



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Tratamiento de las manifestaciones
extraintestinales en la enfermedad
inflamatoria intestinal**

**Tratamento das manifestacións
extraintestinais na enfermidade
inflamatoria intestinal**

**Treatment of extraintestinal
manifestations in the inflammatory
intestinal disease**

Autor: Javier Fernández Fernández

Titor: Manuel Barreiro de Acosta

Cotitor: Iria Bastón Rey

Departamento: Psiquiatría, Radioloxía,
Salud Pública, Enfermería y Medicina.

Curso: 2018-2024.

Junio 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da
Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.2 PATOGENIA	5
1.2.1 Genética.....	6
1.2.2 Microbiota comensal.....	6
1.2.3 Respuesta inmunitaria	7
1.2.4 Ambiente	7
1.3 CLÍNICA	8
1.3.1 Clínica intestinal.....	8
1.3.2 Clínica extraintestinal.....	8
1.4 DIAGNÓSTICO	13
1.5 TRATAMIENTO	14
1.6 OBJETIVOS	16
2. MÉTODOS	17
2.1 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
2.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
2.3 RECOPIACIÓN DE DATOS	18
2.4 DEFINICIONES	18
2.5 SÍNTESIS DE INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
2.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD	18
3. RESULTADOS	19
3.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	19
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	20
3.3 GUÍAS ECCO PARA EL MANEJO DE LAS MEI	20
3.4 USO DE BIOLÓGICOS PARA LAS MEI	21
3.5 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS	24
3.6 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES	27
3.7 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS	31
3.8 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HEPATICO-BILIARES Y PANCREÁTICAS	34
3.9 TRATAMIENTO DE LA ANEMIA	36
3.10 TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS	40
4. DISCUSIÓN	41
5. CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46

RESUMEN

Objetivo: Una proporción considerable de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal experimenta manifestaciones extraintestinales, que pueden involucrar diversos órganos. Estas manifestaciones pueden preceder, coincidir o seguir a la actividad intestinal de la enfermedad y abarcan desde afectaciones dermatológicas y articulares hasta complicaciones oculares, hepáticas y renales. El objetivo de este trabajo ha sido recoger la evidencia científica hasta la fecha sobre el tratamiento de las principales manifestaciones extraintestinales de esta enfermedad.

Material y Métodos: Se ha realizado una Revisión Sistemática de todos los estudios publicados hasta la fecha en la base de datos *PubMed* en la que se ha evaluado el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Fueron incluidos todos los estudios realizados en humanos, mayores de 18 años y de cualquier sexo, excluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de opinión y revisiones bibliográficas, así como todos los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados: Al finalizar la búsqueda y realizar el cribado, de los 1591 artículos identificados fueron incluidos un total de 31. Se dividieron las manifestaciones extraintestinales por aparatos y sistemas. La gran mayoría de los trabajos escogidos recogían el uso de los principales fármacos de la EII como terapia de las manifestaciones extraintestinales. Los corticoides (4/31 estudios), la sulfasalazina (2/31 estudios), el metotrexato (3/31 estudios) y los anti TNF α (9/31 estudios) son los fármacos más utilizados en el manejo de las complicaciones estudiadas. Concretamente los anti TNF α fueron estudiados en casi todas las MEI mostrando porcentajes de respuesta entre el 70-90% en las dermatológicas y articulares. En otras MEI, la respuesta es más variable.

Conclusión: A pesar de la heterogeneidad de las diferentes MEI, disponemos de un gran arsenal terapéutico que permite una mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, manifestación extraintestinal, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artritis periférica, espondiloartropatía axial, uveítis, epiescleritis, escleritis, colangitis esclerosante primaria, anemia.

RESUMO

Obxectivo: Unha proporción considerable de pacientes con enfermidade inflamatoria intestinal experimentan manifestacións extraintestinais, que poden afectar a varios órganos. Estas manifestacións poden preceder, coincidir ou seguir a actividade intestinal da enfermidade e van dende a afectación dermatolóxica e articular ata complicacións oculares, hepáticas e renais. O obxectivo deste traballo foi recoller a evidencia científica ata a data sobre o tratamento das principais manifestacións extraintestinais desta enfermidade.

Materiais y Métodos: Realizouse unha Revisión Sistemática de todos os estudos publicados ata o momento na base de datos *PubMed* nos que se avaliou o tratamento das manifestacións extraintestinais en doentes con enfermidade inflamatoria intestinal. Incluíronse todos os estudos realizados en humanos, maiores de 18 anos e de calquera sexo, excluindo as revisións sistemáticas, metaanálise, artigos de opinión e revisións bibliográficas, así como todos os estudos que non cumpriron os criterios de inclusión.

Resultados: Ao final da busca e cribado, incluíronse un total de 31 dos 1591 artigos identificados. As manifestacións extraintestinais foron divididas por aparellos e sistemas. A gran maioría dos traballos seleccionados incluíron o uso dos principais fármacos da EII como terapia para as manifestacións extraintestinais. Os corticoides (4/31 estudos), a sulfasalazina (2/31 estudos), o metotrexato (3/31 estudos) e os anti-TNF α (9/31 estudos) son os fármacos máis utilizados no manexo das complicacións estudadas. En concreto, os anti-TNF α foron estudados en case todas as MEI, mostrando porcentaxes de resposta entre o 70-90% nas dermatolóxicas e articulares. Noutras MEI, a resposta é máis variable.

Conclusión: A pesar da heteroxeneidade das diferentes MEI, dispoñemos dun gran arsenal terapéutico que permite una melloría da sintomatoloxía e da calidade de vida nos doentes con enfermidade inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Enfermidade inflamatoria intestinal, Enfermidade de Crohn, Colitis ulcerosa, manifestación extraintestinal, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artrite periférica, espondiloartropatía axial, uveítis, epiescleritis, escleritis, colanxitis esclerosante primaria, anemia.

ABSTRACT

Objective: A considerable proportion of patients with inflammatory bowel disease experience extraintestinal manifestations which can involve various organs. These manifestations may precede, coincide with, or follow the intestinal activity of the disease and range from dermatological and joint involvement to ocular, hepatic, and renal complications. The objective of this work has been to gather the scientific evidence to date on the treatment of the main extraintestinal manifestations of this disease.

Methods: A Systematic Review has been conducted of all studies published to date in the *PubMed* database that have evaluated the treatment of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. All studies conducted in humans over 18 years of age and of any gender were included, excluding systematic reviews, meta-analyses, opinion articles, and literature reviews, as well as all studies that did not meet the inclusion criteria.

Results: At the conclusion of the search and screening process, a total of 31 articles out of the 1591 identified were included. The extraintestinal manifestations were divided by systems and organs. The vast majority of the selected studies reported the use of the main IBD drugs as therapy for extraintestinal manifestations. Corticosteroids (4/31 studies), sulfasalazine (2/31 studies), methotrexate (3/31 studies), and anti-TNF α agents (9/31 studies) are the most commonly used drugs in the management of the complications studied. Specifically, anti-TNF α agents were studied in almost all EIMs, showing response rates between 70-90% for dermatological and joint manifestations. For other EIMs, the response is more variable.

Conclusions: Despite the heterogeneity of the different EIMs, we have a vast therapeutic arsenal that allows for an improvement in symptoms and quality of life in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, extraintestinal manifestation, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, peripheral arthritis, axial spondyloarthritis, uveitis, episcleritis, scleritis, primary sclerosing cholangitis, anemia.

1. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) son enfermedades de carácter crónico y recurrente que cursan con inflamación del aparato digestivo, pudiendo afectar en muchos casos a otros órganos y partes del cuerpo, con lo que son consideradas enfermedades sistémicas. La prevalencia e incidencia de estas ha aumentado notablemente en los últimos años a nivel mundial, afectando principalmente a pacientes jóvenes y asociándose con una disminución en la calidad de vida, impacto en la capacidad laboral y en la vida social. Las dos principales representantes de las EII son la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia y presencia de la EII son más altas en países occidentales. Los países con mayor incidencia de CU son los europeos (0.6 a 24.3 por cada 100,000 habitantes), seguidos de Estados Unidos (0 a 19.2 por cada 100,000 habitantes). Para EC, la incidencia máxima es en EE. UU. (0 a 20.2 por 100.000 habitantes), seguido de Europa (fluctúa de 0.3 a 12.7 por 100.000 habitantes). (1)

En términos de prevalencia, se estima que la CU se encuentra entre 4.9 y 505 por cada 100,000 habitantes en Europa y 37.5 y 248.6 en Estados Unidos. Para la EC, las cifras oscilan entre 0.6 y 322 en Europa y 16.7 y 318.5 en Estados Unidos. (1)

En naciones que han adoptado el estilo de vida occidental, como China, Corea del Sur, India, Líbano, Irán y países de Latinoamérica, la EII está emergiendo, resaltando la influencia de los factores ambientales en su desarrollo, mayor capacidad de diagnóstico y descenso de la mortalidad (2). Japón ha experimentado un rápido aumento en la prevalencia de EC, mientras que Corea del Sur ha visto un aumento significativo en la prevalencia de CU. La migración a sociedades occidentales afecta la incidencia y prevalencia de la EII. El retorno de individuos a sus países de origen después de vivir en sociedades occidentales también aumenta el riesgo de desarrollar EII (1).

En España la incidencia es de 16.2 casos por 100.000 personas/año; siendo mayor la incidencia de EC en el centro de España mientras que la de la CU es mayor en el norte (3).

La incidencia máxima de CU y EC se observa entre la segunda y cuarta década de la vida, con un aumento leve en la séptima y novena décadas. El diagnóstico de EII no parece ser específico para un género, con proporciones variables entre varones y mujeres. Las áreas urbanas y las clases socioeconómicas elevadas tienen una mayor prevalencia de EII que las áreas rurales y las clases socioeconómicas bajas (1,2).

1.2 PATOGENIA

Actualmente, la EII se considera una enfermedad idiopática y de etiopatogenia desconocida. Sin embargo, se conocen determinados factores que pueden estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad como son la predisposición genética, la microbiota intestinal, determinados factores ambientales, o el sistema inmune.

La hipótesis más ampliamente aceptada señala que la interacción de la microbiota, las células epiteliales del aparato digestivo y el sistema inmune funcionan en conjunto como un "supraorganismo" integrado que se afecta por factores ambientales específicos (p. ej., tabaquismo, antibióticos, enteropatógenos) y factores genéticos que, en hospedadores

susceptibles, alteran la homeostasis de manera interactiva y acumulada, lo cual culmina en un estado crónico de pérdida de la regulación de la inflamación; esto es, la EII (1).

1.2.1 Genética

La evidencia ha demostrado una prevalencia aumentada en la base genética de individuos caucásicos. La EII tiende a tener un componente familiar en 5 a 10% de los pacientes, con inicio temprano en algunos casos. La enfermedad muestra concordancia del sitio anatómico y el tipo clínico dentro de generaciones familiares. Si una persona tiene EII, el riesgo de que un pariente de primer grado desarrolle la enfermedad es cercano al 10%. En gemelos monocigotos, hay concordancia del 38 al 58% para EC y del 6 al 18% para CU. A pesar de ello, el hecho de tener algún familiar afecto no permite predecir ningún rasgo fenotípico ni el grado de actividad de la enfermedad más allá del tipo de EII (4).

Análisis como el *Genome-wide association studies* (GWAS) y otros tipos de estudios de secuenciación han conseguido identificar más de 240 locus de la EII, de los cuales aproximadamente 30 se comparten entre la CU y la EC. Varias anomalías genéticas se asociaron con alteraciones en la función de barrera de la mucosa, con deficiente inmunorregulación o depuración bacteriana, observándose hiperreactividad de linfocitos T. En resumen, se ven alteradas diferentes vías de regulación de la homeostasis intestinal. (5,6).

Tiene especial importancia el gen NOD2, que desempeña un papel importante en el reconocimiento de péptidos de la pared bacteriana, y que se puede encontrar mutado en mayor proporción en personas que acaban desarrollando la EC (6). No se ha observado correlación de este gen con la CU.

Además, muchos de los factores de riesgo genéticos identificados también se han vinculado con riesgo para otras afecciones inmunitarias, lo cual sugiere una vía inmunogénica relacionada en la patogenia de múltiples trastornos y ello explica respuestas comunes a tipos similares de tratamientos biológicos y tal vez por la aparición simultánea de estos trastornos. Las enfermedades y los factores de riesgo genéticos que se comparten con EII incluyen artritis reumatoide (TNFAIP3), psoriasis (IL23R, IL12B), espondilitis anquilosante (IL23R), diabetes mellitus tipo 1 (IL10, PTPN2), asma (ORMDL3) y lupus eritematoso sistémico (TNFAIP3, IL10), entre otros (1).

Adicionalmente, factores ambientales parecen desencadenar modificaciones epigenéticas que probablemente contribuyan a la herencia.

1.2.2 Microbiota comensal

La microbiota intestinal es un pilar fundamental en el desarrollo de la EII. Cada persona tiene una combinación diferente de especies de bacterias además de otras formas de vida como virus, protistas o arqueobacterias (1). La disbiosis provoca una respuesta exagerada por parte del huésped y esa inflamación predispone a la proliferación de especies invasoras que perpetúan el daño.

Al estudiar el microbioma se demostró que existen diferencias en la composición de la flora intestinal entre los individuos afectados y sanos, tales como una disminución de *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Ruminococcaceae* y *Bifidobacterium*, y un aumento en la presencia de *Escherichia coli* y *Fusobacterium* (7).

1.2.3 Respuesta inmunitaria

El intestino está continuamente expuesto a alimentos, bacterias aerobias, anaerobias y otro tipo de patógenos además de la propia microbiota comensal. Debe existir un equilibrio entre la defensa a lo extraño y la tolerancia a la propia flora, que se consigue mediante una respuesta inflamatoria mediada por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT).

La primera línea de defensa es la respuesta inmunitaria innata compuesta por las barreras físicas, químicas y biológicas. La alteración de estas barreras, fallos en los receptores que reconocen microorganismos, así como la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias como IL-13, INF- γ o TNF- α promueven un estado de inflamación excesiva de la pared además de permitir el paso de agentes patógenos.

Toda esta cascada inflamatoria desencadenada principalmente por el acúmulo de citoquinas activa a los linfocitos T. Las personas con EII tienen altos niveles de TH17 y bajos de T reguladores. Los linfocitos TH17 provocan daños en la pared intestinal, participan en el reclutamiento de neutrófilos y aumentan la tormenta de citoquinas proinflamatorias (7,8).

1.2.4 Ambiente

Los estudios epidemiológicos han identificado diversos factores ambientales que se relacionan con el riesgo de EII. El tabaquismo es un factor de riesgo, pero sus efectos son diferentes en la EC y la CU. Está demostrado que fumar es perjudicial para la EC y se asocia con otros factores como la edad de diagnóstico, la localización de la enfermedad, el patrón evolutivo, la gravedad, mayor necesidad de cirugía y la aparición de complicaciones. Por el contrario, el humo del tabaco confiere un efecto protector para la CU y se asocia con un curso de enfermedad más leve. (9)

Se han estudiado diferentes interacciones entre alteraciones genéticas y el hábito de fumar, como por ejemplo los genes *NOD2* o *ATG16L1*. El tabaquismo materno durante el embarazo y primeros años de vida es perjudicial para la salud del recién nacido, y en diversos estudios se ha demostrado que hay mayor riesgo de desarrollo de EII en aquellos niños que estuvieron expuestos al tabaco. (9,10)

La prevalencia EC entre los no fumadores está aumentando en Occidente (27% en el Reino Unido y 11% en Suecia en las últimas 2 décadas) a medida que disminuyen las tasas de tabaquismo; sin embargo, este patrón no se observa a nivel global (China ha experimentado una disminución del 19% en no fumadores), y el tabaquismo sigue siendo un factor de riesgo para la EC en las naciones de reciente industrialización y en desarrollo. El riesgo de desarrollar CU es mayor en exfumadores. (9)

Una dieta poco equilibrada y rica en proteínas animales, azúcares, endulzantes, aceites, pescado, mariscos y grasas dietéticas, especialmente ácidos grasos ω -6 y bajos en ácidos grasos ω -3, se han asociado con un mayor riesgo de EII. Sin embargo, diversos estudios en este campo muestran resultados controvertidos siendo difícil el estudio de esta relación (1,5,6).

La apendicectomía con apendicitis confirmada en personas en las que no se haya desarrollado aún la EII tiene un efecto protector para el desarrollo de CU, siendo menos evidente en el desarrollo de EC.

Otros posibles factores de riesgo son el consumo de anticonceptivos orales (se relaciona principalmente con el riesgo de EC), la administración de antibióticos durante el primer año de vida, el estrés, diferentes condiciones higiénicas o evitar la lactancia materna (que actuaría de efecto protector) (1,5,6).

1.3 CLÍNICA

1.3.1 Clínica intestinal

La EII se caracteriza por una afectación inflamatoria de la pared del aparato digestivo que cursa en brotes separados por períodos de remisión clínica. La afectación en la CU suele iniciarse en el recto y puede llegar hasta el ciego; la lesión se limita a la mucosa y es continua en todo el colon. Se caracteriza por clínica deposicional al inicio, predominando diarreas, sangre o moco con las deposiciones, urgencia defecatoria o incontinencia. Puede haber dolor abdominal. Los casos más graves presentan fiebre, síndrome general y pérdida de peso (1).

La EC no se limita tan solo al colon, pudiendo provocar lesiones en todo el tubo digestivo, siendo la afectación del íleon y ciego la más frecuente. Además, las lesiones son discontinuas y pueden afectar a todas las capas de la pared. Esta enfermedad tiene más tendencia a la estenosis, formación de abscesos y fístulas. Entre los síntomas más comunes están el dolor en fosa ilíaca derecha, fiebre, mal estado general y anorexia. Algunos pacientes presentarán clínica perianal con formación de abscesos, dolor, tumefacción e incontinencia (1).

1.3.2 Clínica extraintestinal

MANIFESTACIÓN	RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
Eritema nodoso	Fuerte	Buena
Artritis periférica tipo I	Fuerte	Buena
Pioderma gangrenoso	Intermedia	Regular
Artritis periférica tipo II	Intermedia	Regular
Uveítis	Intermedia	Regular
Sacroileítis/Espondilitis	Débil	Mala
Colangitis esclerosante	Débil	Mala

Tabla 1 Relación entre la actividad de la EII y sus principales MEI. Similar a la tabla de Vavricka Et al (2015) (11)

La EII es una enfermedad sistémica que puede afectar a muchos órganos más allá del aparato digestivo. Hasta un 50% de los pacientes presentará al menos un evento extraintestinal, lo que afectará a su calidad de vida e incluso al pronóstico. La presencia de alguna de estas manifestaciones hará que el paciente sea más susceptible de padecer otras. (1,12)

Estas manifestaciones se pueden clasificar como clásicas (a raíz de la inflamación que afecta a otros órganos), asociadas (debido a mecanismos inmunológicos compartidos), complicaciones (producto de la propia enfermedad y su alteración, como los estados malabsortivos) o provocadas por el tratamiento. Es importante destacar que no todas las manifestaciones aparecen en los períodos de mayor actividad de la EII, algunas pueden preceder al diagnóstico y su manejo terapéutico puede estar ligado al de la propia enfermedad de base. (tabla 1) (12,13).

