



ORIGINAL

Caracterización y prevalencia de manifestaciones extraintestinales en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Medellín (Colombia)



Fabián Juliao-Baños^{a,*}, Mateo Arrubla^b, Laura Osorio^b, Joselyn Camargo^c, Juliana Londoño^c, Camilo Cáceres^c, Jhon Carvajal^a, Gabriel Mosquera-Klinger^a y Jorge Donado^{a,b}

^a Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 29 de abril de 2020; aceptado el 27 de julio de 2020

Disponible en Internet el 7 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerativa;
Manifestaciones extraintestinales

Resumen

Introducción: Las manifestaciones extraintestinales (MEI) son frecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Nuestro objetivo es caracterizar y determinar la prevalencia de MEI en nuestra cohorte de pacientes con EII.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes adultos con EII del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín (Colombia). Se consideraron MEI articulares, colangitis esclerosante primaria (CEP), oftalmológicas y dermatológicas. Se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Para comparar 2 proporciones se utilizó la prueba χ^2 de independencia y se estimó el *odds ratio* (OR).

Resultados: Nuestro registro cuenta con 759 pacientes con EII, 544 presentaban CU (71,6%), 200 EC (26,3%) y 15 EII no clasificable (1,9%). Del total, 177 pacientes con EII (23,3%) presentaron MEI, 123 de 544 (22,6%) con CU y 53 de 200 (26,5%) con EC (OR: 0,81; IC 95%: 0,55-1,17; $p=0,31$). En cuanto al tipo de MEI, las articulares fueron las más frecuentes (13,5%), más en EC que en CU (20,0 vs. 11,3%; OR 1,94; IC 95%: 1,25-3,00; $p=0,0037$). Los pacientes con EII y MEI utilizaron más anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) que aquellos sin MEI (43,5 vs. 18,5%; OR 3,38; IC 95%: 2,31-4,90; $p=0,0001$).

Conclusiones: La prevalencia de MEI en nuestra cohorte es alta (23,3%) y el tipo más frecuente es la articular. Los anti-TNF son más utilizados cuando coexisten EII y MEI. Nuestro estudio aporta información valiosa sobre la asociación de MEI y EII en Latinoamérica.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabianjuliao@hotmail.com (F. Juliao-Baños).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.012>

0210-5705/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Extraintestinal
manifestations

Characterization and prevalence of extraintestinal manifestations in a cohort of patients with inflammatory intestinal disease in Medellín, Colombia

Abstract

Introduction: Extraintestinal manifestations (EIMs) are frequent in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Our objective is to characterize and determine the prevalence of MEIs in our cohort of patients with IBD.

Patients and methods: A retrospective study was carried out in adult patients with IBD at the Pablo Tobón Uribe Hospital in Medellín, Colombia. Articular MEIs, primary sclerosing cholangitis (PSC), both ophthalmological and dermatological, were considered. Absolute and relative frequencies were used. The Chi square test of independence was used to compare 2 proportions and the odds ratio (OR) was estimated.

Results: Our registry has 759 patients with IBD, 544 present UC (71.6%), 200 CD (26.3%) and 15 unclassifiable IBD (1.9%); 177 patients with IBD (23.3%) presented EIMs, 123 of 544 (22.6%) with UC and 53 of 200 (26.5%) with CD (OR: 0.81, 95% CI: 0.55-1.17, $P=0.31$). Regarding the type of EIMs, the articular ones were the most frequent (13.5%), more in CD than in UC (20.0 vs. 11.3%, OR 1.94, 95% CI: 1.25-3.00, $P=0.0037$). Patients with IBD and EIMs used more antibodies against tumor necrosis factor (anti-TNFs), compared to those without EIMs (43.5 vs. 18.5%, OR 3.38, 95% CI: 2.31-4.90, $P=0.0001$).

