1 [95% CI: 1.1-4.1] in those with disease duration 4-8 years, and OR=2.1 [95% CI: 1.2-3.9] in those with ≥ 8 years vs. < 4 years).

Conclusions: In the cohort of patients with IBD in the AQUILES study, 13.5% had another IMID, with a higher prevalence in patients with CD and > 4 years since disease onset.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Hasta un tercio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede presentar manifestaciones o enfermedad extraintestinal en algún momento de la evolución^{1,2}. Las localizaciones más frecuentes son el aparato locomotor, donde entre el 10-20% de los pacientes con EII pueden presentar enfermedad³, la piel, con afectación en torno al 10%⁴, y las manifestaciones oculares tales como la uveitis⁵. Además, algunas manifestaciones que acompañan a la EII son en realidad enfermedades inflamatorias con entidad propia, y se denominan genéricamente enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente (EIMI). Las enfermedades más representativas son la propia EII, la psoriasis y el grupo de espondiloartritis, y son enfermedades que suelen compartir mecanismos patogénicos entre sí⁶, aunque la clínica de la enfermedad extraintestinal no siempre coincide con los momentos de máxima actividad de EII⁷. Un conocimiento detallado de la prevalencia de estas enfermedades y de la coexistencia de las mismas entre sí puede favorecer el desarrollo de estrategias para su detección y manejo, que en muchas ocasiones ha de ser multidisciplinar, así como la implementación de estrategias de cribado para la detección de las mismas.

Aquiles es un estudio observacional prospectivo de 2 años de seguimiento de pacientes con diagnóstico de una de estas 3 EIMI: EII, espondiloartritis o psoriasis. Los objetivos principales del estudio son 1) valorar la coexistencia de estas EIMI (objetivo primario), y 2) la incidencia de nuevas EIMI y de otras enfermedades en un seguimiento de 2 años (objetivo secundario). En el presente trabajo describimos la prevalencia de EIMI (objetivo primario del estudio) en el momento basal en la cohorte de pacientes con EII reclutados en consultas hospitalarias de aparato digestivo. La incidencia de nuevas enfermedades durante el seguimiento será motivo de trabajos posteriores.

Material y métodos

El estudio Aquiles se planteó como un estudio de 3 cohortes de pacientes definidas por el diagnóstico principal en el momento de incluirse en el estudio: EII, psoriasis o espondiloartritis. El estudio se realizó en 15 hospitales españoles, en consultas hospitalarias de 3 servicios: aparato digestivo, dermatología y reumatología. Los criterios de inclusión para la cohorte con EII fueron: 1) diagnóstico ya conocido (previo) o nuevo diagnóstico de EII (enfermedad de Crohn [EC], colitis ulcerosa [CU] o colitis indeterminada); y 2) edad ≥ 18 años. Se excluyeron pacientes que, a juicio del investigador,

presentasen cualquier circunstancia que impidiese su seguimiento de forma adecuada durante 2 años. El protocolo fue aprobado por los comités éticos pertinentes y se llevó a cabo cumpliendo con las normas de buenas prácticas clínicas.

Los investigadores pudieron incluir a los pacientes con diagnóstico ya conocido de EII mediante aleatorización o de forma consecutiva. La aleatorización se realizó extrayendo al azar los candidatos de una lista de pacientes vistos en la consulta en los 6 meses anteriores al comienzo del estudio. Los pacientes del listado aleatorizado que cumplieron criterios para el estudio y aceptaron participar en él fueron incluidos de forma consecutiva. El reclutamiento consecutivo se realizó invitando a todos los pacientes consecutivos que cumplieran criterios y no estaban incluidos (o iban a ser incluidos) en otros estudios y el investigador consideró adecuados para un estudio de seguimiento de 2 años. Los pacientes con diagnóstico nuevo fueron incluidos de forma consecutiva en el estudio. La mayoría de los centros incluyeron los pacientes de forma consecutiva. El periodo de inclusión se extendió desde marzo de 2008 hasta diciembre de 2010. Los datos clínicos se recogieron mediante entrevista directa al paciente y revisión de historias clínicas según un protocolo consensuado, sin realizarse ninguna prueba diagnóstica adicional.