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DERMATOLÓGICAS

La piel es uno de los órganos más comúnmente afectados, siendo un lugar de asiento de múltiples manifestaciones. En torno a un 15-20% de los pacientes llegan a desarrollar alguna lesión cutánea. Hay diferentes etiologías: lesiones reactivas (comparten vías inflamatorias), específicas (lesiones histológicamente similares a las intestinales), asociadas (mediadas por inflamación o autoinmunidad sin identificar una vía común a la EII) o complicaciones de la enfermedad o su tratamiento (13,14).

El **eritema nodoso** (*imagen 1*) puede presentarse en hasta un 15%, siendo más frecuente en mujeres y en la EC, según afirman ciertos estudios. Está relacionado con la actividad de la EII y también con la aparición de otras manifestaciones como la ocular, la articular o el pioderma gangrenoso (11). La lesión se caracteriza por una induración rojo-violácea de 1-5 cm que suele aparecer en MMII (es rara su aparición en tronco o cara) (*imagen 3*) y al curar no suele dejar cicatriz (15).



Imagen 1 Eritema nodoso en EII

El **pioderma gangrenoso** (*imagen 2*) es una lesión más rara (0,4%-2%), pero también provoca más morbilidad. Es más frecuente en mujeres, en CU y personas de raza negra. Tiende a estar precedido por un trauma en la zona, presentando fenómeno de patergia. Aunque la actividad de la EII sea un factor determinante en la aparición de esta lesión, es más impredecible que el eritema nodoso. La forma clínica habitual es la de una placa o nódulo eritematoso que acaba evolucionando a una úlcera con material purulento y bordes violáceos que puede dejar cicatriz al curar. El lugar de presentación más habitual también son los MMII, aunque pueden aparecer en otras localizaciones (*imagen 4*) (11). Un estudio de 20 casos demostró la posibilidad de aparición del pioderma gangrenoso de localización periostomal, siendo esta una ubicación poco común del mismo (16,15).



Imagen 2 Pioderma gangrenoso

Otra manifestación cutánea es el **Síndrome de Sweet** o dermatosis neutrofílica febril aguda, que se caracteriza por un exantema máculo-papuloso en miembros, tronco o cara. A nivel anatomopatológico se distingue un infiltrado polimorfonuclear junto con

leucocitosis periférica en la analítica. Su aparición puede coincidir con los brotes de EII, preceder al diagnóstico e incluso estar relacionado con el uso de azatioprina (11).

Otras manifestaciones pueden ser las infecciones cutáneas, la psoriasis, el cáncer no-melanoma o el Crohn metastásico (caracterizado por los mismos granulomas de la EC que aparecen en el área genital y la piel) (13,15).

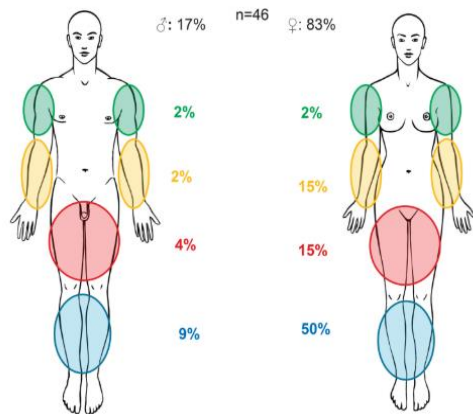


Imagen 3 Localización de eritema nodoso en EII. Sacada del estudio Vavricka et al (11)

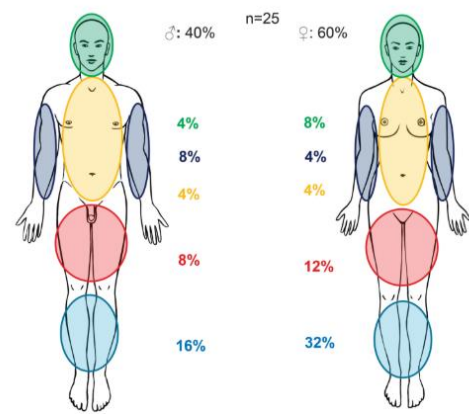


Imagen 4 Localización de pioderma gangrenoso en EII. Sacada del estudio Vavricka et al (11)

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES ARTICULARES

La clínica articular es una gran protagonista de esta enfermedad, pudiendo ocurrir incluso antes del diagnóstico de la EII, esto se debe a las vías compartidas de inflamación y mutaciones genéticas. A diferencia de otras formas de artritis, cuando se presenta en relación con la EII no suele presentar tanta destrucción de la articulación y suelen ser artritis seronegativas (13,11)

La **artralgia/artritis periférica** se ha clasificado en 2 entidades: **Tipo I** (pauciarticular) que afecta menos de 5 articulaciones grandes y a menudo es agudo, asimétrico y migratorio. La rodilla tiende a estar afectada en muchos de los casos. Aproximadamente, entre un 20-40% de todos los pacientes tienen más de 1 episodio de artralgia/artritis. El tipo I suele estar relacionado con la actividad de la EII. El **tipo II** (poliarticular) es una artritis simétrica que involucra 5 o más articulaciones pequeñas. No está relacionado con la actividad de la enfermedad intestinal y puede preceder al diagnóstico de la EII. La articulación metacarpofalángica es la más comúnmente involucrada. La artritis de tipo II está asociada con un mayor riesgo de uveítis, pero no de eritema nodoso (13,11,17). Sin embargo, existen pacientes que son difíciles de incluir en alguno de los dos grupos, presentando características de uno u otro y por eso a veces se les clasifica genéricamente como artritis periférica sin especificar el subtipo.

La **espondiloartritis axial** se presenta en torno a un 2%-5% de los pacientes con EII, siendo más frecuente en varones. Normalmente, su actividad es independiente de la actividad intestinal. Distinguimos dos formas de presentación: la sacroileítis (HLA-B27 negativo en muchos de los casos) y la espondilitis anquilosante (HLA-B27 positivo en hasta un 75%). Tiene una presentación de dolor lumbar bajo en pacientes jóvenes y con rigidez matutina. En la exploración destaca una flexión de la columna limitada y una disminución de la expansión torácica. El desarrollo de esta patología es progresivo y tiende a provocar daño permanente en el esqueleto (13,11,17).

Estos pacientes desarrollan osteopenia y osteoporosis con mucha mayor frecuencia (hasta un 32% más) que la población general, con el riesgo que eso implica de fracturas, especialmente vertebrales (12,13)

ARTRITIS TIPO I	ARTRITIS TIPO II
Menos de 5 articulaciones	Más de 5 articulaciones
Grandes articulaciones	Pequeñas articulaciones
Asimétrica	Simétrica
Afecta generalmente a MMII	Afecta generalmente a MMSS
Relacionada con la actividad de la EII	NO guarda tanta relación (curso independiente)
Respuesta al tratamiento de la EII	Tratamiento propio
Síntomas agudos y autolimitados	Curso más incapacitante

Tabla 2 Características diferenciales entre artropatías tipo I y II de la EII según Vavrika S. R. et al (2015) (11)

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES OFTALMOLÓGICAS

El ojo es el tercer órgano más afectado. Hasta un 5% de los pacientes con EII acaban presentando afectación ocular, y ocurre con mayor frecuencia si ya han presentado otras MEI (18). Es más frecuente en el EC que en la CU y más común en pacientes mayores de 40 años (12,13,11).

La **epiescleritis** se caracteriza por hiperemia, quemazón e irritación de la conjuntiva y la esclera que coincide con la actividad de la EII. La **escleritis** afecta a capas más profundas del ojo, pudiendo provocar dolor y disminución de la agudeza visual, lo que requiere un tratamiento más intensivo y remisión urgente a oftalmología (12,11).



Imagen 5 Uveítis en paciente con EII

La forma más grave de afectación ocular es la **uveítis anterior** (imagen 5). Es menos frecuente que la epiescleritis, pero requiere un manejo más agresivo y valoración urgente por oftalmología para evitar la pérdida de la visión. Se presenta como un cuadro de dolor

ocular, visión borrosa, fotofobia y cefalea. Puede ser bilateral (11). Las formas intermedias y posteriores de la uveítis son más raras (12).

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES HEPÁTICO-BILIARES Y PANCREÁTICAS

Los pacientes adultos con EII tienen un riesgo estimado del 5% de desarrollar una enfermedad hepática relacionada con el sistema inmunológico, que incluye la **colangitis esclerosante primaria** (CEP), la hepatitis autoinmune, o ambas, con una incidencia más común en niños. La enfermedad del hígado graso no alcohólico también es una causa muy común de disfunción hepática en estos pacientes. A mayores, muchos de los tratamientos usados en esta patología pueden afectar al hígado (13,17).

La CEP es una de las afectaciones más relevantes de este grupo por su morbimortalidad. Su riesgo es mucho mayor en pacientes con EII, especialmente aquellos con CU. El riesgo se ve incrementado en varones, con pancolitis, no fumadores y apendicectomizados. Sin embargo, se ha estudiado que aquellos pacientes que presentan CEP junto con EII tienen menos probabilidad de presentar descompensaciones de esta última. De todas maneras, la propia CEP puede acabar desarrollando colangitis aguda, cirrosis, hipertensión portal o incluso cáncer (12,11).

La afectación pancreática es relativamente más frecuente en estos pacientes, como por ejemplo la pancreatitis autoinmune, cuya prevalencia es 3 veces mayor que en la población general (siendo más común en la EC que en la CU) (13,17).

ANEMIA

Una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes es la anemia. Un metaanálisis reveló una prevalencia general del 27% en pacientes con EC y del 21% en CU, siendo la prevalencia en niños del 90% al momento del diagnóstico (13). Estos porcentajes varían dependiendo del estudio, ya que incluyen pacientes con diferentes características clínicas, solo hospitalizados, población general, etc. Esto provoca que se pueda considerar la MEI más frecuente. (19)

La causa más frecuente de anemia es el déficit de hierro que puede estar provocado por restricciones dietéticas, malabsorción, inflamación o sangrados activos. La consecuencia es un impacto dramático en la calidad de vida de los pacientes, por eso es importante un diagnóstico y tratamiento precoz que permitan reducir rápidamente las visitas al hospital, mejorar la calidad de vida, reducir la pérdida de trabajo y, en última instancia, disminuir los costos de atención médica (20).

Sin embargo, en la EII hay que pensar en un posible origen multifactorial de la misma, añadiendo al déficit de hierro una anemia del trastorno crónico (segunda causa más frecuente). La afectación del intestino delgado en la EC puede provocar un déficit de vitamina B12 o ácido fólico que contribuiría a la anemia, siendo esto especialmente común en los pacientes con EC que han sido sometidos a una resección. El uso de ciertos fármacos como la sulfasalacina o las tiopurinas pueden provocar anemia de por sí, sin ser considerado en estos casos una MEI sino un efecto adverso del fármaco. (19)

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Los eventos tromboticos son mucho más frecuentes (más del doble) en pacientes con EII en comparación con la población general, con una prevalencia similar tanto en la CU como en la EC. Las formas más comunes son el tromboembolismo venoso profundo

(TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Esto se debe principalmente a la enfermedad activa (la incidencia relativa de estos eventos es 4 veces mayor durante los brotes de EII), cirugías y hospitalizaciones (12,13).

Otros factores que pueden influir son la inmovilización, catéteres venosos centrales, fármacos (como los anticonceptivos orales) y el tabaco (12).

El estudio de Bernstein et al (2021) recopiló de una base de datos los eventos tromboembólicos en pacientes con EII entre los años 1984-2018 y los comparó con pacientes de las mismas características sin EII. Se observó que la incidencia de eventos tromboembólicos en la cohorte de EII fue del 7.6%, lo cual fue significativamente mayor que en los controles sin EII (3.3%, $P < 0.0001$). La tasa de incidencia general estandarizada por edad fue de 433 por cada 100,000 en EII y 184 por cada 100,000 en los controles. La incidencia fue mayor en la EC (8.4%) que en la CU (6.9%, $P = 0.0028$) (21).

OTRAS

Las manifestaciones extraintestinales pueden llegar al sistema nervioso, como la esclerosis múltiple (susceptibilidad genética compartida), ACV (el riesgo trombótico está aumentado), cefaleas o polineuropatías periféricas (debidas al déficit de micronutrientes o al tratamiento de la enfermedad).

Dentro de los eventos cardiovasculares podemos encontrar un pequeño aumento de riesgo en IAM, isquemia mesentérica, fibrilación auricular e insuficiencia miocárdica. Sin embargo, no se vio aumentada la mortalidad por estos eventos. Este riesgo es mayor en pacientes con EC, mujeres y jóvenes (13).

Por último, la EII puede afectar al sistema endocrino provocando insuficiencia suprarrenal inducida por corticoides (13).

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta entidad clínica se realiza mediante la suma de la anamnesis, exploración física, datos de laboratorio, datos endoscópicos e histológicos. El estudio de esta enfermedad requiere de una buena entrevista clínica al inicio para identificar los síntomas, su inicio, tiempo de evolución y antecedentes personales o familiares. Tendrá que acompañarse de una minuciosa exploración física para identificar posibles lesiones o manifestaciones asociadas (22).

El estudio analítico evidenciará un estado de inflamación de evolución variable con leucocitosis, incremento de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), trombocitosis, aumento de la calprotectina fecal (que indica inflamación histológica y tiene muy buena correlación con la actividad histológica) y lactoferrina fecal (indica inflamación); anemia e incluso ferropenia. Es importante destacar que los marcadores podrían no estar alterados si la actividad de la enfermedad es leve (22)

Los estudios de imagen mediante TC, ecografía o RM pueden aportar datos de lesiones asociadas como estenosis, pseudopólipos o megacolon tóxico. Estas pruebas, ayudan a identificar otras complicaciones abdominales e intestinales como abscesos, fístulas o adenopatías.

La endoscopia es uno de los pilares fundamentales del diagnóstico y permite identificar los diferentes patrones de lesiones. La CU se caracteriza por úlceras superficiales, con

moco y sangre y se utiliza la clasificación de Mayo para establecer el tipo de presentación endoscópica (23). Según la extensión de las lesiones, encontramos 3 tipos de CU al diagnóstico: proctitis (compromiso limitado al recto), colitis izquierda (desde el ano hasta el ángulo esplénico) y colitis extensa (llegando más allá del ángulo esplénico). La EC presenta una afectación parcheada, intercalando segmentos sanos con los afectados. Sus lesiones son variables, pudiendo encontrar desde aftas hasta fisuras longitudinales. Es frecuente que la mucosa tenga un aspecto de empedrado, especialmente en íleon. El estudio endoscópico de ambas entidades se completará con la toma de biopsias de los segmentos afectados, así como algunos de los sanos (22).

1.5 TRATAMIENTO

La base del tratamiento es la supresión de la respuesta inflamatoria y la cicatrización de las lesiones intestinales. El manejo de cada paciente será distinto según las características clínicas de cada uno (localización de las lesiones, gravedad y tratamientos previos).

Una de las piezas fundamentales es la sulfasalazina (SSZ) y otros medicamentos del tipo de 5-ASA (ácido 5-acetilsalicílico), como la mesalazina. Son de especial utilidad en el tratamiento de la CU leve o moderada, ayudando a inducir y mantener la remisión de la CU. Tienen un rol menor en la EC y su efectividad para mantener la remisión en esta enfermedad es incierta. Inicialmente, la SSZ se desarrolló para que, al descomponerse, liberara una fracción sulfapiridínica con propiedades antibacterianas y otra 5-ASA con propiedades antiinflamatorias, llegando a los tejidos conjuntivos de las articulaciones y la mucosa intestinal. Su estructura molecular facilita su distribución en el colon, permitiendo que la molécula intacta pase a través del intestino delgado con absorción parcial y sea degradada en el colon por azorreductasas bacterianas. Sin embargo, sus numerosos efectos secundarios limitan su uso: cefalea, náusea, alopecia y dolor abdominal están entre los más frecuentes. Otros efectos secundarios poco comunes incluyen daño renal, hematuria, pancreatitis y empeoramiento paradójico de la colitis. Entre el 50% y el 75% de los pacientes con CU leve a moderada mejoran con dosis de 5-ASA equivalentes a 2 g/día de mesalazina; la respuesta a la dosis continúa hasta al menos 4.8 g/día. En general, estos medicamentos actúan en dos a cuatro semanas. Estos compuestos se pueden utilizar de forma tópica en formas de afectación exclusiva rectal u oral para formas más extensas (1,24)

Los corticoides son útiles en el brote agudo moderado-grave de EII (tanto CU como EC) para controlar la sintomatología y reducir la inflamación. También se usan en aquellos cuadros leve-moderados que no han sido controlados con mesalazina (24). La mayoría de los pacientes con CU o EC moderada a grave se beneficia del uso de corticoides orales o IV. Las opciones más usadas son: la prednisona (dosis de 40 a 60 mg/día), la hidrocortisona (300 mg/día IV), la metilprednisolona (40 mg/día IV) y la budesónida, que tiene la particularidad de que se libera completamente en el colon y tiene mínimos efectos secundarios. Se administra en dosis de 9 mg/día durante ocho semanas sin necesidad de reducción gradual. También existen los corticoides tópicos, que son útiles para las formas distales y pueden complementar el tratamiento en pacientes con afectación rectal. Las enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque no se ha demostrado su eficacia para el mantenimiento. Uno de los efectos secundarios descritos de esta dispensación es que estos glucocorticoides pueden ser absorbidos por el recto y causar supresión suprarrenal si se usan a largo plazo. Los glucocorticoides no son eficaces para el mantenimiento de la EII. Una vez lograda la remisión clínica, se deben retirar gradualmente según la actividad clínica. A pesar de su efectividad, son fármacos con multitud de efectos secundarios: retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución

de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis, osteoporosis, miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayoría de estos efectos, además de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento (1,24).

La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de purina usados en el tratamiento de la EII. La azatioprina se absorbe y se convierte en 6-MP, la cual se metaboliza aún más para producir un compuesto activo, el ácido tioinosínico, que inhibe la síntesis de ribonucleótidos purínicos y la proliferación celular. Ambos fármacos suprimen la respuesta inmune. Su efectividad puede observarse a partir de las tres a cuatro semanas, aunque en algunos casos pueden requerirse de cuatro a seis meses. El cumplimiento del tratamiento puede monitorearse mediante la medición de los niveles de 6-tioguanina y 6-metil-mercaptopurina, metabolitos de la 6-MP. Estos dos fármacos se han utilizado con éxito en muchos pacientes que dependían del uso prolongado de corticoides. También se han empleado como tratamiento de mantenimiento, para tratar la enfermedad perianal activa y las fistulas en EC, y para la profilaxis postoperatoria de EC. Aunque la azatioprina y la 6-MP son generalmente bien toleradas, hay riesgo de pancreatitis al inicio del tratamiento, además de náuseas, fiebre, lesiones cutáneas (síndrome de Sweet) y hepatitis. La supresión de la médula ósea (especialmente la leucopenia) está relacionada con la dosis y suele aparecer de forma tardía, por lo que es necesario un monitoreo regular con hemogramas completos. Los pacientes con EII tratados con azatioprina/6-MP tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar linfoma. Este aumento del riesgo podría deberse a los fármacos, la enfermedad subyacente, o una combinación de ambos factores (1,24).