Conclusions: The prevalence of EIMs in our cohort is high (23.3%) and the most frequent type is joint. Anti-TNFs are most used when IBD and EIMs coexist. Our study provides valuable information on the association of EIMs and IBD in Latin America.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende 2 entidades: la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), que son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal poco comunes, que afectan primordialmente al colon y al intestino delgado, y cuya etiología es multifactorial^{1,2}. Su curso clínico se caracteriza por presentar múltiples recaídas, y durante los últimos años se ha detectado un aumento en la frecuencia de aparición tanto a nivel mundial como en Latinoamérica^{3,4}. Los pacientes con EII, tanto EC como CU, pueden desarrollar manifestaciones extraintestinales (MEI), las cuales se definieron recientemente en un consenso de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) como «una enfermedad inflamatoria en un paciente con EII, localizada fuera del intestino y cuya patogénesis es dependiente de la respuesta inmune del intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII, o comparte una predisposición genética o ambiental con la EII»⁵. Las MEI más frecuentes descritas son las articulares (artropatías periféricas y axiales), dermatológicas (eritema nudoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa), colangitis esclerosante primaria (CEP) y las oculares (epiescleritis, uveítis)⁶. Los reportes de prevalencia de MEI en EII han sido variables y oscilan entre el 6 y el 47%⁷⁻¹⁰. El estudio español AQUILES encontró en 341 pacientes con EII una incidencia del 6,5% de enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad (espondiloartritis, uveítis y psoriasis) en 2 años de seguimiento¹¹. Se ha descrito que MEI, como la artritis periférica pauciarticular, úlceras orales, eritema nudoso y epiescleritis, dependen de la actividad de la EII; la espondilitis anquilosante y la uveítis

tienen un curso independiente, y otras como la CEP y el pioderma gangrenoso pueden, o no, estar relacionadas con la actividad de la EII¹². La presencia de MEI en EII se asocia con colitis extensa tanto en CU como en EC, EC perianal, tabaquismo y antecedente familiar de EII e incrementan la susceptibilidad a desarrollar otras MEI^{5,8,13}. Adicionalmente, se ha visto que en ocasiones las MEI pueden preceder a la aparición de la EII¹⁴. A pesar de que las MEI se observan frecuentemente en pacientes con EII, datos de su prevalencia en Latinoamérica son escasos. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de MEI en nuestra cohorte de pacientes con EII y describir sus características clínicas.

Pacientes y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva datos de pacientes adultos con EII que llegaron por urgencias, fueron hospitalizados o fueron atendido por la consulta externa del Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín (Colombia) hasta febrero de 2019, para determinar la presencia de MEI. Se tomaron los diagnósticos de CU y EC de las historias clínicas, teniendo en cuenta los siguientes códigos: K500 EC de intestino delgado, K501 EC del intestino grueso, K508 otros tipos de enfermedad de Crohn, K509 EC no especificada, K519 CU sin otra especificación y K518 otras colitis ulcerativas.

Criterios diagnósticos

Las recientes guías de ECCO para el diagnóstico de CU y EC reconocen que no hay un «patrón de oro» para el diagnóstico de CU y EC, y que debe ser establecido por hallazgos clínicos, de laboratorio, de imágenes, endoscópicos e

histopatológicos. No recomiendan el uso de pruebas genéticas ni serológicas para el diagnóstico^{15,16}. La actividad de la CU se definió por la clasificación de Truelove y Witts¹⁷, y la extensión se definió según la Clasificación de Montreal¹⁸. La localización y el comportamiento de EC se determinaron según la Clasificación de Montreal¹⁸. Los pacientes que, a pesar de hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos, histológicos y serológicos, no cumplían los criterios establecidos previamente para CU y EC, se denominaron sujetos con EII no clasificable^{18,19}. En caso de duda o de no cumplir criterios diagnósticos de EII, fueron excluidos del estudio.

Definiciones de manifestaciones extraintestinales

A pesar de que múltiples enfermedades extraintestinales están asociadas a EII, para este estudio se incluyeron solo las consideradas verdaderas MEI, según definición y consensos de la ECCO^{5,6}, las cuales son: articulares, orales, dermatológicas, oftalmológicas y CEP. No se incluyeron las complicaciones asociadas a EII.