El objetivo primario, descrito en este trabajo, fue determinar la prevalencia y las características clínicas de las distintas EIMI: espondiloartritis, psoriasis, pioderma gangrenoso y uveítis. Para ello, los datos se recogieron de forma transversal, en la visita inicial, y los diagnósticos de las distintas EIMI se basaron en los descritos en la historia clínica del paciente. Posteriormente los pacientes comenzaron un seguimiento prospectivo de 2 años por el mismo especialista que les incluyó en el estudio. La incidencia de nuevos diagnósticos de EIMI se analizará en un periodo de seguimiento de 2 años y se presentará en futuros trabajos.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se basó en el objetivo primario del estudio, conocer la prevalencia de EIMI en pacientes con psoriasis, espondiloartritis o EII. El cálculo se hizo para cada subestudio asumiendo una prevalencia de EIMI del 3%, un nivel de confianza del 95% y una precisión del 1%, y requirió 1.075 pacientes por subestudio. Las variables continuas se describen con sus valores medios y desviaciones estándar (DE), y con medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se presentan mediante frecuencias absolutas y porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se dividió a la población en función de distintas variables demográficas y clínicas para valorar diferencias en la prevalencia de EIMI. Los datos de prevalencia de las distintas EIMI también se presentan por separado en pacientes con EC y en pacientes con CU. Las diferencias en las prevalencias se analizaron con la prueba de la chi-cuadrado. La población también fue dividida según la presencia o no de EIMI en conjunto, estos 2 grupos se compararon en cuanto a sus características demográficas y clínicas. Para la comparación de medias de los 2 grupos se utilizó la prueba de la *t* de Student para grupos independientes. Cuando se relacionaron variables categóricas, se utilizó la prueba de la chi-cuadrado. Posteriormente se empleó un modelo de regresión logística para estudiar las variables

demográficas y clínicas que se asociaban de forma independiente a la presencia de EIMI, presentándose las odds ratios (OR) ajustadas y su IC 95%. En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula cuando el error alfa fue inferior a 0,05. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Características basales de los pacientes

Desde marzo de 2008 hasta diciembre de 2010 se incluyeron 526 pacientes en el estudio (edad media 40,2 años [DE 14,3], 47,3% hombres, 52,7% mujeres). Los diagnósticos de EII fueron EC en 300 pacientes (57,0%), CU en 218 (41,4%) y colitis indeterminada en 8 (1,5%). El 66,0% tenían EII ya diagnosticada previamente y el 34,0% fueron nuevos diagnósticos. La mediana de duración de la enfermedad de los pacientes con diagnóstico ya conocido fue 5,8 años (RIC 25-75: 2,5-11,3 años). Un 13,5% de los pacientes presentaba historia familiar de EII. El 16,2% tenían manifestaciones extraintestinales asociadas a la EII, principalmente aftas orales (11,0%) y eritema nudoso (4,2%), mientras otras presentaron una frecuencia $\leq 1\%$ (síndrome de Sweet, erupciones cutáneas vesiculopustulosas, pioestomatitis o piodermatitis, vasculitis o colangitis esclerosante primaria). Las manifestaciones extraintestinales fueron más frecuentes en pacientes con EC (20,3%) que en pacientes con CU (10,6%) ($p=0,003$). Los pacientes con EC tenían enfermedad limitada al íleon terminal y al colon, solo un 3,3% presentó enfermedad en el tracto digestivo alto. La mayoría de ellos (61,3%) fueron patrones inflamatorios, y un 23% presentaron enfermedad perianal. La mayoría de los pacientes con CU (84,5%) fueron casos de proctitis ulcerosa. En general, los pacientes se encontraban con enfermedad inactiva o en remisión (EC: 71%; CU: 50%) o con actividad leve (EC: 17%; CU: 35%).

Prevalencia de otras enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad

Un total de 71 pacientes presentaron al menos otra EIMI (prevalencia 13,5%, IC 95%: 10,8-16,7). De ellos, 47 pacientes (8,9%, IC 95% 6,8-11,7) tenían diagnóstico de espondiloartritis; 18 pacientes presentaron psoriasis (3,4%, IC 95% 2,2-5,3); 5 pacientes pioderma gangrenoso (1,0%, IC 95% 0,4-2,2) y 11 pacientes uveítis (2,1%, IC 95% 1,2-3,7%). Las espondiloartritis más frecuentes fueron la espondilitis anquilosante (19 pacientes, prevalencia 3,6% [2,3-5,6]) y la artritis asociada a EII (17 pacientes, prevalencia 3,2% [2,0-5,1]). La mayoría de los pacientes con psoriasis presentaron psoriasis en placa (tabla 1). Seis pacientes presentaron 2 diagnósticos distintos de espondiloartritis (en general espondilitis anquilosante + artritis asociada a EII o indiferenciada). Diez pacientes presentaron dos EIMI concomitantes (3 espondiloartritis + psoriasis y 7 espondiloartritis + uveítis). La prevalencia de EIMI en conjunto fue superior en pacientes con EC respecto a los pacientes con CU (17,0% [IC 95%: 13,2-21,7] frente a 9,2% [IC 95%: 6,0-13,8], $p=0,011$). La prevalencia de cada enfermedad se presenta en la tabla 1. En general la prevalencia de cada EIMI fue superior en pacientes con EC.