El metotrexato (MTX) inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, lo que interfiere con la síntesis de ADN. Sus propiedades antiinflamatorias adicionales pueden estar relacionadas con la disminución de la producción de IL-1. El MTX puede ser administrado por vía intramuscular o subcutánea (25 mg/semana) y es eficaz para inducir la remisión, reducir la dosis de glucocorticoides y como tratamiento de mantenimiento en la EC activa. Las posibles reacciones adversas incluyen leucopenia, fibrosis hepática o neumonitis por hipersensibilidad, por lo que es necesario realizar hemogramas completos periódicos y monitorear las enzimas hepáticas (1). La ciclosporina es un péptido lipofílico con efectos inhibidores sobre los sistemas inmunitarios celular y humoral. La ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T helper al unirse a la ciclofilina, formando un complejo que inhibe la calcineurina, una enzima fosfatasa citoplásmica esencial para la activación de los linfocitos T. Además, la ciclosporina inhibe indirectamente la función de los linfocitos B. Este medicamento comienza a actuar más rápidamente que la 6-MP y la azatioprina. La ciclosporina puede producir efectos tóxicos significativos, por lo que es necesario vigilar frecuentemente la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefalea y alteraciones electrolíticas (1). El tacrolimus es un antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras similares a las de la ciclosporina. Es mucho más potente y su absorción no depende de la integridad de la mucosa ni de la presencia de bilis. Estas propiedades permiten que el tacrolimus se absorba bien por vía oral, incluso en pacientes con afectación de la porción proximal del intestino delgado debido a la EC (1,24).

Actualmente también disponemos de una gran variedad de biológicos que se pueden utilizar en casos de no respuesta a los fármacos anteriores o como primera línea en EII moderada o grave con el objetivo de evitar el desarrollo de complicaciones. Los anti TNF α son los más usados y los que llevan más tiempo disponibles: el infliximab (IFX) (anticuerpo IgG1 quimérico), el adalimumab (ADA) (anticuerpo IgG1 humano

recombinante), certolizumab (forma pegilada de la porción Fab de un anti TNF) y el golimumab (anticuerpo IgG1 humano). Otro biológico empleado en la EII es el vedolizumab (VDZ), que es un anticuerpo monoclonal dirigido de manera específica contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, que tiene la capacidad de producir inmunodepresión selectiva del intestino. Se usa sobre todo en pacientes que tienen respuesta inadecuada o pérdida de ésta, o bien que presentan intolerancia a los anti TNF α o los inmunomoduladores. El ustekinumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano actúa frente a IL-12 e IL-23 a través de su subunidad común p40 al inhibir la interacción de estas citocinas con sus receptores en los linfocitos T y células presentadoras de antígeno. Por último, también disponemos de un inhibidor de las Janus quinasas 1, 2 y 3, el tofacitinib, que antagoniza las señales en las que intervienen las citocinas que contienen una cadena γ común, como la IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Estas citocinas son parte integral de la activación, función y proliferación de los linfocitos (1).

En situaciones específicas, como un Crohn perianal con fistulas, puede ser útil el uso de antibioterapia concomitante (metronidazol o ciprofloxacino). En casos más extremos, ya sea por falta de respuesta al tratamiento médico o por complicaciones asociadas, puede necesitarse un tratamiento quirúrgico. En la CU se puede optar por una colectomía total con anastomosis ileoanal, ileorrectal o bien ileostomía. En la EC hay mayor tendencia a la recurrencia, por lo que la cirugía se reserva como última opción y siempre con la intención de reseca lo mínimo necesario, haciendo posteriormente una anastomosis termino-terminal; estricturoplastias (en caso de estenosis) o By-pass (24).

1.6 OBJETIVOS

El tratamiento de esta patología es completo, multidisciplinar y mantenido en el tiempo para lograr una curación de la mucosa, un mayor tiempo libre de enfermedad, evitar recaídas y mantener una buena calidad de vida. Sin embargo, es una enfermedad sistémica, y el control de la sintomatología intestinal puede no ser suficiente en el manejo de estos pacientes.

Por ese motivo, el objetivo principal de este estudio será valorar las mejores opciones terapéuticas para aquellas manifestaciones extraintestinales más frecuentes.

Los objetivos secundarios serán la valoración de posibles efectos adversos derivados de los tratamientos en el manejo de las MEI.

2. MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible con el objetivo de conocer las mejores opciones terapéuticas de las manifestaciones extraintestinales de la EII. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la Guía Metodológica PRISMA (25).

2.1 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos electrónica de PubMed desde la primera fecha que consta en el registro hasta abril de 2024. Se llevó a cabo empleando los descriptores MeSH, palabras clave y términos sinónimos, todo ello combinado con operadores booleanos como OR o AND. Para mostrar los resultados se empleó la herramienta “título/resumen”. Posteriormente, se aplicaron los filtros de idioma, manteniendo aquellas publicaciones en inglés o español. Por último, se descartaron todos aquellos estudios que no tuvieran acceso a texto completo de manera gratuita. De esta forma, todos aquellos artículos que cumplían los criterios de inclusión se seleccionaron para una posterior lectura completa y análisis. También se incluyeron unos pocos estudios relacionados con el tema que fueron seleccionados manualmente.

Se empleó la siguiente estrategia de búsqueda:

(extraintestinal manifestations) AND ((therapy) OR (treatment)) AND ((inflammatory bowel disease) OR (crohns disease) OR (ulcerative colitis))

Para determinadas MEI se utilizó una estrategia de búsqueda más específica, concretando el tipo de manifestación que se quería estudiar, como en el siguiente ejemplo:

((mucocutaneous manifestations) OR (pyoderma gangrenosum) AND ((therapy) OR (treatment)) AND ((inflammatory bowel disease) OR (crohns disease) OR (ulcerative colitis)))

2.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se incluyeron aquellos estudios que proporcionaban información de calidad sobre los principales tratamientos de las determinadas MEI de la EII. También se incluyeron publicaciones que tratan posibles alternativas y comparaciones entre opciones terapéuticas. Para su correcta selección, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados tanto en inglés como español.
- Fecha de los artículos desde la primera fecha que consta en el registro de las bases de datos hasta abril de 2024.
- Tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales.
- Artículos de revistas.
- Posibilidad de obtener el texto completo de los artículos.
- Población: Pacientes con EII que presentan MEI.
- Independencia del sexo.
- Edad: Población adulta.
- Referencias que aporten conclusiones firmes sobre la respuesta de las MEI al tratamiento.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron aquellos estudios con bajo número de sujetos.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios en población pediátrica.
- Otros tipos de estudios con bajo nivel de evidencia.
- Todo estudio que no aportase información relevante a la pregunta y objetivos de esta revisión.

2.3 RECOPIACIÓN DE DATOS

De los estudios que finalmente fueron seleccionados, se recopilaron los siguientes datos: nombre de los autores, año de publicación, tipo de estudio, número de sujetos, descripción de las manifestaciones extraintestinales, tipo de tratamiento, índices de actividad de la EII y respuesta a las diferentes medidas terapéuticas. Se valoró además la presencia de efectos adversos, adherencia a los tratamientos y comorbilidades asociadas.

2.4 DEFINICIONES

Las definiciones de manifestación extraintestinal (MEI), eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artritis periférica, espondiloartropatía axial, uveítis, episcleritis, escleritis, colangitis esclerosante primaria (CEP), anemia, seguridad, remisión, curación y eventos adversos fueron tomadas tal y como las reportaron los diversos artículos y guías clínicas.

2.5 SÍNTESIS DE INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recopilados de los diferentes estudios fueron clasificados según los diferentes grados de respuesta clínica en relación con su el tipo de tratamiento utilizado para las diferentes manifestaciones, analizando la asociación entre la actividad de la EII y la curación o remisión de los eventos extraintestinales. También se utilizaron los datos de los efectos adversos.

2.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Se utilizaron dos métodos de valoración de la calidad: el primero fue la Escala Newcastle-Ottawa (NOS). Esta herramienta permite analizar estudios no aleatorizados, los de casos y controles y los de cohortes, mediante ocho ítems divididos en tres apartados que valoran la selección de los grupos a estudio, la comparabilidad de estos y la exposición o el resultado de interés. Cada una de estas tres categorías puntúa con un total de estrellas, siendo la primera con cuatro, la segunda con dos y la tercera con tres estrellas. La puntuación máxima es de nueve estrellas. A mayor puntuación, mejor valoración de la calidad metodológica del artículo (26).

Para los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la escala Jadad. Evalúa la aleatorización, el enmascaramiento (doble ciego) y la descripción de las pérdidas de seguimiento. La puntuación va de 0 a 5, siendo el 5 la mejor calidad metodológica que puede tener el ensayo clínico. Será de pobre calidad si es menor de 3 puntos (27).

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La figura 1 indica el proceso que se ha seguido en la búsqueda, identificación, cribado y posterior selección de los artículos. Tras introducir la estrategia de búsqueda comentada con anterioridad, se identificaron 1591 referencias diferentes. Posteriormente se aplicaron diferentes estrategias para reducir las opciones: se aplicaron los filtros de “ensayo clínico”, “texto libre completo”. También se eliminaron los posibles duplicados. Tras esto, el número de referencias se redujo a 89.

Había diversas referencias que no eran de interés para el trabajo actual, ya que no respondían a la pregunta de investigación, la abordaban desde un punto diferente al de esta revisión (como puede ser el diagnóstico en vez del tratamiento de las MEI) o tenían un número bajo de sujetos a estudio. Por ese motivo se hizo un nuevo cribado. También se descartaron todos aquellos estudios que no cumplían los criterios de inclusión. En total, se mantuvieron 22 referencias que se seleccionaron para una lectura completa. Como no aparecieron muchos artículos sobre determinadas MEI de interés, se realizaron más búsquedas específicas posteriores, siguiendo los mismos criterios e indicaciones que en esta primera búsqueda inicial. Con estas búsquedas adicionales, se añadieron 8 nuevos estudios. A mayores, se incorporó a esta revisión la Guía de la ECCO sobre las MEI (13). En total, se incluyeron 31 referencias.

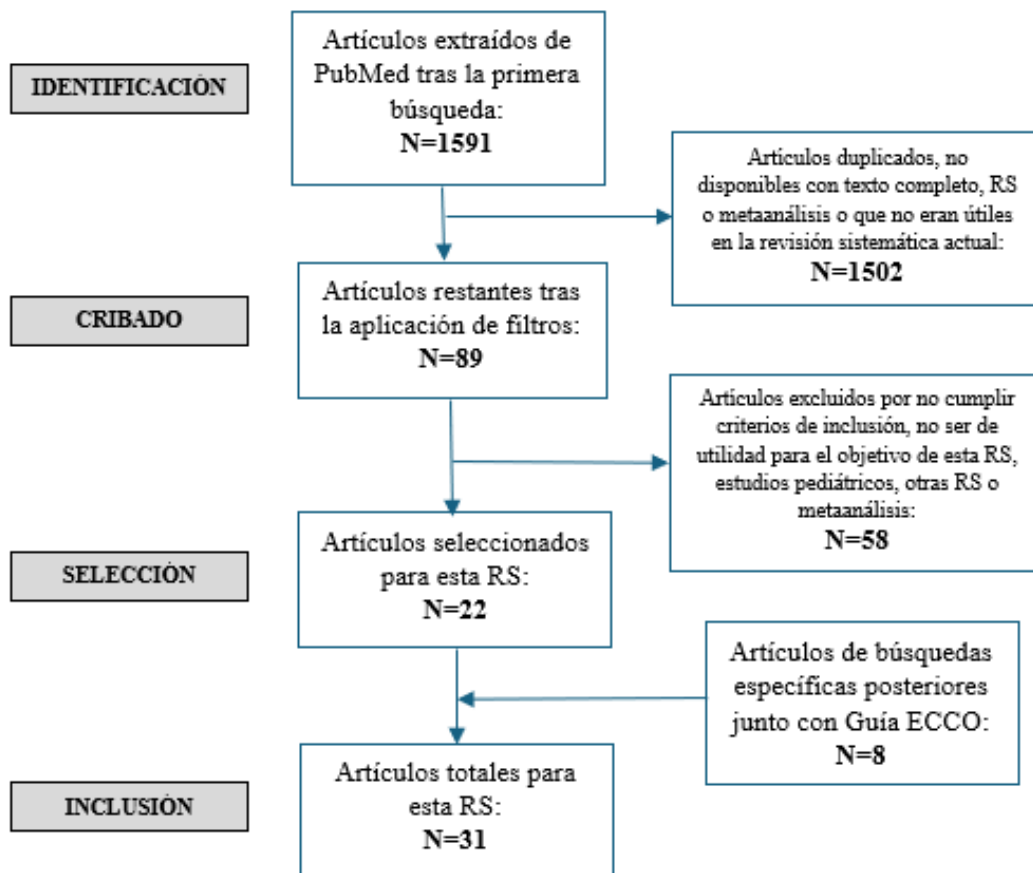


Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda. Elaboración propia según la Guía PRISMA (25).

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las referencias fueron publicadas entre los años 1990 y 2024, aunque la mayoría son posteriores a 2012. Todas ellas fueron publicadas en inglés. Un gran número de los artículos fueron publicados en Europa: 3 en España, 5 en Italia, 1 en Austria, 1 en Suiza, 4 en Reino Unido, 1 en Francia, 2 en Suecia y 4 en Alemania. También hay 2 de Canadá, 5 de EE. UU. y 2 en Israel. En relación con el diseño de estos estudios, 9 son de cohortes, 3 fueron observacionales, 1 de casos y controles, 1 serie de casos y 16 ensayos clínicos. El tamaño muestral de estos estudios varió entre 14 (Beuers et al) y 1753 pacientes (Fiorino et al).

La calidad metodológica de los estudios fue la siguiente: para aquellos estudios no aleatorizados, se usó la Escala Newcastle-Ottawa (NOS), siguiendo los apartados de selección, comparabilidad y exposición. En total, 10 de 14 artículos (71,4%), presentaron una puntuación igual o mayor a 7 estrellas y, por tanto, fueron considerados de alta calidad metodológica. Para los ensayos clínicos, se utilizó la escala de Jadad. De los 16 ensayos, 14 de ellos (87,5%) eran de 3 o más puntos, por lo que se consideran de alta calidad.

3.3 GUÍAS ECCO PARA EL MANEJO DE LAS MEI

En primer lugar, es importante señalar lo que dicen las guías de la Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) sobre las MEI en la EII. Se trata del segundo consenso basado en la evidencia de esta organización (13).

Ha sido redactado por 20 gastroenterólogos de la ECCO. Entre esos 20, se seleccionaron 2 que ocuparon la figura de coordinadores. La estrategia para definir el consenso fue la siguiente: Se dividieron los miembros de la ECCO para formar 4 grupos de trabajo con un líder en cada uno. Los temas fueron determinados por los coordinadores del proyecto y los líderes de cada grupo, y se dividieron entre los cuatro grupos. La ECCO reconoce la necesidad de un enfoque multidisciplinario al manejar las MEI en la EII. Por ese motivo se incluyeron a los siguientes expertos invitados de otras especialidades desde el inicio del proyecto: un dermatólogo, un reumatólogo, un cirujano vascular, un hepatólogo y un oftalmólogo.

Se redactaron declaraciones provisionales después de una revisión exhaustiva de la literatura y luego se refinaron después de dos rondas de votación que incluyeron la participación de representantes nacionales de los 35 países miembros de la ECCO. El nivel de evidencia se clasificó según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Las Declaraciones finales fueron revisadas por los autores y representan un consenso con acuerdo de al menos el 80% de los participantes. Se alcanzó un consenso completo (100% de acuerdo) para la mayoría de las declaraciones.

Las guías dividen el manejo de las MEI por aparatos y sistemas, de manera similar a esta revisión sistemática, describiendo cada tipo de afectación, su diagnóstico y su abordaje terapéutico. A cada recomendación le asignan un porcentaje en función del consenso. La tabla 6 resume el manejo de las principales MEI. En esta tabla también se incluye el abordaje terapéutico de las complicaciones por parte de Hernández-Tejero et al (28) a modo comparativo, ya que esta fue la otra referencia que abordaba las diferentes manifestaciones en su conjunto.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de casos y controles que siguió a 619 pacientes (327 con EC, 265 con CU y 27 con Colitis indeterminada) realizado en España. De todos los sujetos, el 16.5% tenían al menos un EIM n (CI 95% 13.5-19.5; n = 102). La prevalencia de EIM relacionados con la EII variaba según la distribución geográfica, el tipo de EII, la ubicación, la duración de la enfermedad, el manejo terapéutico y el diagnóstico temprano. En total, se observaron 126 manifestaciones extraintestinales (EIM) en 102 pacientes con EII: 50 musculoesqueléticas, 50 cutáneas, 14 oculares, ocho enfermedades tromboembólicas venosas y cuatro enfermedades hepato biliares.

En la cohorte, se encontró que la población femenina (IC del 95%: 1.11-2.34; OR=1.61, p=0.012) y la EII grave (definida como la necesidad de tratamiento inmunosupresor o anti-TNF) (p = 0.009, OR=1.65, IC del 95% 1.13-2.4 si solo la terapia inmunosupresora, o p = 0.029, OR = 2.28, IC del 95% 1.09-4.78 si en combinación con ADA) fueron factores de riesgo asociados con una mayor incidencia de MEI. Tan solo el 13% (95% CI: 5.8-19.7) de los sujetos presentaron una recurrencia de MEI, independientemente del tipo de EII. En general, la eficacia del tratamiento fue del 90% y no se encontraron diferencias significativas según el tipo de EII (94.3% de eficacia terapéutica en pacientes con EC frente a 87.3% en CU; p=0.18).

Tanto las recomendaciones de las Guías de la ECCO como las propuestas por el estudio de Hernández Tejero et al se desarrollan en los apartados posteriores con cada una de las MEI tratadas.

3.4 USO DE BIOLÓGICOS PARA LAS MEI

En muchos de los casos, las MEI muestran una buena respuesta a la terapia estándar, aunque ocasionalmente este tratamiento puede no ser suficiente, empeorando así la historia natural de la enfermedad. Además, las MEI pueden asumir un comportamiento dependiente de los esteroides que puede exponer a los pacientes a complicaciones sistémicas adicionales.

En el escenario actual de tratamientos para la EII, múltiples opciones biológicas están disponibles con niveles de eficacia altos que amplían el arsenal terapéutico. Por lo tanto, elegir qué biológico es el más apropiado para un paciente específico a veces puede ser una tarea difícil.

Se han identificado 5 referencias bibliográficas sobre el uso de estos fármacos para las MEI de la EII: Rispo et al (29), Kaufman et al (30), Barreiro de Acosta et al (31) y Narula et al (32) sobre las MEI en la EC. El último de estos estudios, Ferreti et al (33) se centra en las MEI con indiferencia de la EII de base. La tabla 7 resume las características de estos estudios.