Las manifestaciones articulares las dividimos en axiales y periféricas. Las primeras incluyen sacroilítis axial y espondilitis anquilosante, según la clasificación *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)²⁰. Para las artropatías periféricas se utilizó la clasificación propuesta por Orchard en 1998, que incluye 2 tipos²¹, la clasificación de ASAS para espondiloartritis periférica se validó en muy pocos pacientes con EII²², por lo cual preferimos usar la clasificación de Orchard, diseñada solo para pacientes con EII. El tipo 1 está definido como dolor articular (artralgia) con evidencia de inflamación o derrame (artritis) que afecta a menos de 5 articulaciones, principalmente las grandes articulaciones que soportan peso de la extremidad inferior, con síntomas que suelen ser agudos y autolimitados (menos de 10 semanas), sin daño articular permanente y que generalmente se correlacionan con brotes de EII. El tipo 2 afecta a más de 5 articulaciones, tiene una distribución simétrica y afecta de forma predominante a las extremidades superiores y los síntomas persisten durante meses o años, con independencia de la actividad de la EII²¹. Se excluyó a pacientes que solo presentaban artralgias, sin artritis.

Las otras MEI que tuvimos en cuenta fueron la presencia de eritema nudoso, úlceras orales, pioderma gangrenoso, psoriasis, uveítis, episcleritis y CEP. Todos los pacientes con MEI habían sido valorados por el respectivo servicio de Reumatología, Dermatología, Oftalmología y Hepatología.

Recolección de datos

Se construyó una base de datos con formato Excel y se recolectaron los siguientes datos de cada paciente para el análisis: 1) Tipo de EII (CU, EC y EII no clasificable). 2) Sexo del paciente. 3) Tratamiento médico acumulado (5-ASA, esteroides, inmunosupresores, terapia biológica). 4) Presencia de MEI. 5) Número de MEI. 6) Tipo de MEI (articular, dermatológica, CEP, oftalmológica). 7) Tiempo de aparición de MEI con respecto a EII y 8) indicación de anti-TNF (EII o MEI).

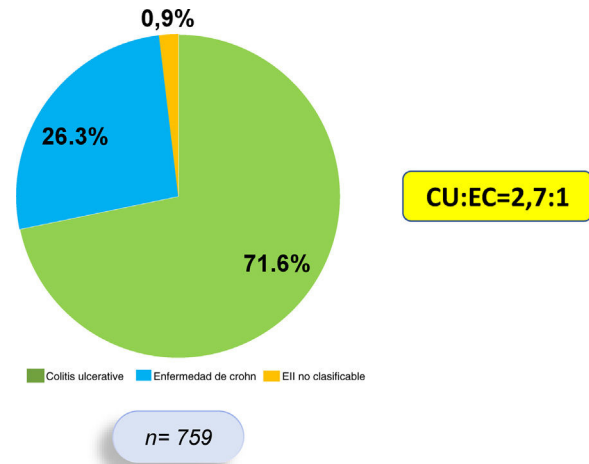


Figura 1 Distribución por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.

Análisis estadístico

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (P25-75) previa verificación del supuesto de normalidad con las pruebas Kolmogorov-Smirnov. Para comparar 2 proporciones se utilizó la prueba χ^2 de independencia y se estimó el *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

Consideraciones éticas

Los investigadores del proyecto se adhirieron a los principios internacionales de la Declaración de Helsinki versión de 2013 en Fortaleza (Brasil) y a la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud Nacional de Colombia. Según esta última resolución es una investigación sin riesgo, ya que se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se garantizó la confidencialidad y privacidad de la información recogida.

Resultados

Este es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, en el que se incluyó sistemáticamente a 759 pacientes que cumplían criterios diagnósticos de EII, de los cuales 544 (71,6%) presentan diagnóstico de CU, 200 (26,3%) de EC y 15 (1,9%) de EII no clasificable. La razón CU:EC fue de 2,7:1 (fig. 1). Se encontró un predominio de sexo femenino en CU (53,4%), mientras que en EC hubo un predominio del sexo masculino (57,5%).