Tabla 1 Prevalencia (IC 95%) de cada EIMI en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

	Muestra total (n = 526)	Enfermedad de Crohn (n = 300) (%)	Colitis ulcerosa (n = 218) (%)	p
<i>EIMI, todas</i>	71 13,5% (10,8-16,7)	51 17,0% (13,2-21,7)	20 9,2% (6,0-13,8)	0,011
<i>Espondiloartritis, todas</i>	47 8,9% (6,8-11,7)	35 11,7% (8,5-15,8)	12 5,5% (3,2-9,4)	0,016
Espondilitis anquilosante	19 3,6% (2,3-5,6)	15 5,0% (3,1-8,1)	4 1,8% (0,7-4,6)	0,058
Artritis asociada a EII	17 3,2% (2,0-5,1)	12 4,0% (2,3-6,9)	5 2,3% (1,0-5,3)	0,282
Espondiloartritis indiferenciada	10 1,9% (1,0-3,5)	8 2,7% (1,4-5,2)	2 0,9 (0,1-3,3)	0,153
Artritis psoriásica	3 0,6% (0,2-1,7)	3 1,0% (0,3-2,9)	0 0,0% (0,0-1,7)	0,139
Polientesistis	5 1,0% (0,4-2,2)	4 1,3% (0,5-3,4)	1 0,5% (0,1-2,5)	0,315
<i>Psoriasis</i>	18 3,4% (2,2-5,3)	13 4,3% (2,3-7,8)	5 2,3% (1,0-5,3)	0,211
<i>Uveítis</i>	11 2,1% (1,2-3,7)	8 2,7% (1,4-5,2)	3 1,4 (0,5-4,0)	0,315
<i>Pioderma gangrenoso</i>	5 1,0% (0,4-2,2)	3 1,0% (0,3-2,9)	2 0,9 (0,1-3,3)	0,924

Se presenta el número de casos y porcentaje con su intervalo de confianza al 95%. No se han incluido en la tabla 8 pacientes con colitis indeterminada en los que no se observó ningún caso de EIMI. En el grupo con colitis ulcerosa se observó, además, un caso de espondiloartritis reactiva (prevalencia: 0,5%; IC 95%: 0,1-2,5), y ninguno en el grupo de enfermedad de Crohn. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

La **tabla 2** muestra la cronología de los diagnósticos de las distintas EIMI. Entre los pacientes con espondiloartritis, la artritis asociada a EII se había diagnosticado en el mismo año o con posterioridad a la EIMI, mientras que en la espondilitis anquilosante y en la artritis indiferenciada no se observó ningún patrón temporal. Hasta un 50% de las espondiloartritis se habían diagnosticado con posterioridad a la EII. La mayoría de los pacientes con psoriasis habían sido diagnosticados con anterioridad a la EII (**tabla 2**).

Prevalencia en subgrupos de pacientes

La prevalencia de otras EIMI fue similar en hombres y en mujeres (13,3 vs. 13,7%, $p=0,876$) y no se observaron