Tanto Rispo et al (29) como Kaufman et al (30) estudiaron los efectos del infliximab (IFX) sobre las MEI de la EC. Ambos fueron estudios prospectivos con grupos pequeños de sujetos. Rispo et al estudió a 30 pacientes entre septiembre de 2002 y junio de 2004, de los cuales el 50% presentaron MEI: 6 sujetos presentaron artritis periférica, 5 sacroileitis, 5 espondilitis, 4 tenían manifestaciones dermatológicas (1 pioderma gangrenoso, 1 EC metastásica y 2 eritemas nodosos) y 3 sujetos presentaban sintomatología oftalmológica (1 epiescleritis y 2 uveitis). Estos pacientes habían sido tratados con aminosalicilatos, a los que no respondieron. Seis pacientes eran intolerantes

a la azatioprina, mientras que los otros nueve pacientes eran refractarios a un tratamiento prolongado con este inmunosupresor. En el momento de la infusión de IFX (dosis de 5 mg/Kg), siete pacientes (seis con artritis, uno con eritema nodoso) estaban en tratamiento con esteroides.

Tras el tratamiento, afirman que el IFX mostró una eficacia general a corto plazo del 100% en el tratamiento de todas las MEI. Afirman que este excelente resultado se debe probablemente al uso de una dosis más alta del biológico que, en otras situaciones clínicas como la artritis reumatoide, se administra a una dosis de 3 mg/kg. La mejoría fue muy notable en la sintomatología articular, con resolución completa de las artralgias. Esto puede deberse a que otros estudios con peores resultados en este ámbito incluyeran sujetos con sintomatología más grave o refractariedad a tratamientos previos. Las MEI dermatológicas también fueron resueltas.

En cuanto al resultado a largo plazo, se observó recurrencia de la enfermedad (ocho artritis, un pioderma gangrenoso, una CD metastásica) en 10 de 15 pacientes (66%) dentro de las 8 semanas. La proporción y el momento de las recurrencias de los EIM son similares a los descritos para la terapia de la CD luminal y fistulizante, como consecuencia directa de la farmacología del IFX. En este contexto, el uso a largo plazo de IFX y los problemas relacionados con el mantenimiento de la remisión de los EIM son cuestiones muy relevantes.

El estudio de Kaufman et al (30) presentaba unas características similares. Contaba con 23 sujetos (22 con EC y 1 con CU) que presentaban EII activa junto con al menos una MEI. Su enfermedad intestinal no había respondido al tratamiento convencional con al menos tres de los siguientes: corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, ácido 5-aminosalicílico y sulfasalazina. Por este motivo, fueron tratados con IFX. Cada paciente recibió una infusión intravenosa con una dosis de 5 mg/kg, misma dosis que en el estudio de Rispo et al.

El estudio demostró que el IFX puede mejorar la mayoría de las manifestaciones extraintestinales de los pacientes con enfermedad de Crohn activa que no responden al tratamiento convencional (el 70% respondieron). Los 4 pacientes que presentaban pioderma gangrenoso mostraron la curación completa de las lesiones con 3 dosis del fármaco. Sin embargo, Kaufman Et al no demostró que la sintomatología articular tuviera tan buena respuesta como el trabajo de Rispo et al; tan solo 7 de los 11 pacientes que tenían artralgia (63.6%) y siete de aquellos con dolor lumbar inflamatorio (63.6%) reportaron mejoría clínica en la escala visual analógica (VAS), duración de la rigidez matutina o recuento de articulaciones dolorosas. En su estudio también se incluían 3 pacientes con artritis periféricas y tan solo 1 de ellos respondió al IFX.

Otro de los anti TNF α más usados es el adalimumab (ADA). Barreiro de Acosta et al (31) demostró que es un fármaco efectivo en el tratamiento de las MEI de la EC y que dos de cada tres pacientes se benefician de la terapia. El estudio incluyó a 42 pacientes con EC y manifestaciones extraintestinales activas; 22 hombres (52%) y 20 mujeres (48%). La edad media fue de 38 años, con un rango de 20 a 56 años. La exposición al tabaco se informó en 14 pacientes (33%), mientras que 16 (38.1%) eran no fumadores y 12 (28.6%) exfumadores. La mitad de los pacientes fueron tratados previamente con IFX y 26 (62%) recibieron simultáneamente tratamiento con azatioprina.

Las MEI estudiadas fueron: artritis periférica en 31 pacientes (73.8%), 7 casos (16.7%) con espondilitis anquilosante y 2 con pioderma gangrenoso (4.8%). Los casos de sacroileitis y uveítis fueron poco frecuentes y solo se detectaron en un paciente respectivamente. A los seis meses, la EC mostró remisión en el 33.3% de los pacientes, respuesta en el 42.8% y falta de respuesta en el 23.9%. El tabaco, el tratamiento previo con IFX o el fenotipo de EC no influyeron en la respuesta terapéutica a ADA. Seis pacientes (14.2%) necesitaron escalada de dosis y 4 pacientes (9.4%) no completaron la terapia con este fármaco: 2 (4.8%) debido a eventos adversos (reacciones dermatológicas) y 2 (4.8%) debido a la falta de respuesta de la EC después de 10 semanas.

A los seis meses, el 38.1% de los pacientes mostraron remisión completa de las MEI y el 28.5% experimentaron respuesta parcial (respuesta global del 66.6%). De los 31 sujetos afectados de artritis periférica, 19 mostraron remisión o mejoría y 12 no mostraron respuesta; de los 8 que presentaron espondiloartropatía axial, 6 presentaron mejoría o remisión y 2 no obtuvieron respuesta; los pacientes con uveítis (1 sujeto) y con pioderma gangrenoso (2 sujetos) mostraron una mejora en sus respectivas MEI.

Por lo general, los pacientes con MEI que respondieron a ADA eran más jóvenes que aquellos sin respuesta ($p = 0.04$). El género, los hábitos de fumar, el fenotipo y la terapia previa con anti-TNF no tuvieron influencia en la eficacia. La respuesta de las MEI a ADA se correlacionó con la respuesta de la EC ($\rho = 0.703$, $p = 0.001$) y el 85.7% de los pacientes fueron clasificados en el mismo grupo (respuesta o falta de respuesta) en ambos resultados. En este estudio, la MEI que apareció con más frecuencia fue la artritis periférica, cuya respuesta o remisión se logró en el 61.3% de los pacientes, similar a la eficacia reportada con IFX por el estudio de Kaufman et al. Respecto a la espondilitis anquilosante, se logró respuesta en el 71.4% de los pacientes.

Las principales limitaciones de estos estudios son su carácter observacional, abierto y con escaso número de sujetos. Para poder demostrar una efectividad en la población real serían necesarios estudios con mayor número de pacientes. A mayores, también podrían ser útiles otro tipo de diseño de estudios más elaborados.

Sin embargo, para resolver esto, el grupo de Ferreti et al (2022) (33) elaboró un estudio multicéntrico con 1182 pacientes con EII a tratamiento con biológicos seguidos en centros de atención terciaria para valorar la aparición, respuesta y curación de las MEI. Uno de los puntos fuertes del estudio es que compara aquellos sujetos a tratamiento con vedolizumab (VDZ) (anti-integrina, 259 sujetos) frente a los biológicos no selectivos de intestino delgado (923 sujetos).

Los resultados demostraron una incidencia estadísticamente mayor de nuevas MEI entre los pacientes en VDZ en comparación con los pacientes en terapias no selectivas del intestino, a pesar de un tiempo de observación más corto. Analizando todas las variables clínicas disponibles, el estudio informó de una correlación positiva entre el riesgo de desarrollar nuevas MEI y el sexo femenino (HR 2.18), la edad avanzada, el tipo de EII (HR 1.83 en CU), la duración más larga del tratamiento biológico actual (HR 1.18) y la terapia con VDZ (HR 1.85). En el estudio de Barreiro de Acosta Et al (2012), la única variable que influía en la respuesta de las MEI al tratamiento fue la edad.

En este estudio, los pacientes tratados con VDZ mostraron una tasa más alta de empeoramiento de las MEI reumáticas preexistentes, aunque la tendencia no alcanzó

significancia estadística. De hecho, este hecho no requirió un cambio en la terapia de mantenimiento de la mayoría de los sujetos.

En definitiva, el estudio sugiere que el tipo de tratamiento biológico puede tener un impacto en el riesgo de desarrollar MEI, especialmente manifestaciones reumatológicas. Por lo tanto, en pacientes que presenten factores de riesgo concomitantes para MEI, si es posible, se deben considerar estrategias terapéuticas distintas de VDZ como enfoque de primera línea. Sin embargo, el carácter retrospectivo de este estudio puede estar pasando por alto detalles como el grado de actividad de la EII subyacente. Por esto, es recomendable la realización de ensayos clínicos aleatorizados prospectivos en el futuro.

El último estudio sobre el impacto de los biológicos en las MEI es el de Narula et al (2021) (32). Realizaron un análisis Post hoc en el que valoraban la respuesta de complicaciones de la EII tras el uso de ustekinumab (anti-IL 12/23). Los datos fueron sacados de los estudios UNITI-1/2 y IM-UNITI que analizaron la respuesta de la EII con este fármaco frente a placebo. Narula et al (2021) quiso evaluar los datos disponibles de esos proyectos que hacían referencia a las MEI. En total, 504 pacientes presentaron 527 complicaciones extraintestinales. Los datos no fueron muy prometedores, ya que en general no tuvieron una resolución global significativa de las MEI en comparación con los pacientes tratados con placebo en las semanas 6 y 52. Las manifestaciones dermatológicas sí obtuvieron respuesta, lo que respaldan el uso de ustekinumab en pacientes con EII que no han respondido a los anti TNF α .

Los pacientes con EII (especialmente EC) y MEI, los antagonistas del TNF tienden a ser preferidos por los gastroenterólogos, y las pautas de la ECCO recomiendan el uso de estos fármacos en diversas complicaciones extraintestinales.

3.5 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las complicaciones dermatológicas son las más frecuentes y muy variadas. Las más comunes son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. Se han identificado 4 referencias bibliográficas sobre el manejo de estas entidades. En la tabla 8 se resume el contenido de los estudios.

Eritema Nodoso

Las Guías de la ECCO y estudios como el de Hernández Tejero et al (2017) coinciden en que la actitud terapéutica debe ir encaminada a tratar el brote de la EII subyacente. El eritema nodoso se asocia a períodos de actividad de la EII y un control de esta última suele hacer remitir las lesiones cutáneas (13,28).

Las guías ECCO recomiendan el uso de medidas de soporte en algunos casos como elevación de la pierna afectada y vendajes o medias de compresión. En casos más complejos, con mucho dolor, los corticoides orales constituyen una opción a valorar (consenso del 100%). Hernández Tejero et al, que incluía a 28 pacientes con eritema nodoso (7 CU y 21 EC), recomienda medidas generales (similares a las de las guías) en casos leves, y el uso de corticoides sistémicos, inmunosupresores o biológicos solo se recomienda en casos graves.

Como alternativa, el trabajo de Anzengruber et al (2018) (34) propone el uso de yoduro de potasio como tratamiento adyuvante en algunos casos de afectación dermatológica. El

KI es un medicamento que se ha utilizado durante décadas en dermatología. Hoy en día, el KI representa una opción complementaria de tratamiento en enfermedades inflamatorias, granulomatosas e infecciosas, como el eritema nodoso. Este estudio incluyó a 35 pacientes con diferentes manifestaciones cutáneas, entre los que se encuentran 9 sujetos con eritema nodoso. De estos 9, 5 mostraron una mejoría, y los 4 restantes no se beneficiaron de este tratamiento. Todos estos pacientes ya habían recibido corticoides tópicos, que no habían sido efectivos, por lo que el KI fue una terapia de segunda o incluso tercera línea. Anzengruber et al también afirma que este compuesto puede ser usado para el pioderma gangrenoso, aunque no se incluyeron pacientes con esta afectación.

Pioderma gangrenoso

Esta otra entidad no se asocia con la actividad de la EII, por lo que requiere un tratamiento más complejo y precoz. Las guías ECCO recomiendan el uso de antagonistas de la TNF α y corticoides IV junto con medidas de analgesia, cuidado de la herida e incluso corticoides locales. Para el pioderma periostomal puede ser necesaria la cirugía (consenso del 95%).

Se han incluido 3 referencias sobre el manejo del pioderma gangrenoso: Ormerod et al (35), Brooklyn et al (36) y Barbosa et al (37).

Ormerod et al (2015) es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y aleatorizado que compara la respuesta del pioderma gangrenoso a dos tratamientos diferentes: una dosis de 0.75 mg/kg/día de prednisona o dos dosis de 4 mg/kg/día de ciclosporina. De los 499 pacientes evaluados entre junio de 2009 y noviembre de 2012, 112 fueron elegidos y se dividieron de la siguiente manera: 59 con ciclosporina; 53 con prednisolona.

Durante el ensayo, 16 de 112 (14%) participantes cambiaron al medicamento alternativo del ensayo y 8 (7%) recibieron ambos medicamentos juntos. Nueve participantes (8%) aumentaron su dosis del medicamento aleatorizado durante el ensayo: cuatro en el grupo de prednisolona y cinco en el grupo de ciclosporina. En general, 40 (68%) participantes del grupo de ciclosporina y 35 (66%) del grupo de prednisolona experimentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas variaron entre los tratamientos de acuerdo con los efectos secundarios conocidos de cada fármaco.

Para 33 participantes (14 en el grupo de prednisolona; 19 en el grupo de ciclosporina), el pioderma gangrenoso aumentó de tamaño entre el inicio y la semana 2. Para 64 participantes (32 en cada grupo), el pioderma gangrenoso mejoró (disminuyó de tamaño). Nueve participantes (cuatro en el grupo de prednisolona; cinco en el grupo de ciclosporina) no mostraron cambios en el área de la lesión dos semanas después comienzo.

A las seis semanas, no se demostraron diferencias entre los grupos en la velocidad de cicatrización (diferencia media ajustada 0.003 cm²/día, intervalo de confianza del 95%: -0.20 a 0.21; P=0.97) evaluada mediante imágenes digitales o medición física. Las úlceras habían cicatrizado en nueve (15%) participantes del grupo de ciclosporina y en 11 (21%) del grupo de prednisolona. A los seis meses, las úlceras habían cicatrizado en 28 de 59 (47%) participantes del grupo de ciclosporina y en 25 de 53 (47%) del grupo de prednisolona. El modelo de regresión de Cox para el tiempo de cicatrización no mostró

diferencias significativas entre las intervenciones (razón de riesgo 0.94, intervalo de confianza del 95%: 0.55 a 1.63; P=0.84).

El ensayo afirma que aquellos pacientes que requieren tratamiento sistémico probablemente respondan de manera similar a la prednisolona o a la ciclosporina a corto plazo, pero ninguno de los tratamientos es especialmente efectivo cuando se considera la cicatrización a los seis meses. Las diferencias en los perfiles de efectos secundarios deben tenerse en cuenta al elegir los tratamientos. Con todo esto, los resultados sugieren que se necesitan con urgencia mejores tratamientos para el pioderma gangrenoso.

Como alternativa, se utilizan los anti TNF α como el IFX. Brooklyn et al (2005) analizó la respuesta del pioderma gangrenoso con este fármaco en un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego y comparado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir IFX a una dosis de 5 mg/kg o placebo en la semana 0 y posteriormente fueron evaluados dos semanas después. Si no había mejoría clínica, se les ofrecía tratamiento con la misma dosis del anti TNF α . Se realizaron evaluaciones clínicas adicionales en las semanas 4 y 6. Es importante destacar que este estudio incluyó a pacientes identificados con PG, independientemente de si tenían EII asociada.

Después de la aleatorización, 13 pacientes recibieron IFX a una dosis de 5 mg/kg y 17 pacientes recibieron placebo. En la semana 2, significativamente más pacientes en el grupo de IFX habían mejorado (46%; 6/13) en comparación con el grupo de placebo (6%; 1/17; p = 0.025). Los 23 pacientes que no habían mejorado para la semana 2 se les ofreció IFX en etiqueta abierta; todos aceptaron el tratamiento. Esto significó que, en general, 29 pacientes recibieron IFX. En las semanas 4 y 6, el 69% (20/29) de los pacientes que habían recibido IFX habían mejorado, incluyendo el 21% (6/29) que estaban en remisión completa en la semana 6. No hubo respuesta en el 31% (9/29) de los pacientes tratados. Hubo siete pacientes que recibieron dos dosis de IFX porque no hubo mejoría en la semana 2. De estos, el 43% (3/7) habían mejorado para la semana 6, incluyendo un paciente en remisión completa.

En general, la tasa de respuesta al IFX fue del 69%, con una tasa de remisión del 21%. El estudio no demostró ninguna diferencia en el resultado entre los pacientes con EII (67% de respondedores) y aquellos sin ella (73% de respondedores). Estas cifras son similares a las demostradas por Kaufman Et al (30). Sin embargo, Kaufman obtuvo un 70% de respuesta en todo tipo de MEI, con un 100% de respuesta en sus pacientes con pioderma gangrenoso. El estudio también demostró una mejora en la calidad de vida de los pacientes con PG después de la administración de IFX, aunque esto no alcanzó significancia estadística. Esto es una consideración importante en el manejo de lo que a menudo es una condición crónica y dolorosa.

Una localización específica de esta lesión es la periostomal, que sigue un tratamiento similar, pero con ciertas particularidades. Barbosa et al (2016) (37) llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que seleccionaron a 44 pacientes con pioderma gangrenoso periostomal (PPG). En esta cohorte se usaron varias terapias diferentes para el PPG. Los corticoides tópicos o sistémicos, o ambos, y los inhibidores de calcineurina fueron los más comúnmente utilizados. La terapia inmunosupresora combinada también fue efectiva. El cierre del estoma o la reubicación/revisión llevó a una curación completa (CR) en todos los pacientes. La tasa de recurrencia fue del 0% con el cierre, pero muy

alta en pacientes con reubicación/revisión (12 de 20 (60%) procedimientos y 10 de 15 (67%) pacientes). La tasa de recurrencia general del 61% confirma la dificultad para tratar esta entidad. Se observó remisión en el 94% de los pacientes, con un tiempo medio hasta la curación completa de 10.7 semanas.

Síndrome de Sweet

Se relaciona en la mayoría de los casos con los períodos de actividad de la enfermedad de base, por lo que es necesario un control de la EII y a mayores una terapia con corticoesteroides sistémicos o tópicos. Las guías de la ECCO proponen como segunda línea, en casos de no respuesta o en casos refractarios, se pueden utilizar antagonistas de la TNF α . Si el Síndrome de Sweet es provocado por el uso de azatioprina, es necesaria la retirada de este fármaco (consenso del 95%).

En la tabla 3 se resumen las principales medidas terapéuticas para las MEI dermatológicas.