Del total de pacientes con EII, 177 (23,3%) presentaron MEI, 53,1% mujeres y 46,9% hombres. En 123 de los 544 (22,6%) pacientes con CU se documentaron MEI y en 53 de 200 (26,5%) con EC; sin embargo, esta diferencia no fue significativa (OR: 0,81; IC 95%: 0,55-1,17; $p=0,31$) (fig. 2). De los 177 pacientes con MEI, 145 (81,9%) presentaron una MEI y 32 (18,1%) individuos presentaron 2 o más MEI. En el 62,5% de los pacientes se presentó la EII antes que las MEI, en el 16,7% la MEI antecedió la EII y en el 20,8% se diagnosticaron al tiempo.

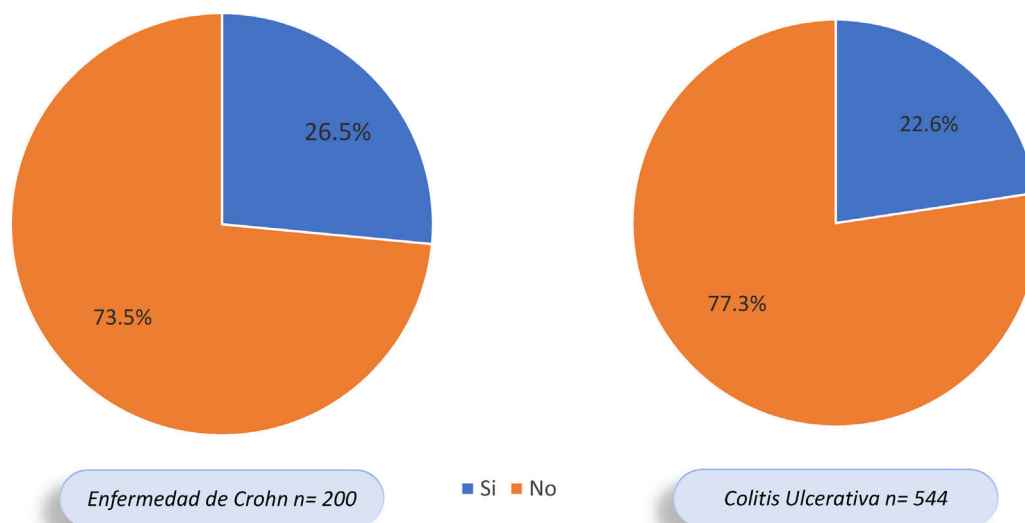


Figura 2 Distribución por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones extraintestinales.

Tabla 1 Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y frecuencia de manifestaciones extraintestinales

n (%)	CU	EC	EII
<i>Pacientes (n)</i>	544	200	759
<i>Articular:</i>	62 (11,3)	40 (20,0)	103 (13,5)
<i>Periférico:</i>	51 (9,4)	25 (12,5)	76 (10,0)
Tipo 1	45 (8,2)	22 (11)	
Tipo 2	6 (1,1)	3 (1,5)	
<i>Axial:</i>	11 (2)	15 (7,5)	27 (3,5)
<i>Sacroilitis axial</i>	11 (2,0)	12 (6,0)	
<i>Espondilitis anquilosante</i>	0 (0)	3 (1,5)	
<i>Colangitis esclerosante primaria</i>	23 (4,2)	3 (1,5)	27 (3,5)
<i>Eritema nudoso</i>	6 (1,1)	5 (2,5)	11 (1,4)
<i>Pioderma gangrenoso</i>	7 (1,2)	1 (0,5)	8 (1,0)
<i>Psoriasis</i>	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,1)
<i>Úlceras orales</i>	13 (2,4)	9 (4,5)	22 (2,9)
<i>Uveítis</i>	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,2)
<i>Epiescleritis</i>	5 (0,3)	3 (1,5)	8 (1,0)