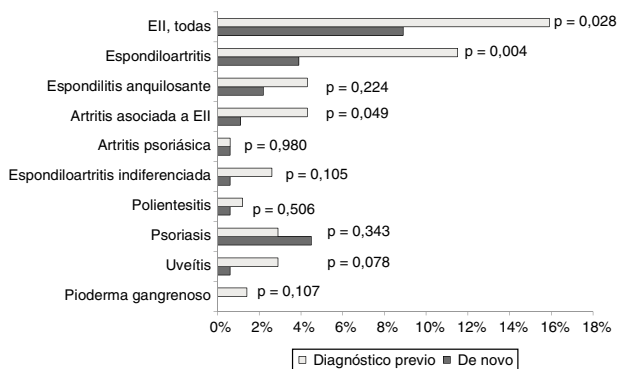


Figura 1 Prevalencia de otras EIMI en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria previo o de novo. EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

diferencias en la prevalencia de ninguna de las distintas EIMI (espondiloartritis: 8,8 vs. 9,0%, $p=0,939$; psoriasis: 4,0 vs. 2,9%, $p=0,477$). Los pacientes con diagnóstico ya conocido de EII tuvieron una prevalencia de EIMI superior respecto a los de diagnóstico de novo (15,9 vs. 8,9%, $p=0,028$), en especial por una prevalencia más elevada de espondiloartritis (**figura 1**). La prevalencia de EIMI fue 17,9% en sujetos con antecedente familiar de EII y de 13,5% en pacientes sin historia familiar ($p=0,333$), con una prevalencia superior de artritis asociada a EII en aquellos con historia familiar (**figura 2**). En pacientes con alguna manifestación extraintestinal de EII la prevalencia de EIMI fue 18,8%, frente a 12,5% en pacientes sin manifestaciones extraintestinales

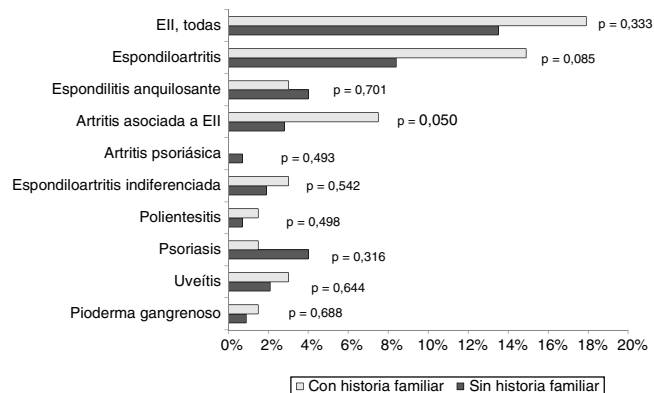


Figura 2 Prevalencia de otras EIMI según historia familiar de enfermedad inflamatoria. EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

Tabla 2 Cronología del diagnóstico de EIMI respecto al de enfermedad inflamatoria intestinal y mediana (RIC 25-75) de diferencia temporal entre ambos diagnósticos

	Diagnóstico de la EIMI respecto al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal		
	Antes, n (%)	El mismo año, n (%)	Después, n (%)
<i>Espondiloartritis, todas (n = 46)</i>	12 (26,1)	11 (23,9)	23 (50,0)
	-5,0 años (-7,8; -1,3)		3,0 años (2,0-9,0)
Espondilitis anquilosante (n = 17)	7 (41,2)	1 (5,9)	9 (52,9)
	-7,0 años (-8,0; -2,0)		3,0 años (2,0-9,0)
Artritis asociada a EII (n = 16)	0 (0,0)	8 (50,0)	8 (50,0)
			5,0 años (1,3-15,0)
Espondiloartritis indiferenciada (n = 8)	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)
<i>Psoriasis (n = 17)</i>	15 (88,2)	2 (11,8)	0
	-6,0 años (-15; -2,0)		
<i>Uveítis (n = 10)</i>	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)
<i>Pioderma gangrenoso (n = 5)</i>	0	1 (20,0)	4 (80,0)

Se presenta el número de casos y el porcentaje de cada enfermedad diagnosticados antes, el mismo año o después que la EII. Se incluye la mediana de tiempo entre ambos diagnósticos y el rango intercuartil (25-75) en los casos en los que hay más de 5 pacientes. El signo negativo (-) aparece cuando la EIMI fue diagnosticada antes que la EII. No estuvo disponible la fecha de diagnóstico en un paciente con artritis asociada a EII, 2 pacientes con espondiloartritis indiferenciada, uno con psoriasis y uno con uveítis. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

($p = 0,117$), con una prevalencia en particular mayor de artritis asociada a EII (9,4 vs. 2,0%, $p < 0,001$) y polientesitis (3,5 vs. 0,5%, $p = 0,007$) (figura 3). Las prevalencias en no fumadores, fumadores y exfumadores fueron 13,2, 17,9 y 10,4% ($p = 0,162$), sin diferencias en las distintas enfermedades. Por último, la prevalencia de EIMI fue superior en pacientes con EII de ≥ 4 años de evolución, debido a una mayor prevalencia de espondiloartritis pero no de psoriasis (tabla 3).