MEI	1ª LÍNEA	2ª LÍNEA	SITUACIONES ESPECIALES
ERITEMA NODOSO	Tratamiento de la EII	Corticoterapia o anti TNF α u otros inmunosupresores, KI	
PIODERMA GANGRENOSO	Corticoides, analgesia, cuidado de la herida, ciclosporina	Anti TNF α , otros inmunosupresores	En caso de ser periostomal: Valorar cirugía
SÍNDROME DE SWEET	Tratamiento de la EII y corticoesteroides tópicos/sistémicos	Anti TNF α	Si es provocado por fármacos: retirada del mismo

Tabla 3 Resumen de las principales terapias para las MEI dermatológicas. Elaboración propia según resultados de estudios previos.

3.6 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES ARTICULARES

El abordaje de las artropatías es complejo por diversos motivos: muchas veces no se relaciona con la actividad de la EII (artritis periférica tipo II, sacroileitis o espondilitis), sus síntomas pueden afectar a la calidad de vida y ser muy limitantes y fármacos como los AINES (ampliamente utilizados por la población general) pueden provocar brotes de la EII (especialmente EC).

La Guía de la ECCO no afirma que exista evidencia de una asociación entre el uso de AINE y el brote de CU, aunque sí existe con el brote de EC. Por ello recomiendan que la decisión de usar AINE para el manejo de la artropatía se tome en función de cada caso y siempre con precaución. Como alternativa, se pueden usar inhibidores selectivos de COX-2 por períodos cortos de tiempo (consenso del 91%) (13). A pesar de las recomendaciones, hasta un 82% de los pacientes con EII asociada a MEI articulares están usando AINES convencionales. (38)

Las Guías ECCO recomiendan usar anti TNF α para el manejo de la espondiloartropatía axial. Sin embargo, el VDZ o el ustekinumab no demostraron beneficio (Consenso del

96%). Para el manejo de la artropatía periférica, llegan al consenso del 100% de que el uso de antagonistas de TNF α es beneficioso, así como el uso de metotrexato, sulfasalazina o ustekinumab.

El estudio de Hernández Tejero Et al (2017) afirmó que los fármacos utilizados con mayor frecuencia para tratar las artropatías fueron AINES (31%), corticoides, tanto orales como intraarticulares (19%), metotrexato (10%), antagonistas del TNF α (10%) y sulfasalazina (10%). En cuanto a la artritis periférica tipo I (vinculada a la actividad de la EII), los síntomas desaparecen después de ocho a diez semanas de tratamiento. Sin embargo, los AINES o los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 pueden aliviar los síntomas antes en el 60% de los pacientes. Sin embargo, deben usarse con precaución por lo que se comentó con anterioridad. El tratamiento de primera línea para la artritis periférica tipo II (que no se asocia a la actividad de la EII) debe ser sulfasalazina o, en caso de no respuesta, metotrexato a una dosis semanal de 7.5 mg con ácido fólico adicional. Cuando la sulfasalazina y/o el metotrexato no son efectivos, se debe usar una terapia biológica. El manejo de la artropatía axial (que tampoco está asociada a la actividad de la EII) es similar a la artropatía axial tipo II y recomiendan actividad física adecuada y ejercicios específicos que mejoren la movilidad de la columna vertebral. Los AINE y/o los corticosteroides locales pueden causar un alivio inmediato (con riesgo de un brote) pero no se recomienda su uso sistemático ya que el alivio sintomático es transitorio y no modifican el curso natural de la enfermedad.

A mayores, se seleccionaron 5 referencias bibliográficas que aportan mayor evidencia sobre los posibles manejos de estas manifestaciones: Reinisch et al (38), Clegg et al (39), Baraliakos et al (40), Luchetti et al (41) y Generini et al (42). Las características de estos estudios están resumidas en la tabla 9.

Artritis periférica

Reinisch et al (2003) es un ensayo prospectivo, abierto, se evaluó la seguridad y eficacia de un régimen de 20 días del inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, rofecoxib, a dosis de 12.5–25 mg/día, en pacientes con EII asociada a artropatía periférica y/o artritis. Se incluyeron 32 sujetos: 13 presentaban artritis periférica, los 19 restantes, solo artralgias. El número mediano de ubicaciones afectadas por paciente fue de tres (rango de 1 a 7). Diecinueve pacientes (59%) informaron haber utilizado previamente AINES. Ocho de ellos (42%) tenían un historial positivo de AINES que resultó en una exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal preexistente.

Los primeros 15 pacientes inscritos recibieron rofecoxib a una dosis inicial de 12.5 mg/día. En nueve pacientes (60%), la dosis de rofecoxib tuvo que aumentarse a 25 mg/día debido a la falta de mejoría en la puntuación de artralgia. Par el resto, la dosis de rofecoxib fue de 25 mg/día desde el inicio. En tres pacientes (9%, dos con artropatía y uno con artralgia), el fármaco tuvo que ser retirado después de unos pocos días debido a molestias gastrointestinales que cesaron inmediatamente después de la discontinuación del medicamento. No se produjo ningún brote de EII.

Se observó que el tratamiento con inhibidor selectivo de la COX-2 mejoró la puntuación del dolor en 13 de los 32 pacientes (41%) desde el inicio hasta el final del estudio. Ninguno de los pacientes afirmó un empeoramiento del dolor articular. La respuesta de

los pacientes con artropatía (cuatro de 11; 36%) no fue diferente a la de aquellos con solo artralgia (nueve de 18; 50%; $P = 0.15$). El prometedor perfil de seguridad de rofecoxib observado en este ensayo es interesante, especialmente si se compara con la alta frecuencia de eventos adversos intestinales reportados por los pacientes que abusan de los AINES convencionales. La mejora en las puntuaciones de artralgia y el estado funcional de las articulaciones periféricas afectadas en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados refleja la actividad antiinflamatoria de este medicamento.

Clegg et al (1999) publica los resultados de los ensayos clínicos randomizados y doble ciego donde se comparaba la sulfasalazina (SSZ) con placebo. En este estudio participaron 619 pacientes (264 con espondilitis anquilosante, 221 con artritis psoriásica y 134 con artritis reactiva).

De estos, 187 presentaban exclusivamente enfermedad axial (97 asignados al grupo de SSZ y 90 al grupo placebo), y 432 fueron clasificados en el grupo de artritis periférica (212 SSZ, 220 placebo). Basándose en la definición de respuesta al tratamiento, el análisis de los datos recogidos en la última visita mostró tasas de respuesta del 40.2% en el grupo tratado con SSZ para la enfermedad axial frente al 43.3% en el grupo placebo para esta misma entidad ($P = 0.67$). En la artritis periférica, la respuesta fue del 59.0% en el grupo tratado con SSZ y del 42.7% en el grupo placebo ($P = 0.0007$).

Para los pacientes con manifestaciones axiales, el ensayo no reveló diferencias significativas en el tratamiento. Sin embargo, para los pacientes con enfermedad periférica que estuvieron en el grupo de SSZ, se demostró una mejoría en el dolor/sensibilidad articular, así como en el de hinchazón articular ($P = 0.05$ y $P = 0.04$, respectivamente).

Clegg et al comenta que una asociación interesante es la de la artritis periférica con lesiones inflamatorias subclínicas del intestino y la respuesta a la sulfasalazina. Es posible que los efectos beneficiosos de este compuesto en pacientes con espondiloartropatías y artritis periférica se deban, al menos en parte, a los efectos positivos conocidos de la sulfasalazina sobre la EII y la artritis inflamatoria. En pacientes con estas condiciones que continúan teniendo una enfermedad crónicamente activa durante el tratamiento con AINES, la SSZ a una dosis de 2000 mg/día es una opción terapéutica efectiva, segura y bien tolerada.

Espondiloartritis axial

El ensayo de Baraliakos et al (2024) se basa en la eficacia y seguridad del tratamiento con bimekizumab (BKZ) (inhibidor IL-17F-A) en las 52 semanas postratamiento. Es un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo. Los datos se basan en los estudios BE MOBILE 1 y 2 que estudiaron la terapia con BKZ sobre placebo en pacientes con espondiloartropatía axial en una fase de inducción de 16 semanas y otra de mantenimiento de 32 semanas.

En total, 576 pacientes fueron incluidos (254 con espondiloartropatía no radiográfica y 332 con espondiloartropatía radiográfica). Se pudo observar ya al inicio que los resultados eran mejores con BKZ. La inhibición dual de IL-17A e IL-17F con 160 mg subcutáneo cada 4 semanas provocó mejoras clínicamente significativas en la espondiloartritis axial hasta la semana 52.

El ensayo demostró reducciones sostenidas en el índice de actividad de la espondilitis anquilosante y mejoras en síntomas reportados por los pacientes (dolor, rigidez matutina, fatiga y función física) hasta la semana 52. El tratamiento también demostró eficacia sostenida en manifestaciones periféricas, como la entesitis y la artritis periférica, con una gran proporción de pacientes logrando resolución para la semana 52. Estos resultados muestran el potencial de BKZ para lograr respuestas sostenidas en objetivos terapéuticos clínicamente relevantes.

En general, el BKZ fue bien tolerado y las complicaciones fueron acorde al perfil conocido de BKZ. Las infecciones fúngicas fueron uno de los eventos adversos más comunes. Todas las fueron mucocutáneas, y la mayoría eran infecciones por *Candida*, específicamente candidiasis oral. La gran mayoría fueron leves o moderadas y no hubo casos graves o sistémicos. Todos los casos fueron manejados con terapia antifúngica estándar y la gran mayoría no llevaron a la discontinuación del tratamiento.

Otros dos estudios que valoran la eficacia de un biológico para las MEI articulares fueron los de Luchetti et al (2017) y Generini et al (2004). Ambos exploran la eficacia de los anti TNF α en la artritis axial. El primero estudió la eficacia del ADA mediante un estudio de cohortes de 1 año de duración. De los 52 pacientes incluidos en la cohorte, 31 tenían EC y 21 CU. El segundo es un ensayo clínico que valora la efectividad del IFX en 24 sujetos con espondiloartropatía asociada a EC (16 con enfermedad activa y 8 inactiva).

Los resultados de Luchetti et al (2017) indicaron que en pacientes con espondiloartritis, independientemente del tipo de EII, ADA mejora significativamente los estados inflamatorios tanto de las articulaciones como del intestino, así como la calidad de vida. Además, los beneficios fueron ya observables a los 6 meses y las mejoras se mantuvieron a los 12 meses.

De los pacientes del estudio de Generini et al (2004), todos tenían espondiloartritis activa y severa y caracterizados por la afectación axial (25/36 sujetos) y/o artritis periférica (23/36) y/o entesopatía (25/36). Adicionalmente, respondían pobremente o no respondían a los tratamientos convencionales (AINES, sulfasalazina, esteroides sistémicos y/o locales y fisioterapia) o estos habían inducido un empeoramiento o una recaída de los síntomas gastrointestinales. Todos los pacientes tratados con IFX mostraron una mejora significativa en las manifestaciones articulares tanto axiales como periféricas. A diferencia de Rispo et al y Kaufman et al que daban una dosis de IFX de 5mg/Kg a todos los pacientes, este estudio comenzó con dosis de 3 mg/Kg en aquellos sujetos que tenían EC inactiva. Los que presentaban EC activa sí comenzaron con dosis de 5 mg/Kg.

El estudio confirma que IFX controla la inflamación y los síntomas de la espondiloartritis asociada con la EC activa. Además, controla significativamente el dolor musculoesquelético derivado no solo de la afectación articular axial y periférica, sino también de la entesitis, incluso en pacientes con EC en remisión y con un aumento leve o moderado de los reactantes de fase aguda. Casi todos los pacientes informaron de la desaparición de la entesitis, lo que sugiere fuertemente que IFX actúa específicamente sobre la inflamación de las estructuras periarticulares.

Los resultados positivos, logrados tras las primeras infusiones, persistieron durante todo el tratamiento y este fue bien tolerado. En el grupo de control (especialmente en pacientes

tratados con azatioprina), el tratamiento controló eficazmente la inflamación intestinal, la artritis periférica y los reactantes de fase aguda, pero tuvo un pobre efecto sobre el dolor axial. Los resultados del tratamiento fueron mejores en pacientes con enfermedad periférica (artritis de tipo I, relacionada con la actividad de la EII).

Se incluye la tabla 4 como resumen de los diferentes tratamientos propuestos para las MEI articulares.

FÁRMACO	ESPONDILOARTRO- PATÍA AXIAL	ARTROPATÍA PERIFÉRICA
Sulfasalazina	NO	SÍ
Metotrexato	NO	SÍ
Antagonistas de TNF α	SÍ	SÍ
Anti IL-17F-A	SÍ	SÍ
Anti-integrinas	NO	NO
Anti IL 12/23	NO	CON PRECAUCIÓN

Tabla 4 Diferentes opciones terapéuticas para las MEI articulares. Basada en la tabla de las guías de la ECCO (13) usando la información de las referencias recopiladas.

3.7 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Se han identificado 6 estudios sobre el manejo de las MEI oftalmológicas: Williams et al (43), Agrawal et al (44), Kaplan-Messas et al (45), Samson et al (46), Jaffe et al (47) y Nguyen et al (48). Las características de estos estudios están reflejadas en la tabla 10.

En el grupo de estudio de Hernández Tejero Et al (28) se identificaron 7 pacientes con epiescleritis (5 en EC y 2 en CU) y 7 pacientes con uveítis (6 en EC y 1 en CU). Se trataron con corticoides tópicos y anti-TNF. Sin embargo, no especifica el tipo de tratamiento en cada caso ni el grado de respuesta.

Escleritis y epiescleritis

La afectación de la esclera es un evento frecuente que se caracteriza por enrojecimiento, picazón y ojo seco. Es importante valorar si se trata de una epiescleritis (curso más leve) o una escleritis, caracterizada por dolor ocular e incluso pérdida de la agudeza visual, que puede necesitar una valoración por un oftalmólogo.

La epiescleritis suele estar asociada a la actividad de la EII y tener un curso autolimitado, aunque las Guías de la ECCO recomiendan el uso de lubricantes tópicos, lágrimas artificiales y compresas frías para paliar la sintomatología. Como alternativa, los AINES tópicos y corticoides pueden usarse si los síntomas persisten a pesar de controlar la EII (consenso del 100%) (13). Para el abordaje de la escleritis recomiendan el uso temprano de AINES orales y valorar el uso de corticoides sistémicos. Se pueden usar fármacos ahorradores de corticoides, incluidos los anti TNF α , en casos refractarios o cuando la respuesta a los corticoides es incompleta (13).

El trabajo de Williams et al (2005) estudia un nuevo abordaje en el manejo de la epiescleritis que evite el uso de los corticoides. En su ensayo randomizado y doble ciego, compara el uso de ketorolaco tópico frente a las lágrimas artificiales (placebo). Se seleccionaron 37 pacientes que fueron incluidos en uno de los dos grupos de tratamiento (19 recibieron Ketorolaco y 18 recibieron lágrimas artificiales) para valorar la respuesta de los síntomas y el tiempo de afectación.

Los resultados no fueron favorables, ya que la preparación tópica administrada tres veces al día no ha demostrado ser más efectiva que las lágrimas artificiales para aliviar los signos y síntomas de la episcleritis.

Los investigadores concluyen, dada la eficacia limitada, que sería conveniente la realización de más estudios para explorar si ajustar la dosis del ketorolaco tópico podría mejorar sus resultados terapéuticos. Específicamente, se debería investigar si aumentar la frecuencia de dosificación o la concentración podría potenciar sus efectos antiinflamatorios sin comprometer la seguridad. Este enfoque podría ser similar a cómo se maneja la escalada de dosis con corticoides tópicos, los cuales a menudo se ajustan para lograr efectos terapéuticos óptimos mientras se monitorean los posibles efectos secundarios.

En conclusión, aunque la evidencia actual sugiere que el ketorolaco tópico en la dosis estándar no es significativamente efectivo para la episcleritis, se necesita más investigación sobre la escalada de dosis y la seguridad. Dichos estudios podrían identificar potencialmente un régimen de dosificación más efectivo que proporcione una mejor gestión de los síntomas de la episcleritis.

Agrawal et al (2016) (44) estudió los efectos de un AINE en el tratamiento de la escleritis. Se trata de un estudio retrospectivo de 126 pacientes tratados con flurbiprofeno con o sin corticoides tópicos (grupo A: 65 sujetos solo con flurbiprofeno; grupo B: 61 pacientes también con corticoides).

El AINE se suspendió después de la remisión de la enfermedad en 62 (95.38%) pacientes del grupo A y 54 (88.52%) pacientes del grupo B. El tiempo promedio que los pacientes estuvieron con flurbiprofeno oral solo o con flurbiprofeno oral y un curso de reducción gradual de corticoides tópicos hasta la remisión de la enfermedad o el cambio a uno de los agentes de segunda línea de terapia fue de 74.07 ± 68.40 días (IQR: 14-390). Tres pacientes del grupo A (4.61%) y 7 pacientes del grupo B (11.47%) requirieron terapia con corticosteroides o terapia inmunosupresora debido a la falta de respuesta o episodios recurrentes de escleritis (prueba exacta de Fisher: $p=1.000$). Los principales efectos adversos fueron las intolerancias digestivas, presentes en 7 pacientes en total de ambos grupos.

Los resultados de este trabajo sugieren que el flurbiprofeno oral puede ser un tratamiento seguro para subgrupos seleccionados de pacientes con escleritis, evitando la necesidad de corticosteroides orales en una gran proporción de pacientes.

Uveítis

Para el manejo de esta entidad, la ECCO propone los corticoides tópicos como terapia de primera línea junto con una valoración oftalmológica completa. En la uveítis intermedia,

posterior y panuveítis, pueden ser necesarios corticoides orales, con o sin inmunosupresores o antagonistas del TNF α . Se puede considerar la terapia local adyuvante con implantes intravítreos de esteroides (consenso del 97%).

Los estudios de Kaplan-Messas et al (2003) y Samson et al (2001) valoran el uso de metotrexato (MTX) como terapia de primera línea y como fármaco ahorrador de corticoides. El primero estudió una cohorte de 39 pacientes que habían sido tratados con corticoides sin una gran respuesta a los que se le añadió MTX. De los 39 paciente, 3 presentaban escleritis. El segundo estudio fue una serie de 160 casos con uveítis crónica que fueron tratados con MTX.

Kaplan-Messas et al (2003) demostró que 31 (79%) de sus pacientes tuvieron una respuesta total o parcial en la inflamación en una media de $2,4 \pm 0.8$ meses. Se demostró que aquellos pacientes que estaban en tratamiento con corticoides y obtuvieron respuesta con MTX, pudieron desescalar dosis e incluso retirarlos. El MTX redujo la inflamación en un plazo máximo de cinco meses después del inicio del tratamiento, y generalmente tres meses fueron suficientes para lograr un efecto antiinflamatorio sustancial. Por lo tanto, los pacientes que no responden dentro de este período probablemente no sean respondedores a la terapia con MTX.

El estudio de Samson et al (2001) mostró una respuesta similar en sus pacientes (respuesta del 76%). Estos dos trabajos demuestran la eficacia del MTX como fármaco ahorrador de corticoides siendo herramienta más en el manejo de la uveítis.

Por último, cabe destacar la importancia de los anti TNF α en las MEI oftalmológicas. Los ensayos de Jaffe et al (2016) y Nguyen et al (2016) valoraron el tratamiento con ADA tanto en el brote activo de uveítis como en los periodos de remisión para evitar que ocurriera ese brote. Ambos son estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo.