En cuanto al tipo de MEI, las articulares fueron las más frecuentes: se documentaron en un 13,5% de los individuos con EII, en un 10,0% con artropatías periféricas y en un 3,5% con compromiso axial. Las manifestaciones articulares fueron más frecuentes en EC (20,0%) que en CU (11,3%); esta diferencia fue significativa (OR 1,94; IC 95%: 1,25-3,00; $p=0,0037$). El 3,0% de los pacientes con EII presentaron sacroilitis y solo el 0,4% espondilitis anquilosante (1,5% en EC). Llama la atención que ningún paciente con CU presentó espondilitis anquilosante. En cuanto a las artropatías periféricas, la más frecuente fue la tipo 1, que se distribuyó en forma similar entre CU y EC (8,2% y 11,0%), lo mismo la tipo 2 (1,1% y 1,5%), respectivamente.

Se presentó CEP en el 3,5% de los sujetos con EII; fue más frecuente en CU (4,2%) que en EC (1,5%), sin embargo, esta diferencia no fue significativa (OR 2,89; IC 95%: 0,86-9,76; $p=0,11$). Otras MEI fueron poco frecuentes en nuestros pacientes con EII: eritema nudoso (1,4%), pioderma gangrenoso (1,0%), psoriasis (0,1%), úlceras orales (2,9%), uveítis

(0,2%) y epiescleritis (1,0%). En la tabla 1 se presentan los porcentajes de MEI según tipo de EII.

No se encontraron diferencias significativas entre la extensión de CU, la localización y el comportamiento de la EC, con respecto a la presencia o no de MEI.

No hubo diferencia significativa entre el uso de esteroides en EII y la presencia de MEI, pero sí se encontró un mayor uso de anti-TNF en pacientes con EII y MEI, comparado con aquellos sin MEI (43,5 vs. 18,5%; OR: 3,38; IC 95%: 2,31-4,90; $p=0,0001$). Lo anterior se demostró por separado en CU (35,8 vs. 13,0%; OR 3,89; IC 95%: 2,38-6,36; $p=0,0001$) y en EC (56,6 vs. 39,9%; OR 3,35; IC 95%: 1,74-6,46; $p=0,0001$) (fig. 3). En el 17,1% de los sujetos con terapia biológica, la indicación del uso de anti-TNF fue la presencia de MEI.

Discusión

Nuestro estudio demostró una prevalencia de MEI en nuestra cohorte de pacientes con EII del 23,3%; fue más frecuente

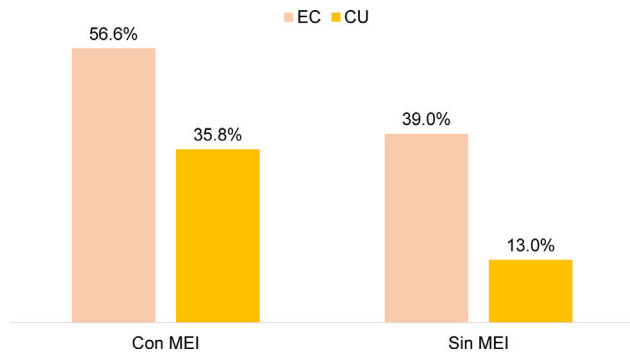


Figura 3 Terapia anti-TNF por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones extraintestinales.

en EC (26,5%) que en CU (22,6%), y en el 18,1% de los individuos se documentó más de una MEI. Adicionalmente, encontramos que las manifestaciones articulares fueron las más frecuentes: se presentaron más en EC que en CU (20 vs. 11,3%; $p=0,0037$). En un estudio poblacional canadiense en la provincia de Manitoba, se encontró un 6,2% de MEI en pacientes con EII, un 5,5% en EC y un 7% en CU, y solo el 0,3% de los pacientes presentaron múltiples MEI; sin embargo, se excluyó a pacientes con artropatía periférica⁷. En un estudio húngaro de 873 pacientes con EII, el 21,3% tenían MEI, más frecuente en EC (36,6%) que en CU (15,0%), y encontraron más manifestaciones articulares en EC que en CU (22,4 vs. 10,2%; $p<0,01$), cifra similar a los resultados nuestros⁸. Un estudio de la Clínica Mayo en Minnesota encontró un 40% de MEI en 243 pacientes consecutivos con EII, el 36% en CU y el 43% en EC⁹. De forma más reciente: en una cohorte suiza¹⁰ de 950 pacientes con EII, se encontró un 38,1% de MEI, un 43% en EC y un 31% en CU, las más frecuentes de las cuales fueron articulares (28,6% en EC y 21,3% en CU); además, el 12,3% de los pacientes con EII presentaban más de una MEI. Este hallazgo es similar a lo reportado en nuestra cohorte. En un estudio español, en 173 pacientes solo con EC se encontró un 35,5% de MEI y el 9,8% presentaban 2 o más MEI, con predominio de manifestaciones articulares y con mayor riesgo en sexo femenino, compromiso colónico y mayor dependencia a esteroides, lo cual no se demostró en nuestro estudio²³.