Análisis multivariable

Para valorar las variables asociadas a una mayor prevalencia de EIMI se construyó un modelo multivariable que incluyó las variables edad, sexo, diagnóstico de novo o previo, tiempo de evolución (<4 años, 4 a <8 años, 8 o más), historia

familiar de EII, presencia de otras manifestaciones extraintestinales y el diagnóstico específico de EII (EC o CU). En el modelo resultante, las variables asociadas a la presencia de EIMI fueron el diagnóstico de EC (OR = 1,8 [IC 95%: 1,1-3,2]) y el tiempo de evolución de la EII ≥ 4 años (OR = 2,1 [IC 95%: 1,1-4,1] en aquellos de 4-8 años y OR = 2,1 [IC 95%: 1,2-3,9] en los de ≥ 8 años de evolución respecto a aquellos con < 4 años de evolución). Las variables asociadas a la presencia de espondiloartritis fueron las mismas, mientras que las asociadas a la psoriasis fueron la EC y la edad (tabla 4).

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que un porcentaje importante de pacientes con EII presentan otra EIMI asociada (principalmente espondiloartritis en sus distintas

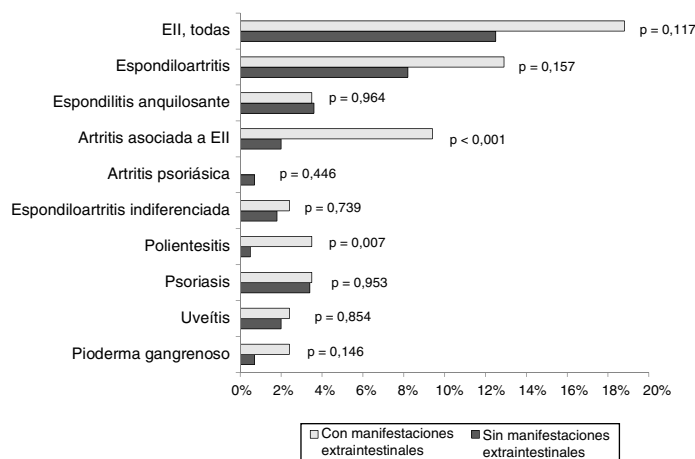


Figura 3 Prevalencia de otras EIMI en función de la presencia o no de manifestaciones extraintestinales. EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

Tabla 3 Prevalencia de cada EIMI en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal estratificada por tiempo de evolución

	Tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal		
	< 4 años (n = 299) %	4-8 años (n = 91) %	≥ 8 años (n = 136) %
<i>EIMI, todas</i>	9,4	18,7*	19,1*
<i>Espondiloartritis, todas</i>	5,0	16,5*	12,5*
Espondilitis anquilosante	2,3	6,6*	4,4
Artritis asociada a EII	1,7	4,4	5,9*
Espondiloartritis indiferenciada	0,7	5,5*	2,2
Artritis psoriásica	0,7	1,1	0,0
Polientesistis	0,7	0,0	2,2
<i>Psoriasis</i>	4,0	3,3	2,2
<i>Uveítis</i>	0,7	5,5*	2,9
<i>Pioderma gangrenoso</i>	0,3	0,0	2,9*

En un paciente no se consignó la fecha de diagnóstico y no pudo calcularse el tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo de duración < 4 años. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de ≥ 8 años y el grupo de 4-8 años de evolución.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad.

formas y psoriasis), y que la prevalencia es mayor en los pacientes con EC, en los que prácticamente uno de cada 5 presentó al menos una EIMI, y en pacientes con EII de 4 años o más de evolución.

La incidencia y la prevalencia de la EII en España parecen haber aumentado en los últimos años, estimándose incidencias medias de 1,9 casos/100.000/año para la EC y 3,8 casos/100.000/año para la CU⁸ y prevalencias en algunas áreas de entre 100-120 pacientes por 100.000, con prevalencias discretamente superiores para la CU^{9,10}. Las características basales, porcentaje de pacientes con enfermedad perianal en la EC (23%) y los datos de actividad de nuestra cohorte con EII parecen similares a las cohortes descritas en otros estudios^{11,12}, si bien en nuestra serie la mayoría de los pacientes con CU fueron proctitis ulcerosas. El porcentaje de pacientes con manifestaciones extraintestinales de EII (16,2%), fue algo más bajo de la cifra habitualmente citada de entre el 21 y el 36%¹³. No obstante, existe mucha variabilidad en las prevalencias en función del diseño del estudio, la población del mismo y la localización geográfica, y además en nuestro estudio un tercio eran pacientes con diagnóstico reciente o nuevo de EII y no se incluyó una detección activa de estas manifestaciones.