Jaffe et al (2016) incluyó 217 sujetos con uveítis activa (110 en el grupo de ADA y 107 en el grupo de placebo). El tratamiento con este anti TNF α se asoció con un riesgo significativamente menor de fracaso del tratamiento en comparación con el placebo; hubo una separación temprana y sostenida de las curvas de fracaso del tratamiento entre ADA y placebo, independientemente de si los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunomodulador al inicio del estudio. Sin el apoyo de corticoides, el tratamiento con ADA controló múltiples aspectos de la inflamación y se asoció con un menor riesgo de brote posterior en comparación con el placebo. Como punto negativo, se vieron más eventos adversos relacionados con el tratamiento y más eventos adversos graves en el grupo de ADA que en el grupo de placebo en el ensayo.

El otro ensayo se enfocó más en estudiar los efectos del ADA como tratamiento preventivo en un brote en pacientes con uveítis crónica no infecciosa inactiva. Se seleccionaron 229 sujetos con uveítis inactiva y se dividieron en dos grupos: 114 recibieron placebo y 115 recibieron ADA. Los resultados demostraron que el grupo que recibió el anti TNF α redujo significativamente el riesgo de brote o pérdida de agudeza visual, demostrado por una separación temprana y sostenida de las curvas de fracaso del tratamiento entre ADA y placebo.

Los hallazgos de estos dos estudios sugieren que el ADA podría ser una opción de tratamiento bien tolerada y efectiva para pacientes con uveítis no infecciosa que están en riesgo de los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides.

MEI	1ª LÍNEA	2ª LÍNEA
EPIESCLERITIS	Tratamiento de la EII, medidas locales (lágrimas artificiales o lubricantes)	Corticoterapia o AINES
ESCLERITIS	AINES o corticoides	Anti TNF α , otros inmunosupresores
UVEÍTIS	Corticoides tópicos/sistémicos, MTX	Anti TNF α (ADA)

Tabla 5 Resumen del tratamiento de las MEI oftalmológicas. Elaboración propia, según los resultados de las referencias seleccionadas en esta revisión sistemática.

3.8 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HEPATICO-BILIARES Y PANCREÁTICAS

La CEP es una de las MEI que no tiene tratamiento curativo. Se han seleccionado 5 estudios que aportan evidencia científica sobre el manejo de esta entidad: Chazouillères et al (49), Beuers et al (50), Olsson et al (51), Lindström et al (52) y Tse et al (53). La tabla 11 incluye las características de estos estudios.

Chazouillères et al (1990) es el estudio más antiguo de esta revisión sistemática. Se trata de un estudio de cohortes en el que se evaluaron los efectos del tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC, 750-1250 mg/día) en 15 pacientes con colangitis esclerosante primaria. Cinco de ellos tenían EII asociada. Al inicio del estudio, diez pacientes presentaban síntomas: nueve casos de astenia, cinco casos de prurito (dos de los cuales requirieron tratamiento con colestiramina) y un caso de ictericia. Se había intentado tratamiento médico en tres de ellos: prednisolona (n=1), alopurinol y AINES (n=1) y colectomía (n=1), pero no se observó mejoría clínica o biológica.

Tras 6 meses, los niveles séricos de fosfatasa alcalina, γ -glutamyl transpeptidasa y transaminasas disminuyeron significativamente. Las mejoras en los resultados de las pruebas hepáticas fueron significativas a partir del tercer mes en los pacientes evaluados en ese momento. Los niveles de proteína total, albúmina y γ -globulina permanecieron sin cambios. La sintomatología de los pacientes también pareció mejorar, aunque esos datos no alcanzaban significación estadística.

No se observaron efectos secundarios del tratamiento, ni se produjo ninguna exacerbación de la EII en aquellos 5 pacientes que la presentaban. Los resultados de este estudio muestran que la administración de AUDC durante un período de 6 meses conduce a una mejora clínica y bioquímica en pacientes con colangitis esclerosante primaria.

Hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo no controlado y con bajo número de sujetos y no se puede excluir que las remisiones no estuvieran relacionadas con la terapia con AUDC, debido al curso fluctuante natural de la enfermedad. Para proporcionar mayor evidencia sobre el manejo de la CEP con AUDC, Beuers et al (1992) realizó un ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado con placebo.

Catorce pacientes fueron asignados al azar para recibir AUDC (n = 6) o placebo (n = 8). De todos los participantes, 10 (70%) presentaban EII. Solo 12 completaron el ensayo, 1 sujeto del grupo de AUDC tuvo que abandonar por presentar diarrea (considerada la reacción adversa más frecuente de este tratamiento).

En el grupo de AUDC, los niveles de FAL, γ -glutamilttransferasa y AST mejoraron significativamente a los 6 y 12 meses, y los niveles de ALT y bilirrubina mejoraron a los 12 meses en comparación con los del grupo placebo. Los niveles séricos de cobre disminuyeron un 41% ($p = 0.025$) después de 12 meses de tratamiento con AUDC. Todos los demás parámetros séricos permanecieron sin cambios. En cuanto a la clínica de los pacientes (prurito, fatiga o ascitis, entre otras), no se observaron cambios significativos.

Este estudio controlado muestra que el UDCA mejora los resultados de las pruebas hepáticas séricas y la apariencia histológica del hígado en la CEP por un mecanismo de acción aún no definido. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con CEP es necesario para determinar si la terapia con UDCA también conduce a una mejoría en la supervivencia.

Otro ensayo (de las mismas características que el de Beuers et al) fue el de Olsson et al (2005). Una de las principales diferencias fue el número de sujetos, 110 tratados con AUDC y 109 con placebo. En él, se llega a las mismas conclusiones que los dos anteriores, ya que no pudo demostrar un efecto beneficioso del AUDC en la supervivencia o la prevención del colangiocarcinoma.

A raíz de este último, Lindström et al (2012) realiza un seguimiento adicional de los pacientes incluidos en el trabajo de Olsson et al (2005) que presentaban EII. El objetivo fue evaluar el efecto de AUDC a altas dosis (17–23 mg/kg/día) y la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal. Se excluyeron todos los que habían sido sometidos a colectomía o hubieran presentado cáncer o displasia con anterioridad.

Se evidenció una frecuencia general de cáncer colorrectal o displasia del 29%, lo cual coincide con estudios previos en este ámbito. La dosis de AUDC en el estudio (17-23 mg/kg/día) fue más alta que dosis estudiadas anteriormente y parece tener menos efecto quimiopreventivo que la dosis más baja de 13-15 mg/kg/día. Esto sugiere que el efecto quimiopreventivo del AUDC en el desarrollo de displasia o cáncer colorrectal disminuye con dosis más altas. Sin embargo, después de 12 años, no hubo diferencia en la supervivencia libre de cáncer/displasia entre los dos grupos.

También se investigó sobre el efecto de diversos biológicos en el curso de la CEP. El estudio de cohortes de Tse et al (2018) siguió a 75 pacientes con EII (48 con CU, 24 con EC y 3 con colitis indeterminada) y CEP a los que se les administró IFX, ADA o VDZ. La única diferencia mencionada entre los pacientes fue que los del grupo de VDZ habían sido tratados con anterioridad con algún otro biológico.

A pesar de observar cambios en AST, ALT, bilirrubina total o directa al inicio del tratamiento con los diferentes biológicos, ninguno de ellos alcanzó significación estadística. Después de 6-8 y 12-14 meses, tampoco se objetivaron cambios significativos en los niveles de las diferentes enzimas hepáticas con ninguna terapia biológica, a excepción del uso de IFX, que se asoció con un aumento de la bilirrubina directa de +0.2 mg/dl (DE 0.4 mg/dl) después de 6-8 meses ($P = 0.03$).

Hasta el momento, ningún tratamiento médico ha demostrado ser efectivo para pacientes con CEP, y el trasplante de hígado está indicado para las formas más graves de la enfermedad. Hay consenso en que el AUDC mejora la bioquímica hepática pero no mejora la sintomatología (fatiga o prurito) o la mortalidad. La ECCO también advierte que no hay evidencia suficiente sobre la aparición de cáncer colorrectal con el uso de este compuesto, aunque no se recomiendan dosis elevadas. Ocasionalmente, se han visto mejoras en algunos pacientes después del tratamiento con corticoides, solos o en asociación con colchicina, con azatioprina y/o colestiramina, pero estos hallazgos aún no han sido confirmados en otros estudios. Como el tratamiento de la CEP no es curativo, esta patología debe ser valorada por expertos hepatólogos por la posible necesidad de trasplante hepático (Consenso del 100%) (13).

Otra MEI que puede ocurrir durante el curso de la EII es la pancreatitis aguda, que no necesita ningún tratamiento que no fuera necesario ya en una pancreatitis no asociada a EII. Necesita reposición de líquidos, analgesia y soporte nutricional. Los aumentos asintomáticos de los niveles de enzimas pancreáticas no requieren tratamiento; de hecho, estas pruebas no deben solicitarse en ausencia de síntomas de pancreatitis (Consenso del 100%) (13).

3.9 TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

La anemia es la complicación más frecuente y su manejo puede llegar a ser complejo. Primero es importante determinar la etiología de esta, pero hay que tener en cuenta que muchas veces es múltiple, siendo la anemia ferropénica y la del trastorno crónico las más frecuentes. Conociendo esto, la ECCO aconseja el tratamiento del déficit de hierro considerando el estado clínico y la preferencia del paciente en las decisiones de tratamiento. Las guías recomiendan el hierro intravenoso (IV) como tratamiento de primera línea en pacientes con EII clínicamente activa, con intolerancia previa al hierro oral o en pacientes que necesitan agentes estimulantes de la eritropoyetina. Se recomienda el hierro oral en pacientes con anemia por déficit de hierro leve cuya enfermedad está clínicamente inactiva. Los agentes estimulantes de la eritropoyetina deben combinarse siempre con hierro IV (consenso del 100%). Tras el control de la anemia, deben seguirse estrictos controles de las reservas de ferritina y Hb cada 3-6 meses durante al menos un año, anticipándose así a cualquier recidiva y tratando de forma precoz si fuese necesario (consenso del 97%) (13). La figura 2 resume el manejo de esta complicación.

Durante la búsqueda bibliográfica, se escogieron los siguientes estudios sobre la anemia, cuyas características se incluyen en la tabla 12: Fiorino et al (54), Gisbert et al (55), Howaldt et al (56), Schreiber et al (57) y Hébert et al (58).

El primero, Fiorino et al (2024), fue un estudio retrospectivo observacional que incluyó a 1753 pacientes con EII y anemia por déficit de hierro. De todos ellos, tan solo 1077 (61.4%) fueron tratados con hierro y los 676 restantes (38.6%) no recibieron tratamiento alguno.

Aunque existe evidencia de que el tratamiento con hierro es beneficioso para el curso de la EII y las guías ECCO recomiendan el tratamiento de todo paciente con anemia, los datos observados en este estudio sugieren que la anemia por déficit de hierro sigue estando infradiagnosticada y no se trata siempre. Por lo tanto, podría empeorar la

condición clínica del paciente, alcanzar una calidad de vida más baja y requerir más recursos de atención médica que los pacientes sin anemia.

El análisis de estos datos ha demostrado que la suplementación con terapia de hierro en pacientes anémicos con EII podría estar asociada con efectos beneficiosos en términos de la progresión de la enfermedad de EII y el ahorro de recursos sanitarios. Además, la alta proporción de pacientes anémicos que no estaban siendo bien tratados sugiere que todavía existe una necesidad de optimización del manejo entre los pacientes con EII.

El trabajo de Gisbert et al (2009) fue prospectivo y multicéntrico y evaluó la respuesta de la terapia con hierro tanto oral como IV en 100 pacientes con EII y anemia (59 con EC y 41 con CU). A aquellos pacientes con $Hb > 10$ g/dL ($n=78$) se les proporcionó hierro oral, mientras que a los que tenía una $Hb < 10$ g/dL ($n=22$) se les dio hierro IV.

La respuesta al completa tratamiento (entendiéndose como la normalización de la Hb) se obtuvo en el 86% de los pacientes: 89% con hierro oral y 77% con administración de hierro intravenoso. Las tasas de respuesta fueron similares tanto para la EC como para la CU, siendo del 83% y 90% respectivamente. El 83% de los pacientes que respondieron al tratamiento oral lo hicieron en 3 meses, y el 17% restante lo hizo en 6 meses. Los porcentajes de respuesta para el hierro intravenoso a los 3 y 6 meses fueron del 71% y 29%, respectivamente.

Según informan en su estudio, el objetivo principal del tratamiento con hierro (ya sea en su forma oral o IV) debería consistir en alcanzar los niveles normales de Hb, que se acompañan de una mejora en la calidad de vida de los sujetos y en la mejora de la actividad de la EII.

Uno de los principales problemas para alcanzar este objetivo es la mala tolerancia al hierro oral que presentan muchos pacientes, llegando incluso a abandonarlo. Sin embargo, tan solo el 5% de los pacientes del estudio de Gisbert et al (2009) presentaron intolerancia.

El ensayo de Howaldt et al (2022) comparó la efectividad a largo plazo en pacientes tratados con hierro oral y hierro IV. El objetivo de este estudio randomizado y controlado fue la normalización de la Hb (o en su defecto un aumento de al menos 2 g/dL) a las 12 semanas de tratamiento con un límite máximo del 20% de variabilidad entre los dos grupos.

La población por intención de tratar incluyó a 250 pacientes, quienes fueron divididos al azar para recibir hierro oral ($n = 125$) o IV ($n = 125$). En la semana 12, tras analizar los primeros resultados, el hierro oral no mostro un resultado de no inferioridad frente al IV debido a una necesidad de tiempo mayor para lograr un aumento de Hb.

Es importante mencionar que ambos grupos lograron aumentos clínicamente significativos en la Hb después de 12 semanas. Los aumentos medios de Hb del hierro oral frente al hierro IV fueron de 2.5 g/dL frente a 3.0 g/dL. Se ha demostrado que la administración intravenosa puede eludir los mecanismos fisiológicos de absorción de hierro, mientras que el oral depende de la disponibilidad de transportadores de hierro en la luz intestinal. Sabiendo esto, aunque la absorción de hierro fue inicialmente más lenta que con el reemplazo de hierro intravenoso, las medidas de Hb y almacenamiento de hierro aumentaron y se mantuvieron en niveles clínicamente significativos hasta 52

semanas, consistentes con la administración intravenosa, incluso en pacientes con niveles moderados a severos de Hb (≤ 8.5 g/dL) al inicio del estudio. Por el contrario, muchos pacientes en el grupo de hierro IV necesitaron varias infusiones para mantener los aumentos de Hb.

En cuanto a los niveles de ferritina en la semana 12, los observados en los pacientes con hierro IV fueron más elevados que los de hierro oral. Sin embargo, al igual que pasaba con la Hb, los niveles en ambos grupos se fueron igualando con el paso del tiempo y se mantuvieron dentro de los límites normales en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes durante el tratamiento a largo plazo.

A parte del tratamiento con hierro, existen otras medidas que pueden usarse en determinados contextos clínicos. Schreiber et al (1996) realizaron un ensayo clínico randomizado y doble ciego para comparar la eficacia entre el tratamiento con hierro oral y con eritropoyetina subcutánea en 34 pacientes con EII y anemia refractaria a terapia con hierro.

Estudiaron los niveles de eritropoyetina sérica en los pacientes con antecedentes de anemia crónica y EII, y se dieron cuenta de que, aunque eran más altos de lo normal, seguían siendo más bajos que en pacientes con anemia por trastornos no inflamatorios y no correspondían con el grado de anemia. Una deficiencia relativa de eritropoyetina, a pesar de una función renal normal, puede contribuir al desarrollo de anemia crónica en pacientes con EII.

También demostraron una asociación entre el grado de anemia, la actividad de la EII y la producción de citoquinas proinflamatorias por monocitos, que se incrementa durante la inflamación intestinal aguda. Con todo esto, el tratamiento de sustitución con eritropoyetina recombinante podría ser beneficioso para pacientes con anemia asociada a la EII y refractaria a la terapia con hierro. Se encontró que la administración subcutánea de dosis farmacológicas de eritropoyetina dos veces por semana, junto con hierro oral, aumentó las concentraciones de Hb en dichos pacientes, mientras que hubo una disminución en el grupo que recibió solo hierro oral.

Por último, el estudio de Hébert et al (1999) se ha seleccionado para valorar los requerimientos de una posible transfusión en los pacientes con EII y anemia. Se trata de un estudio multicéntrico, randomizado y controlado que compara dos tipos de estrategias terapéuticas de cara a la posible transfusión: una más restrictiva, con criterios de transfusión más estrictos ($Hb < 7$ g/dL), frente a otra más liberal (transfusión si $Hb < 10$ g/dL). En el grupo restrictivo se incluyeron 418 pacientes, y en el de la estrategia liberal 420.

Al inicio del estudio, los dos grupos eran bastante similares. Las dos razones más comunes para la admisión en la unidad de cuidados intensivos fueron enfermedades respiratorias y cardíacas. La puntuación promedio de APACHE II fue de 21, y más del 80% de los pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica. Las concentraciones promedio diarias de Hb fueron de 8.5 ± 0.7 g/dL en el grupo restrictivo y de 10.7 ± 0.7 g/dL en el grupo liberal ($P < 0.01$). Dado que los investigadores estaban al tanto de las asignaciones de tratamiento de los pacientes, la realización u omisión de otras intervenciones podrían haber influido en los resultados. El uso de medicamentos,

incluyendo fármacos vasoactivos; la administración de líquidos y el balance de líquidos diarios; y el uso de catéteres fueron similares en ambos grupos durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

El resultado principal (la tasa de mortalidad por todas las causas en los 30 días posteriores a la admisión en la unidad de cuidados intensivos) fue del 18.7% en el grupo restrictivo y del 23.3% en el grupo liberal (IC del 95% para la diferencia entre los grupos, -0.84% a 10.2%; P=0.11). Hubo una tendencia hacia una disminución de la mortalidad a los 30 días entre los pacientes que fueron tratados según la estrategia de transfusión restrictiva. Las diferencias significativas en las tasas de mortalidad durante la hospitalización, las tasas de complicaciones cardíacas y las tasas de disfunción orgánica favorecieron todas a la estrategia restrictiva.

También encontramos que mantener las concentraciones de Hb en el rango de 7.0 a 9.0 g/dL disminuyó el número promedio de concentrados de hematíes transfundidas en un 54%. La preocupación por la exposición a productos sanguíneos ha incrementado el uso de medicamentos más caros como la epoetina alfa y la aprotinina, que reducen la exposición perioperatoria en un promedio de 1 o 2 concentrados de hematíes, con poca evidencia de efectividad general. En contraste, una intervención simple y económica que reduce el umbral de transfusión mejoró los resultados clínicos y redujo la exposición a glóbulos rojos.