En una revisión sistemática y metaanálisis de manifestaciones articulares en EII se encontró, en 71 estudios, una prevalencia de artritis periférica del 13%, de sacroilitis del 10% y de espondilitis anquilosante del 3%²⁴. En un estudio más reciente del grupo IBSEN en Noruega, encontraron en 470 pacientes con EII, espondiloartritis axial (7,7%) y espondilitis anquilosante (4,5%), en 20 años de seguimiento²⁵. Estos porcentajes son superiores a lo encontrado en nuestro estudio, lo que probablemente esté asociado a un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes.

En cuanto a CEP, se presentaron más casos en sujetos con CU que con EC (4,2% vs. 1,5%). Los estudios de Hungría⁸ y Suiza¹⁰, mencionados previamente, reportaron resultados similares, con más casos de CEP en CU que con EC (1,6 vs. 0,8% y 4 vs. 1%, respectivamente).

Otro hallazgo interesante de este estudio es que en el 16,7% de los individuos, la MEI se diagnosticó de forma previa a la EII. En la cohorte suiza, en el 25,8% de los pacientes, la MEI precedió al diagnóstico de la EII¹⁴. En un estudio más

reciente encontraron que el 7% de los pacientes con EII presentaban MEI articulares antes del diagnóstico de EII²⁶.

Para explicar esta asociación de MEI y EII encontrada en este y otros estudios previos, los expertos proponen 2 teorías. La primera considera que las MEI surgen como una extensión de respuestas inmunes específicas de antígenos del intestino a sitios no intestinales, y la segunda sostiene que las MEI son eventos inflamatorios independientes iniciados o perpetuados por la presencia de EII o por factores de riesgo genéticos o ambientales compartidos en el huésped⁵. Además, se han propuesto varios mecanismos potenciales por los cuales la microbiota intestinal también podría participar en la patogénesis de MEI en pacientes con EII: similitud entre epítomos de microbiota intestinal y epítomos no microbianos presentes en el sitio extraintestinal; translocación bacteriana del intestino al sitio extraintestinal; lipopolisacáridos bacterianos liberados a la circulación, en la que promueven inflamación en sitios extraintestinales y disrupción de la barrera intestinal y producción de metabolitos por parte de la microbiota, que puede alterar la respuesta inmunológica⁵.

Por último, encontramos que los pacientes con EII y MEI requieren, en forma significativa, más terapia anti-TNF que aquellos sin MEI (43,5 vs. 18,5%). Esto se demostró tanto para EC como en CU. Adicionalmente, en el 17,1% de los pacientes, la indicación del uso de anti-TNF fue la presencia de MEI. Una reciente revisión sistemática y un metaanálisis demostraron efectividad de anti-TNF en MEI, sobre todo en las articulares, dermatológicas y articulares²⁷. Lo anterior se explica por mecanismos dependientes de TNF- α comunes en la fisiopatología de la EII y algunas MEI⁵. En un estudio suizo se encontró que pacientes con EII y MEI recibieron más tratamiento con anti-TNF que aquellos sin MEI (58,2 vs. 21,0%), porcentajes similares a los encontrados en nuestro estudio. Además, en el 43,2% de los pacientes, los anti-TNF fueron iniciados para tratar las MEI²⁸.