En la cohorte con EII de Aquiles, 71 pacientes (13,5%) presentaron otra EIMI concomitante. La prevalencia de espondiloartritis fue 8,9%, y la de espondilitis anquilosante fue 3,6%, prevalencia similar a la del estudio de Queiro et al.¹⁴ en pacientes españoles con EII, y superior a la prevalencia en población general, que está por debajo del 1%¹⁵. Las espondiloartritis fueron más frecuentes en pacientes con EC que en pacientes con CU. Esta asociación fue independiente y también se ha encontrado en otros estudios¹⁶. La mitad de los casos de espondiloartritis (incluida la espondilitis anquilosante) se habían diagnosticado con posterioridad a la EII. Es un hecho conocido que la espondiloartritis axial debuta insidiosamente a edad temprana (antes de los 40 años) con dolor lumbar crónico y que suelen pasar entre

7-9 años desde el inicio de los síntomas hasta que se establece un diagnóstico etiológico correcto^{17,18}. En pacientes con EII, pues, el interrogatorio en la consulta de gastroenterología puede ayudar a diagnosticar la espondiloartritis axial de forma más precoz.

Con respecto a la psoriasis, la prevalencia fue 3,4%, también mayor al 1% esperable en la población general española¹⁹. En general, la psoriasis debuta en pacientes jóvenes en la segunda o tercera década de la vida¹⁹, y en nuestro estudio la psoriasis se había diagnosticado en general varios años antes que la EII. La prevalencia fue numéricamente más alta en los pacientes con EC, circunstancia que ha sido ya descrita en estudios en otras áreas geográficas^{20,21}.

La uveítis es una EIMI frecuentemente asociada a la espondiloartritis axial, pero también a otras enfermedades inflamatorias²², y la presencia de manifestaciones oculares en un paciente con EII debe cribarse rutinariamente para remitir el paciente a un oftalmólogo ante sospecha de alteración ocular asociada, ya que la uveítis puede precisar tratamiento específico y otras alteraciones como vasculitis retiniana o escleritis pueden evolucionar con gravedad^{17,23}. Las estimaciones de prevalencia entre pacientes con EII son variables. Yilmaz et al.²⁴ describieron una prevalencia alta de manifestaciones oculares con una prevalencia de uveítis del 5%, algo más elevada que en nuestro estudio (2%), ya que buscaron específicamente alteraciones oculares mediante exploración oftalmológica. Esta diferencia entre las prevalencias encontradas en los 2 estudios sugiere la necesidad de incluir un interrogatorio sobre síntomas oculares también en los pacientes con EII.

El estudio está sujeto a ciertas limitaciones. La recogida de los datos se realizó en base a la historia clínica, no realizándose ninguna prueba diagnóstica complementaria, por lo que la prevalencia de algunas EIMI podría estar infravalorada. Además, dado que los diagnósticos de EIMI se basaron en la historia clínica de los pacientes, no hay garantía de

Tabla 4 Análisis multivariable. Variables asociadas a la presencia de EIMI

		OR (IC 95%)	p
<i>EIMI, todas</i>			
Enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa		1,8 (1,1-3,2)	0,039
Tiempo de evolución (vs. < 4 años)	4-8 años	2,1 (1,1-4,1)	0,034
	≥ 8 años	2,1 (1,2-3,9)	0,013
<i>Espondiloartritis</i>			
Enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa		1,8 (0,9-3,6)	0,095
Tiempo de evolución (vs. < 4 años)	4-8 años	3,5 (1,6-7,6)	0,002
	≥ 8 años	2,5 (1,2-5,3)	0,016
<i>Espondilitis anquilosante</i>			
Enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa		2,7 (0,9-8,4)	0,078
<i>Psoriasis</i>			
Enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa		2,8 (0,9-8,8)	0,084
Edad (incremento de un año)		1,03 (1,00-1,06)	0,004

EIMI: enfermedad inflamatoria mediada por inmunidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odd ratio.