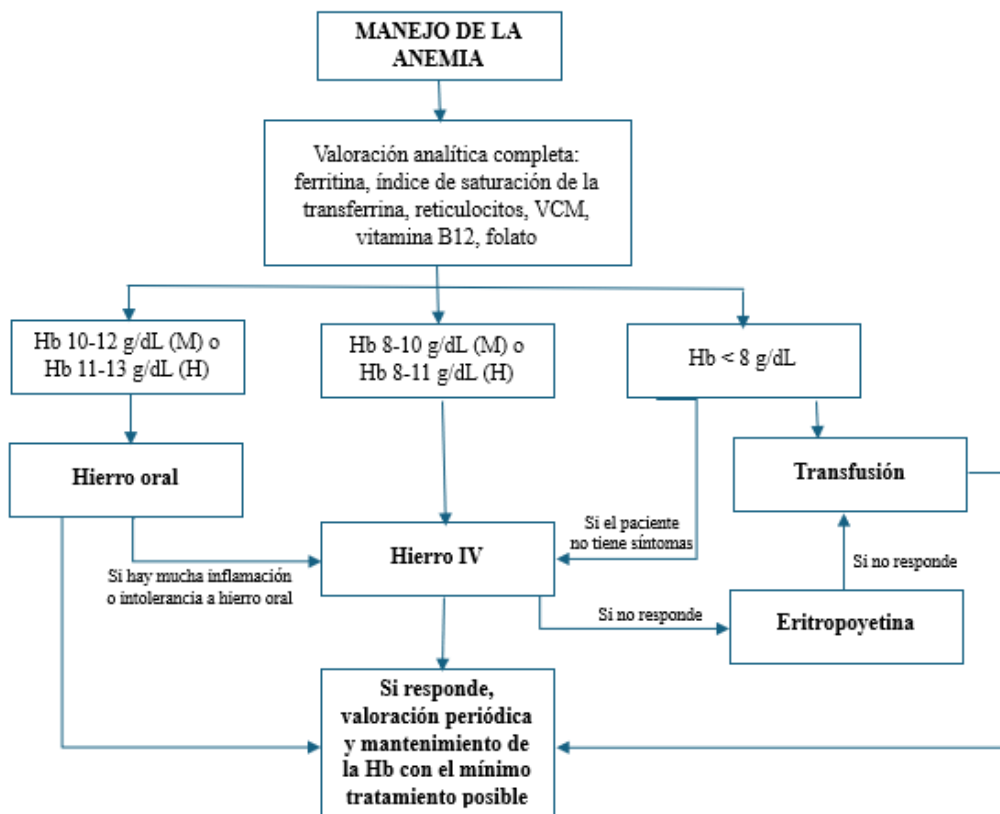


Figura 2 Esquema del manejo de la anemia en la EII. Elaboración propia siguiendo el modelo de las Guías ECCO (13).

3.10 TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Teniendo en cuenta la elevada frecuencia de eventos tromboembólicos comparado con la población general, Las guías de la ECCO recomiendan el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular o fondaparinux en pacientes con EII durante la hospitalización por enfermedad médica aguda o cirugía mayor. Los pacientes con EII que se vayan a someter a un procedimiento quirúrgico mayor deben recibir heparina de bajo peso molecular profiláctica durante al menos 3 semanas después del alta (consenso del 100%).

Se ha estudiado que estas medidas se asocian con una reducción del 54% en el riesgo de tromboembolismo en pacientes con EII después del alta. Para los pacientes no hospitalizados con una exacerbación grave de la EII, se puede considerar la tromboprofilaxis con anticoagulantes, aunque su eficacia no está tan estudiada (consenso del 100%).

En caso de trombosis venosa establecida, los anticoagulantes orales de acción directa son la opción terapéutica preferida y se recomienda estudiar las causas, así como factores de riesgo para determinar el tiempo de tratamiento (consenso del 100%). (13)

4. DISCUSIÓN

Hoy en día, se puede afirmar con total seguridad que el manejo de la EII no se limita tan solo a la clínica digestiva. Está considerada una enfermedad sistémica por su elevada frecuencia de MEI (aparecen en hasta un 50% de los pacientes) que aumentan mucho la morbimortalidad. Por ello, como médicos, debemos valorar la presencia de estas complicaciones en los pacientes, ya sea al inicio (ya que pueden preceder al diagnóstico de la propia EII) como en cualquier otro momento de la enfermedad; o se asocie o no a un brote. El abordaje debe ser precoz, completo, multicéntrico y mantenido en el tiempo, y de esa manera lograr la remisión de los síntomas y un mayor intervalo de tiempo libre de enfermedad, evitando futuros brotes. (1). Para esta revisión sistemática se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura disponible con el objetivo de identificar los mejores tratamientos para las diferentes MEI.

Disponemos de un gran arsenal de fármacos para tratar la EII, cada uno con diferentes mecanismos de acción y diversos efectos sobre la enfermedad de base. Todos ellos pueden ser útiles para el manejo de las MEI (1). Los fármacos clásicos como los corticoides se pueden usar en muchas de las MEI para paliar la sintomatología aguda y reducir la inflamación: en el pioderma gangrenoso, el síndrome de Sweet, en la uveítis, etc. Los inmunosupresores (MTX, SSZ, azatioprina, etc.) se utilizan por el mismo motivo, así como por el efecto ahorrador de corticoides. Los biológicos se utilizan como terapia de segunda línea en muchos de los casos en pacientes no respondedores a las terapias anteriores, siendo los anti TNF α los preferidos por la mayoría de los autores; su uso cada vez es más común ya que se asocian a mecanismos de acción concretos con pocos efectos secundarios y buena respuesta clínica. Además, conviene tener en cuenta que varias de las MEI son dependientes de la actividad de la EII (eritema nodoso o artritis periférica de tipo I, entre otras (11,17)) (tabla 1); por tanto, si se trata el brote, se solucionarán estas manifestaciones.

Las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes, pudiendo aparecer en hasta un 20% de los sujetos (13). El eritema nodoso es la lesión más común, especialmente en mujeres y en la EC. Se trata de una induración rojo-violácea relacionada con el brote de la EII y con la presencia de otras MEI, como la uveítis, la artritis o el pioderma gangrenoso (11). Para su manejo, todos los estudios consultados coinciden en que el control de la EII hará remitir los síntomas del eritema nodoso (28). Se recomienda también un control sintomático de la lesión, que incluye medidas de soporte como vendajes, elevación del miembro afectado o analgesia. En aquellos casos en los que todo esto no sea suficiente, los corticoides sistémicos, inmunosupresores o anti TNF α pueden ser de ayuda. Como alternativa, también se podría usar el yoduro de potasio como tratamiento adyuvante (34). El pioderma gangrenoso es otro tipo de lesión más rara (0,4%-2%), más frecuente en mujeres, en CU y en población de raza negra. La lesión se caracteriza por una placa o nódulo que acaba evolucionando a una úlcera (11,15). Su manejo es más complicado, ya que no suele bastar el control del brote de la EII. Su manejo suele consistir en un tratamiento local (que incluye apósitos, corticoides tópicos, tacrolimus tópico o inyección intralesional de corticosteroides) en combinación con un tratamiento sistémico que se basa en la inmunosupresión. Los corticoides orales se tienden a utilizar como primera opción, pero hay disponibles muchos otros compuestos como la ciclosporina (35), la

azatioprina, el tacrolimus, el metotrexato o la ciclofosfamida (36). En casos refractarios, disponemos de los anti TNF α como el IFX (Brooklyn Et al (2005) y Kaufman Et al (2005)) (30,36). Una localización particular de esta entidad es la periostomal. Su tratamiento es similar al del pioderma gangrenoso de otra localización, pero presenta ciertas diferencias. A parte de una buena cura de la zona de la herida, terapias locales o sistémicas, puede llegar a ser necesario el cierre o reubicación del estoma. Los corticoides tópicos y sistémicos y los fármacos inhibidores de la calcineurina fueron las terapias más utilizadas. En algunos casos en los que no es suficiente el manejo médico, hay que recurrir al cierre o reubicación del estoma (37). El pioderma gangrenoso se asocia con altas tasas de recurrencia. Otras entidades, como el Síndrome de Sweet se tratan con corticoides sistémicos o tópicos, pudiendo escalar a otros inmunosupresores o biológicos si fuese necesario. En el caso de estar provocado por algún fármaco (como la azatioprina), su retirada debe ser la primera medida a tomar (13,11).

Las MEI articulares son bastantes frecuentes y muy incapacitantes. Distinguimos dos tipos de patología: la artritis periférica, que se puede dividir en tipo I y tipo II (tabla 2); y la espondiloartritis axial, que se divide en sacroileitis y espondilitis anquilosante. El manejo de estas MEI puede llegar a ser un reto por la morbilidad que provocan y su independencia de la EII (excepto la artritis periférica tipo I). Existen diversos fármacos que se pueden usar para paliar la sintomatología y hacer remitir la enfermedad: AINES, corticoides (orales o intraarticulares), MTX, SSZ o anti TNF α . El uso de AINES es controvertido, principalmente por su potencial daño en el aparato digestivo (13,38). Los mecanismos subyacentes al daño intestinal y la exacerbación de la EC o CU causados por estos fármacos han sido poco explorados, pero una disminución en la síntesis de prostaglandinas en el colon debido a la inhibición no selectiva de COX-1 y COX-2 parece ser una explicación probable. Las prostaglandinas ejercen efectos antiinflamatorios y protectores sobre la mucosa, que ayudan a mantener la integridad y a estimular la reparación del epitelio gastrointestinal. El tratamiento con AINES convencionales ha demostrado causar un aumento prolongado en la permeabilidad del intestino delgado, facilitando la respuesta inflamatoria a este nivel (38). A pesar de esto, siguen siendo prescritos para la gran mayoría de pacientes. Como alternativa, existen los inhibidores selectivos de la COX-2. Estos fármacos son mucho más seguros que los AINES debido a su mecanismo de acción selectivo (38). Otra opción podría ser la sulfasalacina (39), que mejora tanto la inflamación como la sintomatología en los pacientes con artritis periférica, aunque aquellos pacientes afectados de artropatías axiales no se benefician de este fármaco. Y es que el manejo de la espondiloartritis axial es un reto en el que muchas veces es necesaria la terapia biológica, ya que la terapia con fármacos habituales de la EII no es suficiente, y el manejo exclusivo de la sintomatología con AINES o corticoides se asocia a beneficios a corto plazo y múltiples efectos adversos. Hernández Tejero Et al (2017) recomienda un tratamiento similar al de la artritis periférica de tipo II junto con ejercicio de fisioterapia (28). Entre los biológicos disponibles se encuentran el BKZ (40) o los anti TNF α como ADA (31,41) o el IFX (29,30,42).

También pueden aparecer MEI oftalmológicas durante el curso de la EII en hasta un 5% de los pacientes. Es más frecuente en la EC y en sujetos mayores de 40 años. Además, existe mayor tendencia a su aparición en pacientes que hayan presentado otras MEI, especialmente articulares o dermatológicas (18). Ante un paciente con ojo rojo, quemazón e irritación ocular debemos realizar una exploración precoz del globo ocular y valorar la

agudeza visual si es posible. Ante la más mínima sospecha de escleritis y, sobre todo, uveítis, debemos remitir a oftalmología (13). En el caso de tratarse de una epiescleritis (curso más leve, autolimitado y muchas veces asociada a la actividad de la EII) se puede manejar con lubricantes tópicos, lágrimas artificiales o compresas frías. Si los síntomas persisten, se pueden utilizar corticoides tópicos. Para evitar el uso excesivo de corticoides en el ojo, Williams Et al (2005) (43) valoraron un nuevo abordaje mediante el uso de Ketorolaco tópico frente a placebo (lágrimas artificiales), aunque los resultados no fueron especialmente esperanzadores, ya que el Ketorolaco no demostró ser superior a placebo. Para el manejo de la escleritis, se deben emplear AINES orales o corticoides locales o sistémicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso abusivo de corticoides en el ojo puede provocar efectos adversos como aumento de la presión ocular, cataratas o reactivación de VHS ocular (43). Se debe tener precaución al coadministrar corticoides y AINES debido a su alta capacidad lesiva en el aparato digestivo, especialmente en pacientes con EII (38,44). Sin embargo, la MEI oftalmológica más temida es la uveítis (siendo la uveítis anterior la forma más frecuente en pacientes con EII). Su diagnóstico y tratamiento deben ser precoces para evitar la pérdida de visión del ojo afecto. Los corticoides locales son la primera opción terapéutica. Se usarán los sistémicos si no hay respuesta a los primeros, valorando añadir inmunosupresores como el MTX (45,46) o anti TNF α como el ADA (47,48). Estos dos últimos fármacos son efectivos en la curación de la uveítis, reducen las necesidades de corticoides, y disminuyen el riesgo de brote posterior.

Otra de las MEI más relevantes es la CEP, más por su morbimortalidad que por su frecuencia. Es más común en varones con CU (especialmente pancolitis). El problema de esta entidad es que no presenta tratamiento curativo y todo lo que disponemos tan solo es útil para disminuir la sintomatología y retrasar el avance de la enfermedad o su posible evolución a cirrosis o neoplasia (13,17). El fármaco más usado es el AUDC, que retrasa el avance de la CEP y normaliza los niveles de las enzimas hepáticas (sobre todo fosfatasa alcalina, γ -glutamil transpeptidasa y transaminasas). AUDC induce mejoras clínicas y bioquímicas en pacientes con CEP. El mecanismo principal de acción probablemente sea a través de cambios cualitativos en el pool de ácidos biliares endógenos. De hecho, los ácidos biliares potencialmente tóxicos pueden acumularse en el hígado en formas crónicas de colestasis, mientras que el AUDC es un ácido biliar hidrofílico no tóxico. La administración oral de AUDC a pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) conduce a una disminución significativa de los ácidos biliares primarios circulantes y una mejora en los resultados de las pruebas hepáticas. Dado que la CEP, al igual que la CBP, se caracteriza por colestasis crónica, el mecanismo de acción del AUDC puede ser el mismo en ambas situaciones (50). Los trabajos de Chazouillères Et al (1990) (49), Beuers Et al (1992) (50) y Lindström Et al (2012) (52) apoyan estos datos. Por desgracia, ninguno fue capaz de demostrar una mejoría en la sintomatología que tuviera relevancia estadística. Se ha demostrado la relación existente entre el AUDC a altas dosis (17–23 mg/kg/día) y la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal y sugieren que el efecto preventivo del AUDC frente al cáncer disminuye cuanto más alta es la dosis del fármaco (52). En algún paciente se ha visto mejoría clínica con otros fármacos, como corticoides, azatioprina o colchicina, aunque son casos esporádicos. El uso de biológicos (como IFX, ADA o VDZ) también ha sido estudiado. Por desgracia, no se ha demostrado que sus efectos sean beneficiosos, ya que no mejoran ni la sintomatología ni el patrón enzimático (53). El

tratamiento médico de la CEP es, muchas veces, insuficiente, y muchos de los pacientes entran en lista de trasplante hepático (13).

También se incluye en esta revisión sistemática el manejo de la anemia, a la que podemos considerar la complicación más frecuente de la EII. Sus etiologías son múltiples, predominando el déficit de hierro y la anemia del trastorno crónico (13). Con esto en mente, se recomienda el tratamiento con hierro según el estado clínico y analítico del paciente. Se ha demostrado en múltiples estudios los beneficios que supone el correcto manejo del déficit de hierro en la calidad de vida del paciente, así como en el control del brote de la EII (19,20). Sin embargo, en la actualidad aún existen serios problemas de diagnóstico y tratamiento de esta entidad (54). La elección entre la reposición del hierro oral o IV debe basarse en las condiciones clínicas, intolerancias, intervenciones concomitantes y preferencias del paciente. La principal diferencia es que el hierro oral tarda más en alcanzar la normalización de los niveles de Hb. Esto respalda el uso de hierro intravenoso en situaciones donde se requiere un reemplazo urgente de hierro, como intervenciones quirúrgicas, mientras que tanto el hierro intravenoso como el oral pueden considerarse para el control a largo plazo de la deficiencia crónica de hierro, dependiendo de la disponibilidad de recursos, el perfil de tolerabilidad y la preferencia del paciente. Existen también terapias alternativas, como la eritropoyetina. (57) (asociada a hierro oral o IV) en aquellos pacientes que no responden a hierro solo. También existe la posibilidad de una transfusión, aunque debe limitarse lo máximo posible a reducciones muy marcadas de la Hb (58).

Por último, es importante mencionar lo que recomiendan las guías de la ECCO sobre el manejo de los tromboembolismos. Teniendo en cuenta el riesgo aumentado de estos pacientes de presentar estos eventos, se recomienda la heparina de bajo peso molecular de manera profiláctica en todo paciente ingresado por enfermedad aguda o que vaya a ser sometido a alguna intervención. En el caso de trombosis establecida, se recomiendan los anticoagulantes orales de acción directa (13).

Esta revisión sistemática ha recopilado estudios sobre los mejores tratamientos de las MEI más frecuentes siguiendo la metodología PRISMA (25). Entre sus principales fortalezas se encuentra la cantidad de referencias que aportan evidencia sobre los usos de diversos fármacos útiles en estas complicaciones, centrándose en la curación de las lesiones, la mejoría de la sintomatología, la prevención de futuras recidivas y la mejoría de la calidad de vida. Algunos de los estudios también advierten sobre los posibles efectos secundarios, así como el uso de terapias alternativas para evitarlos. Todo esto fue posible gracias a una estrategia de búsqueda amplia que permitió incluir un gran número de estudios.

Las principales limitaciones son la heterogeneidad de los estudios provocada por los diversos diseños de estos, las variaciones de los tamaños muestrales o el período de seguimiento.

Gracias a los avances de la medicina moderna en farmacología y las mejoras en la atención al paciente, el futuro del tratamiento de las MEI es prometedor. Se ha visto una gran mejoría de muchas de ellas con fármacos biológicos, lo que permite confiar en que futuros tratamientos sean igual o más efectivos y así dispongamos de más herramientas para combatirlas.