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos decir que, al ser retrospectivo y basado en datos recolectados de historias clínicas, puede tener sesgos de selección. Por otro lado, nuestro hospital es de alta complejidad, centro de referencia de pacientes con EII de todo el país, por lo que probablemente incluímos a pacientes más graves y complicados que los de otros centros del país, y sabemos que este tipo de pacientes se asocian más con la presencia de MEI. De otro lado, al ser un estudio retrospectivo, basado en datos tomados en revisión de historias clínicas, no pudimos determinar de manera confiable la actividad tanto de EC como de CU en el momento de presentarse las MEI para establecer alguna asociación. En cuanto al menor porcentaje de compromiso articular axial en nuestro estudio, puede deberse a un subdiagnóstico y nosotros, como gastroenterólogos, debemos tener más conciencia de la coexistencia de la EII con este tipo de manifestaciones, tener en cuenta los criterios diagnósticos y realizar un interrogatorio minucioso de síntomas articulares.

Conclusiones

En resumen, las MEI en pacientes con EII son frecuentes en nuestro medio, más en EC que en CU; las manifestaciones articulares son las más frecuentes y la asociación de

EII y MEI requiere mayor uso de terapia biológica. Todos estos hallazgos son similares a lo reportado previamente en otras series. Por lo anterior, es importante integrar grupos multidisciplinarios en las instituciones que incluyan gastroenterólogos, reumatólogos, dermatólogos, oftalmólogos, hepatólogos, entre otros muchos profesionales, para favorecer un mejor diagnóstico tanto de EII como de MEI, disminuir el retraso en el diagnóstico de estas enfermedades y ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno a estos complejos pacientes, como se ha intentado en consensos internacionales²⁹. Nuestro estudio aporta información valiosa sobre la asociación de MEI y EII en nuestro medio, ante la escasa información existente de esta asociación en Latinoamérica.

Financiación

Para la realización de este estudio no se recibió financiación de ninguna entidad.

Autoría/colaboraciones

F. Juliao-Baños: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes y redacción del documento.

- M. Arrubla: Recolección de datos.
- L. Osorio: Recolección de datos.
- J. Camargo: Recolección de datos.
- J. Londoño: Recolección de datos.
- C. Cáceres: Recolección de datos.
- J. Carvajal: Reclutamiento de pacientes.
- G. Mosquera: Reclutamiento pacientes.
- J. Donado: Análisis estadístico.

Financiación

Para la realización de este estudio no se recibió financiación de ninguna entidad.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores del estudio reportó conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–70.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769–78.
4. Kotze PG, Underwood F, Damiao AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:304–12.
5. Hedin CR, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: Implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13:541–54.
6. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239–54.
7. 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.
8. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2300–7.
9. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:207–14.
10. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110–9.
11. Marín-Jiménez I, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, García-Sánchez V, Taberner S, García-Vicuña R, et al. Incidencia a los 2 años de nuevas enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad en la cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del estudio AQUILES. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:569–74.
12. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1982–92.
13. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni PL, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110–9.
14. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1794–800.
15. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649–70.
16. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.6.
17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8.
18. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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;19:5A–36A.
19. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al., and the pathology task force of the IOIBD. Indeterminate colitis: A review of the concept-what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:850–7.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83.

21. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387–91.
22. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25–31.
23. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, Peña S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:73–8.
24. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:631–42.
25. Ossum AM, Palm Ø, Lunder AK, Cvanarova M, Banitalebi H, Negård A, et al. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease: Results from 20 years of follow-up in the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:96–104.
26. Malaty HM, Lo GH, Hou JK. Characterization and prevalence of spondyloarthritis and peripheral arthritis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:259–63.
27. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:25–36.
28. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1174–81.
29. Armuzzi A, Felice C, Lubrano E, Cantini F, Castiglione F, Gionchetti P, et al. Multidisciplinary management of patients with coexisting inflammatory bowel disease and spondyloarthritis: A Delphi consensus among Italian experts. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1298–305.