que los criterios de cada especialista hayan sido uniformes. En segundo lugar, el estudio reclutó menos pacientes de los esperados, lo que tiene un efecto sobre la precisión de las prevalencias encontradas (el tamaño muestral final permite una precisión del 3% en los resultados de prevalencia encontrados, y no del 1% que se utilizó para el cálculo del tamaño muestral). Consideramos que un 3% de precisión es una precisión razonable para un estudio transversal de prevalencia, si bien reduce la posibilidad de detección de potenciales diferencias en subgrupos de pacientes. En tercer lugar, hay que tener presente que los pacientes se reclutaron en consultas hospitalarias y mayoritariamente de forma no aleatoria, por lo que no son representativos de la población general de pacientes con EII, sino solo de aquellos que son vistos en el hospital, que suelen presentar una morbilidad mayor. Se reclutaron más pacientes con EC que con CU, lo que puede haberse debido al tipo de centros incluidos en el estudio. Adicionalmente, no podemos descartar un sesgo de selección por parte de los investigadores hacia pacientes más leves o en mejores condiciones clínicas al tratarse de un estudio que exigía 2 años de evolución (la mayoría

de los pacientes tenía enfermedad en remisión o actividad leve, y en el caso de la CU la mayoría fueron casos de proctitis ulcerosa). Tampoco tenemos un grupo control paralelo de pacientes con EII de otro tipo de consulta, o con otras enfermedades digestivas, o un grupo control externo sin patología digestiva; solo podemos hacer comparaciones indirectas con estudios poblacionales que muestran la mayor prevalencia de EIMI entre pacientes con EII.

En conclusión, en el presente estudio, en pacientes con EII, hemos encontrado una prevalencia de EIMI más alta que la que se podría esperar de acuerdo con las prevalencias publicadas para estudios poblacionales, y más elevada aún en los pacientes con EC. Además, un porcentaje importante de espondiloartritis y uveítis se habían diagnosticado con posterioridad a la EII. Desde el punto de vista clínico, hacer un cribado en la consulta de gastroenterología sobre síntomas y signos asociados a estas enfermedades en los pacientes con EII resulta de interés para facilitar un diagnóstico más temprano, ya que algunas pueden tener consecuencias graves de no tratarse de forma adecuada, y otras como las espondiloartritis suelen tardarse años en diagnosticar en la población general desde que comienzan los síntomas. La colaboración entre gastroenterólogos, reumatólogos y dermatólogos es importante para una pronta detección y tratamiento de estas enfermedades.

Conflicto de intereses

Cristina Romero, Berta Juliá, y Luis Cea-Calvo son empleados a tiempo completo en Merck Sharp & Dohme de España. Los autores del manuscrito fueron también investigadores del estudio y ellos o su institución recibieron una remuneración como investigadores por la inclusión de pacientes en el estudio. Ignacio Marín-Jiménez y Rosario García-Vicuña declaran haber recibido honorarios en concepto de asesoría o por presentaciones en actividades educativas. El resto de autores declara no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

El estudio Aquiles fue financiado por Merck Sharp & Dohme de España. Los autores del manuscrito revisaron y aprobaron su contenido. En el estudio participaron investigadores de 15 hospitales. Agradecemos a los investigadores su colaboración en la inclusión y seguimiento de los pacientes del estudio. El análisis estadístico fue realizado por Cristina Fernández-Pérez (Alalás, SA), y la redacción del manuscrito fue realizada con la colaboración de Greg Morley.

Bibliografía

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-22.
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:S253-9.
- De Vos M. Review article: Joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 4:36-42.
- Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580-5.

5. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:135–9.
6. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129:827–36.
7. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227–36.
8. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev esp enferm dig*. 2001;93:9–14.
9. Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:135–45.
10. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. *Asturias Gastroenterol y Hepatol*. 2000;23:322–7.
11. Loftus Jr EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: A systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:51–60.
12. Meyers S, Janowitz HD. The natural history of ulcerative colitis: An analysis of the placebo response. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11:33–7.
13. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307–27.
14. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: A clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:445–9.
15. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: Description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1309–15.
16. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: A population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002;29:511–5.
17. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:61–6.
18. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: Possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol*. 2008;27:457–62.
19. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: Phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20–3.
20. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:561–5.
21. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106:323–30.
22. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332–6.
23. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, de Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4:63–101.
24. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, Unsal B. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1027–30.