5. CONCLUSIONES

- La EII está considerada una enfermedad sistémica. Por ello, en su diagnóstico y manejo es muy importante valorar la presencia de MEI que compliquen el cuadro clínico. Muchas de estas MEI pueden preceder al propio diagnóstico de la EII, así que su presencia debe hacernos sospechar de ella.
- Muchas de las MEI son dependientes del curso de la EII (eritema nodoso o artritis periférica de tipo I), y el tratamiento del brote puede controlarlas o curarlas.
- La mayoría de los fármacos que se usan en la EII constituyen alternativas útiles para un gran número de MEI.
- Dentro de la MEI dermatológicas, el pioderma gangrenoso puede llegar a suponer un reto, aunque se ha visto que puede responder a corticoides, ciclosporina o anti TNF α .
- Las MEI articulares son muy incapacitantes por los síntomas que provocan. El uso de AINES debería evitarse lo máximo posible para evitar el brote de EII, sin embargo, se ha visto que no es así. Los inhibidores selectivos de la COX2 han sido efectivos y resultan más seguros.
- Disponemos de alternativas como, corticoterapia sistémica o intraarticular, inmunosupresores o biológicos para las formas axiales, aunque suelen responder peor.
- Las MEI oftalmológicas también son comunes, especialmente si se asocian a MEI previas. Es importante la valoración urgente por un oftalmólogo ante la sospecha de uveítis o escleritis.
- El uso de AUDC ha sido útil en el manejo de pacientes con CEP, aunque no existe tratamiento curativo de esta entidad. Los biológicos no han demostrado efectividad.
- Se debe realizar screening de anemia en todos los pacientes con EII aguda debido a su alta frecuencia. El tratamiento con hierro (ya sea oral o IV) debe administrarse en todos los pacientes que la presenten.
- La medida más efectiva frente a los eventos tromboembólicos es la prevención ante todo paciente que ingrese por enfermedad aguda o se vaya a someter a alguna intervención.
- El manejo de la EII debe llevarse a cabo de manera multidisciplinar, integrando a médicos gastroenterólogos, dermatólogos, reumatólogos, oftalmólogos y médicos de atención primaria, con el fin de proporcionar una atención de calidad y global a todos los pacientes con EII, presenten o no MEI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison: Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2017.
2. C F. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Programa de Enfermedad inflamatoria intestinal. 2019; 30(4): p. 257-261.
3. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares M, Rodríguez C, Riestra S. 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; 10(13): p. 2885.
4. Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Ricart E, Esteve M, et al. ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(7): p. 654-661.
5. Sambuelli A, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, Bellicoso M. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamientos. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019; 49(4): p. 263-270.
6. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019.
7. La Rosa Hernandez D, Sánchez Castañeda N, Vega Sánchez H. Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch Cuba Gastroenterol.* 2020; 1(3).
8. Fernández-Tomé S, Marín A, Ortega Moreno L, et al. Immunomodulatory Effect of Gut Microbiota-Derived Bioactive Peptides on Human Immune System from Healthy Controls and Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2019; 11(11): p. 2605.
9. Noble AJ, Nowak JK, Adams AT, Uhlig HH, Satsangi J. Defining Interactions Between the Genome, Epigenome, and the Environment in Inflammatory Bowel Disease: Progress and Prospects. *Gastroenterology.* 2023; 165(1).
10. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine.* 2021; 36.
11. Vavrinka S, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos P, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(8): p. 1982-1992.
12. Harbord M, Annese V, Vavricka S, Allez M, Barreiro de Acosta M, Boberg K. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(3): p. 239-254.
13. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Barreiro de Acosta M. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2024; 18(1): p. 1-37.

14. Jansen F, Vavricka S, den Broeder A, de Jong E, Hoentjen F, van Dop W. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterology Journal*. 2020; 8(9).
15. Greuter T, Navarini A, Vavricka S. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017.
16. Sheldon D, Sawchuk L, Kozarek R. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg*. 2000; 135: p. 564-568.
17. Levine J, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011; 7(4): p. 235-241.
18. 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: p. 1027-1030.
19. Gisbert JP, Gomollón F. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(37): p. 4659-4665.
20. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6(3): p. 62-72.
21. Bernstein C, Nugent Z, Singh H. Persistently High Rate of Venous Thromboembolic Disease in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021; 116(7).
22. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019; 30: p. 273-282.
23. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Arzteblatt international*. 2020; 117(33-34): p. 564-574.
24. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de Paula J, Galiano MT, Ibáñez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017; 82(1): p. 46-84.
25. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting. *PLoS Med*. 2021; 18(3).
26. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hosp Resea Insti. 2014.
27. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17(1): p. 1-12.
28. Hernández-Tejero M, Granja-Navacerrada A, Bernal-Checa P, Piqué-Becerra R, Algaba-García A, Guerra-Marina I, et al. Prevalence, risk factors and response to treatment of extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(9): p. 627-633.

29. Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, Cozzolino A, Lembo G, Attenu M, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34: p. 387-391.
30. Kaufman I, Caspi D, Yeshurum D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int*. 2005; 25: p. 406-410.
31. Barreiro de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez Muñoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *REV ESP ENFERM DIG*. 2012; 104(9): p. 468-472.
32. Narula N, Aruljothy A, C. L. Wong E, Homenauth R, Alshahrani A, Marshall JK, et al. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021; 9: p. 581-589.
33. Ferretti F, Et al. The impact of biologic therapies on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Front. Med*. 2022; 9.
34. Anzengruber F, Mergenthaler C, Murer C, Dummer R. Potassium Iodide for Cutaneous Inflammatory Disorders: A Monocentric, Retrospective Study. *Dermatology*. 2018.
35. Ormerod A, Thomas K, Craig F, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 350.
36. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden J, Williams J, Griffiths C, et al. nfliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006; 55: p. 505-509.
37. Barbosa N, Tolkachjov S, el-Azhary R, Davis M, Et al. Clinical features, causes, treatments, and outcomes of peristomal pyoderma gangrenosum (PPG) in 44 patients: The Mayo Clinic experience, 1996 through 2013. *J AM ACAD DERMATO*. 2016.
38. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: p. 1371-1380.
39. Clegg D, Reda D, Abdellatif M. COMPARISON OF SULFASALAZINE AND PLACEBO FOR THE TREATMENT OF AXIAL AND PERIPHERAL ARTICULAR MANIFESTATIONS OF THE SERONEGATIVE SPONDYLARTHROPATHIES. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1999; 11.
40. Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, Magrey M, Maksymowych W, Tomita T, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83: p. 199-213.
41. Luchetti M, Benfaremo D, Ciccia F, Bolognini L, Ciferri M, Farinelli A, et al. Adalimumab efficacy in enteropathic spondyloarthritis: A 12-mo observational multidisciplinary study. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(39): p. 7139-7149.

42. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: p. 1664-1669.
43. Williams C, Browning A, Sleep T, Webber S, McGill J. A randomised, double-blind trial of topical ketorolac vs artificial tears for the treatment of episcleritis. *Eye.* 2005; 19: p. 739-742.
44. Agrawal R, Lee C, Gonzalez-Lopez J, Khan S, Rodrigues V, Pavesio C. Flurbiprofen : A non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitor for treatment of non-infectious, non-necrotising anterior scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24(1): p. 35-42.
45. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, Neumann R. Methotrexate as a first-line corticosteroid sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2003; 11(2): p. 131-139.
46. Samson C, Waheed N, Baltatzis S, Foster S. Methotrexate Therapy for Chronic Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2001; 108.
47. Jaffe G, Et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *n engl j med.* 2016; 375: p. 932-943.
48. Nguyen Q, Et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: p. 1183-1192.
49. Chazouillères O, Et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology.* 1990; 11: p. 120-123.
50. Beuers U, Et al. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A Placebo-controlled Trial. *Hepatology.* 1992; 16: p. 707-714.
51. Olsson R, Et al. High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: A 5-Year Multicenter, Randomized, Controlled Study. *GASTROENTEROLOGY.* 2005; 129: p. 1464-1472.
52. Lindström L, Et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: p. 451-457.
53. Tse C, Loftus Jr E, Raffals L, Gossard A, Lightner A. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48: p. 190-195.
54. Fiorino G, Et al. Iron therapy supplementation in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: findings from a real-world analysis in Italy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2024; 36.
55. Gisbert J, Et al. Oral and Intravenous Iron Treatment in Inflammatory Bowel Disease: Hematological Response and Quality of Life Improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15.
56. Howaldt S, Et al. Long-Term Effectiveness of Oral Ferric Maltol vs Intravenous Ferric Carboxymaltose for the treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients With Inflammatory

Bowel Disease: Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022; 28.

57. SCHREIBER S, Et al. RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334(10).
58. Hébert P, Et al. A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF TRANSFUSION REQUIREMENTS IN CRITICAL CARE. *The New England Journal of Medicine*. ; 340(6).

ANEXO DE TABLAS

Tabla 6 Tratamiento de las MEI según las Guías ECCO y el trabajo de Hernández Tejero Et al. Diseño basado en la tabla de Vavrinka Et al (11).

MEI	ECCO GUIDELINES		Hernández-Tejero Et al (2017)
	1º LÍNEA TERAPÉUTICA	2ª LÍNEA TERAPÉUTICA	
ARTICULARES			
Espondiloartritis axial	AINEs, inhibidores de la COX.2, fisioterapia, MTX o SSZ	Infliximab, Adalimumab	AINEs, inhibidores de la COX.2, fisioterapia, MTX o SSZ, biológicos
Artritis periférica	Tratamiento de la EII de base (tipo I) AINEs, inhibidores de la COX-2, corticoides orales o intraarticulares, SSZ.	Infliximab, Adalimumab	Tratamiento de la EII de base (tipo I) AINEs, inhibidores de la COX-2, corticoides orales o intraarticulares, SSZ.
DERMATOLÓGICAS			
Eritema nodoso	Tratamiento de la EII de base	Corticoides, Infliximab, Adalimumab	Tratamiento de la EII de base 2ª línea: corticoides orales o tópicos o IFX
Pioderma gangrenoso	Corticoides orales, anti TNF α .	ciclosporina, inmunosupresores	No hay referencia
Síndrome de Sweet	Corticoides tópicos u orales y control de la EII.	Infliximab	No hay referencia
OCULARES			
Uveitis	Corticoides tópicos o sistémicos, fármacos ahorradores de esteroides	Infliximab, Adalimumab	Corticoides y anti TNF α
Epiescleritis	Corticoides tópicos	Corticoides sistémicos	Corticoides y anti TNF α
Escleritis	AINEs o corticoides sistémicos	Ahorradores de corticoides, anti TNF α	Corticoides y anti TNF α
HEPATOBIILIARES			
CEP	AUDC o CPRE	Trasplante	No hay referencia

Pancreatitis	Similar al de una pancreatitis no asociada a EII		No hay referencia
ANEMIA	Hierro oral o IV, reposición déficit de micronutrientes	Eritropoyetina, transfusión	No hay referencia
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; MEI: Manifestaciones extraintestinales; MTX: Metotrexato; SSZ: Sulfasalazina; AUDC: Ácido ursodesoxicólico			

Tabla 7 Estudios sobre el uso de biológicos en las MEI de la EII.

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADAS	RESULTADOS	VALORACIÓN DE LA CALIDAD
Rispo et al	2005, Cohortes	15 (EC)	IFX	Articulares, dermatológicas y oftalmológicas	100% mostraron al menos mejoría (especialmente artralgias)	NOS: 7 puntos
Kaufman et al	2005, Cohortes	22 (EC) y 1 (CU)	IFX	Articulares, dermatológicas y oftalmológicas	70%	NOS: 8 puntos
Barreiro de Acosta et al	2012, Cohortes	42 (EC)	ADA	Articulares, dermatológicas y oftalmológicas	66,6 % a los 6 meses	NOS: 9 puntos
Ferreti et al	2022, Observacional prospectivo multicéntrico	1182	VDZ frente a otros biológicos no selectivos	Articulares, dermatológicas y oftalmológicas	VDZ mostró mayor tasa de complicaciones con relación con las MEI	NOS: 6 puntos
Narula et al	2021, ensayo clínico randomizado	734 (EC)	UST	Articulares, dermatológicas y oftalmológicas	Sin diferencias significativas frente a placebo, salvo las dermatológicas	Jadad: 5 puntos

EC: enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa; MEI: Manifestaciones extraintestinales IFX: Infliximab; ADA: Adalimumab; VDZ: Vedolizumab; UST: Ustekinumab

Tabla 8 Estudios sobre los tratamientos de las MEI dermatológicas.

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADA	RESULTADOS	VALORACIÓN DE CALIDAD
Anzengruber et al	2018, Cohortes retrospectivo	35	Yoduro de potasio	Diversas afectaciones dermatológicas, entre ellas el EN	55,5% de los pacientes con EN mostraron mejoría	NOS: 7 puntos
Ormerod et al	2015, Ensayo clínico randomizado y multicéntrico	112 (4 no completaron)	Ciclosporina (57 pacientes) y prednisolona (51 pacientes, grupo control)	Pioderma gangrenoso	6 semanas: sin diferencias entre los grupos. 6 meses: sin diferencias, con tasas de curación del 47% en ambos.	Jadad: 5 puntos
Brooklyn et al	2005, Ensayo clínico randomizado	30	IFX (13 pacientes) y placebo (17 pacientes)	Pioderma gangrenoso	Tasa global de respuesta a IFX 69% (remisión en el 21%)	Jadad: 5 puntos
Barbosa et al	2016, Observacional prospectivo	44	Corticoides, inmunosupresores, terapia local o cirugía	Pioderma gangrenoso periestomal	Remisión en 94% de los pacientes, pero altas tasas de recurrencia (hasta el 60%)	NOS: 6 puntos

MEI: Manifestaciones extraintestinales; **IFX:** Infliximab; **EN:** Eritema nodoso.

Tabla 9 Estudios sobre los tratamientos de las MEI articulares.

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADAS	RESULTADOS	VALORACIÓN DE LA CALIDAD
Reinish et al	2003, Ensayo clínico	32 (13 artritis y 19 solo artralgia)	Rofecoxib	Artritis periférica	Respuesta del 36% pacientes con artritis y del 50% de los pacientes con artralgia	Jadad: 1 punto
Clegg et al	1999, Ensayo clínico	619	Sulfasalazina frente a placebo	Artritis periférica, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica	Respuesta del 60% para artritis periférica (42% placebo). En artritis axial no hubo diferencias.	Jadad: 5 puntos
Baraliakos et al	2023, Ensayo clínico	576	BKZ	Espondiloartropatía axial	Mejoría en los índices de actividad y síntomas a las 52 semanas post-tratamiento	Jadad: 5 puntos
Luchetti et al	2017, Cohortes	52 (31 con EC y 21 con CU)	ADA	Espondiloartropatía axial	Mejoría significativa en sintomatología e inflamación a los 6 y 12 meses.	NOS: 8 puntos
Generini et al	2004, ensayo clínico	24	IFX	Espondiloartropatía axial y artritis periférica	Mejoría clínica significativa en sintomatología articular respecto a grupo control	Jadad: 1 punto

EC: enfermedad de Crohn; **CU:** Colitis ulcerosa; **MEI:** Manifestaciones extraintestinales **IFX:** Infliximab; **ADA:** Adalimumab; **BKZ:** Bimekizumab.

Tabla 10 Estudios sobre los tratamientos de las MEI oftalmológicas.

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADAS	RESULTADOS	VALORACIÓN DE LA CALIDAD
Williams et al	2005, Ensayo clínico	37 (19 con Ketorolaco y 18 placebo)	Ketorolaco tópico frente a lágrimas artificiales (placebo)	Epiescleritis	No se demostró superioridad del ketorolaco frente a placebo para aliviar sintomatología	Jadad: 5 puntos
Agrawal et al	2016, Cohortes retrospectivas	126 (65 solo con AINE y 61 con AINE + corticoides)	Flurbiprofeno (AINE)	Escleritis	Respuesta del 95% del grupo solo AINE y del 88% en el grupo AINE + corticoides	NOS: 8 puntos
Kaplan-Messas et al	2003, Cohortes	39	MTX	Uveítis	El 79% respondieron. Permitted disminuir dosis de corticoides.	NOS: 8 puntos
Samson et al	2001, Serie de casos	160	MTX	Uveítis	El 76% respondieron.	NOS: 6 puntos
Jaffe et al	2016, ensayo clínico	217 (110 grupo ADA y 107 placebo)	ADA	Uveítis	ADA demostró ser más efectivo que placebo como tratamiento.	Jadad: 5 puntos
Ngyen et al	2016, ensayo clínico	229 (115 con ADA y 114 con placebo)	ADA	Uveítis	Aquellos incluidos en el grupo ADA mostraron menos riesgo de activación de la uveítis.	Jadad: 5 puntos

MEI: Manifestaciones extraintestinales **MTX:** Metotrexato; **ADA:** Adalimumab.

Tabla 11 Estudios sobre los tratamientos de la CEP.

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADAS	RESULTADOS	VALORACIÓN DE LA CALIDAD
Chazouillères et al	1990, Cohortes	15	AUDC	Colangitis esclerosante primaria	A los 6 meses demostró mejoras en las enzimas hepáticas. Las mejoras en sintomatología no fueron significativas.	NOS: 5 puntos
Beuers et al	1992, Ensayo clínico	14 (6 con AUDC y 8 con placebo), solo 12 completaron	AUDC	Colangitis esclerosante primaria	A los 12 meses, mismos resultados que el anterior	Jadad: 5 puntos
Olsson et al	2005, Ensayo clínico	219 (110 con AUDC y 109 con placebo)	AUDC	Colangitis esclerosante primaria	Mismos resultados.	Jadad: 5 puntos
Lindström et al	2012, Ensayo clínico	Los participantes del estudio anterior que fuesen tratados con AUDC	AUDC a altas dosis	Colangitis esclerosante primaria	La dosis más elevada de AUDC tiene menor efecto quimiopreventivo en el desarrollo de cáncer colorrectal.	Jadad: 5 puntos
Tse et al	2018, Cohortes	75 (48 con CU, 24 EC y 3 colitis indeterminada)	IFX, ADA o VDZ	Colangitis esclerosante primaria	A los 6-8 meses y a los 12-14 meses no se objetivaron mejoras en la CEP tratada con biológicos	NOS: 8 puntos

CU: Colitis ulcerosa; **EC:** Enfermedad de Crohn; **MEI:** Manifestaciones extraintestinales **AUDC:** Ácido ursodesoxicólico; **IFX:** Infliximab; **ADA:** Adalimumab; **VDZ:** Vedolizumab.

Tabla 12 Manejo de la anemia en la EII

ESTUDIO	AÑO Y TIPO	PARTICIPANTES	FÁRMACO A ESTUDIO	MEI ESTUDIADAS	RESULTADOS	VALORACIÓN DE LA CALIDAD
Fiorino et al	2024, Observacional retrospectivo	1753 (1077 tratados con hierro y 676 no tratados)	Hierro oral e IV	Anemia	Aquellos pacientes tratados con hierro mostraron mejoría en la sintomatología, calidad de vida y actividad de la EII	NOS: 7 puntos
Gisbert et al	2009, Prospectivo abierto	100 (59 EC y 41 CU)	Hierro oral vs. IV	Anemia	La normalización de la Hb se obtuvo en el 86% de los pacientes (89% hierro oral y 77% en hierro IV)	NOS: 8 puntos
Howaldt et al	2005, Ensayo clínico	250 (125 con hierro oral y 125 con IV)	Hierro oral vs. IV	Anemia	No diferencias significativas en la normalización de la Hb entre los dos grupos. El hierro IV alcanzó antes los objetivos.	Jadad: 5 puntos
Schreiber et al	2012, Ensayo clínico	34	Eritropoyetina + hierro oral vs. Hierro oral	Anemia refractaria a tratamiento con hierro	En pacientes refractarios a tratamiento con hierro, la administración de eritropoyetina junto con hierro mejora la Hb.	Jadad: 5 puntos
Hébert et al	1999, Ensayo clínico	838 (420 con estrategia liberal y 418 con estrategia restrictiva)	Transfusión	Anemia	Teniendo en cuenta la mortalidad, normalización de Hb, morbilidad y costes sanitarios, la estrategia restrictiva fue mejor,	Jadad: 3 puntos

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; **CU:** Colitis ulcerosa; **EC:** Enfermedad de Crohn; **MEI:** Manifestaciones extraintestinales; **IV:** Intravenoso.