

[Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal: conceptos, tratamiento e implicaciones actuales para el manejo de la enfermedad](#)

Gerhard Rogler,¹ Abha Singh,² Arthur Kavanaugh,² y David T. Rubin³

[Gastroenterology. 2021 octubre; 161\(4\): 1118–1132.](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8564770/>

La versión editada final del editor de este artículo está disponible en [Gastroenterología](#)

Ver otros artículos en PMC que [citan](#) el artículo publicado.

Abstracto

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son enfermedades sistémicas que se manifiestan no solo en el tracto intestinal/GI sino también en muchos pacientes en órganos extraintestinales. La calidad de vida de los pacientes con EII puede verse significativamente afectada por estas manifestaciones extraintestinales (EIM). Es importante conocer la prevalencia, fisiopatología y presentación clínica de las EIM para adaptar las opciones terapéuticas para cubrir todos los aspectos de la EII.

Los EIM pueden ocurrir en hasta el 24 % de los pacientes con EII antes del inicio de los síntomas intestinales y deben reconocerse para iniciar los procedimientos de diagnóstico apropiados. Los EIM afectan con mayor frecuencia a las articulaciones, la piel o los ojos, pero también pueden afectar a otros órganos como el hígado, los pulmones y el páncreas. Es un error frecuente pensar que una terapia exitosa de la inflamación intestinal será suficiente para tratar satisfactoriamente las EIM en la mayoría de los pacientes con EII.

En general, la artritis periférica, las úlceras aftosas orales, la epiescleritis o el eritema nodoso pueden asociarse con inflamación intestinal activa y pueden mejorar con el tratamiento estándar de la inflamación intestinal. Por otro lado, la uveítis anterior, la espondilitis anquilosante (EA) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) suelen ocurrir independientemente de los brotes de la enfermedad. Esta revisión proporciona una descripción completa de la epidemiología, la fisiopatología, la presentación clínica y el tratamiento de las EIM en la EII. o el eritema nodoso puede estar asociado con una inflamación intestinal activa y puede mejorar con el tratamiento estándar de la inflamación intestinal.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, manifestaciones extraintestinales, artralgias, artritis, psoriasis, espondiloartropatía, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, colangitis esclerosante primaria

Introducción

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) no solo afectan el tracto gastrointestinal (GI), sino que también pueden afectar a muchos otros órganos del cuerpo. La afectación de órganos fuera del tracto gastrointestinal suele denominarse manifestaciones extraintestinales (EIM, por sus siglas en inglés) de la [EII 1-3](#). Los EIM ocurren con una frecuencia variable según el órgano afectado. Los EIM pueden ocurrir antes o después del diagnóstico de EII. Pueden afectar significativamente la calidad de vida (QoL) de los pacientes con EII, a veces más que la enfermedad intestinal. Con frecuencia, las EIM requieren tratamientos específicos o al menos deben tenerse en cuenta a la hora de decidir el tratamiento de la inflamación intestinal [1-3](#). Los EIM pueden ocurrir junto con brotes de la EII subyacente y responder al tratamiento de la inflamación intestinal o pueden ser independientes de la actividad de la EII.

Las EIM deben diferenciarse de las complicaciones extraintestinales de la EII [4](#). Las complicaciones extraintestinales son secuelas directas o indirectas de la inflamación intestinal. Las EIM pueden definirse como “una patología inflamatoria en un paciente con EII que se localiza fuera del intestino y cuya patogenia depende de la extensión/translocación de las respuestas inmunitarias del intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición ambiental o genética común con la EII” [5](#). Las EIM son comunes tanto en la colitis ulcerosa (CU) [6](#) como en la enfermedad de Crohn (EC).

Tanto en la EC como en la CU, las EIM afectan con mayor frecuencia al sistema musculoesquelético (p. ej., artritis axial y periférica, entesitis), piel (p. ej., pioderma gangrenoso, eritema nodoso, síndrome de Sweet y estomatitis aftosa), tracto hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria) y ojos (epiescleritis, uveítis anterior e iritis) ([tabla 1](#)). Sin embargo, casi cualquier órgano puede verse afectado. Estas manifestaciones de órganos pueden no ser clínicamente obvias ni fáciles de detectar. Por ejemplo, una pancreatitis aguda o crónica asociada con la EII (y no con medicamentos para la EII como la azatioprina) es rara [7,8](#). Sin embargo, se observa insuficiencia exocrina asintomática, anomalías del conducto pancreático e hiperamilasemia hasta en el 18 % de los pacientes con EII [9](#) y se pueden encontrar anticuerpos contra el tejido pancreático exocrino (PAB) hasta en el 29 % de los pacientes con EC pero no con CU [9](#). Otras condiciones como la neumonitis o la colangitis esclerosante primaria pueden persistir en pacientes con CU, incluso después de la proctocolectomía.

tabla 1 Manifestaciones extraintestinales de las enfermedades inflamatorias del intestino

Sistema de órganos	Eventos	Predominio
Gastrointestinal	Colangitis esclerosante primaria Pancreatitis autoinmune Hepatitis autoinmune	CU: hasta el 5%; EC: raro raro raro (< 1%)
mucocutáneo	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Úlceras aftosas orales Síndrome de Sweet Granulomatosis orofacial	5-15% en EC; 2-10% en CU 0,4-2,6% en EII 5-50% en EC rara rara
musculoesquelético	Artritis asociada a EII Artritis periférica Artritis axial Entesitis	CD: 10–20%; CU: 4-14% Hasta 50% en EC (asintomática)
Ocular	Epiescleritis y escleritis Uveítis anterior	Escleritis: hasta 1%; CD 5-12%; CU 3.5–4.1%
Pulmonar	neumonitis	raro
Vascular	Enfermedad cardiovascular Tromboembolismo Trombosis de la vena porta	nd aumento de 3 a 4 veces raro

Los EIM en la EII representan un desafío para los proveedores de atención médica que los tratan. Los planes multidisciplinarios de manejo integrado en las prácticas de EII pueden mejorar los resultados y la calidad de vida ⁶.

Epidemiología, frecuencia y cronología de las EIM en la EII

La prevalencia e incidencia de los EIM depende de los tipos de EIM incluidos en las definiciones descritas anteriormente. Definiciones más estrictas de EIM, como lo sugiere el grupo de trabajo sobre EIM de la Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y la Colitis (ECCO), darán como resultado estimaciones más bajas de prevalencia: "Una patología inflamatoria en un paciente con EII que se encuentra fuera del intestino y para la cual la patogénesis depende de la extensión/translocación de las respuestas inmunitarias del intestino, o es un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición ambiental o genética común con la EII" ⁵. Dado este potencial de variabilidad, tal vez no sea sorprendente que los EIM en la EII se hayan informado con frecuencias que van desde el 6% hasta el 47% ¹⁰ (Figura 1a). Una complicación adicional de la evaluación de la prevalencia es el hecho de que los pacientes pueden verse afectados por más de un EIM. El estudio Swiss IBD Cohort (SIBDCS), un gran estudio de cohortes de EII basado en Suiza que se centra en las manifestaciones extraintestinales, informó que hasta el 25 % de los pacientes con EII afectados por EIM sufren varios EIM (hasta cinco) ¹¹. En esta cohorte, el 29% de los pacientes con EII fueron diagnosticados con EIM, de los cuales el 63% presentó 1 EIM, el 26% 2, el 5% 3, el 2% 4 y el 3% 5 EIM durante el período de observación ¹¹ (Figura 1b).

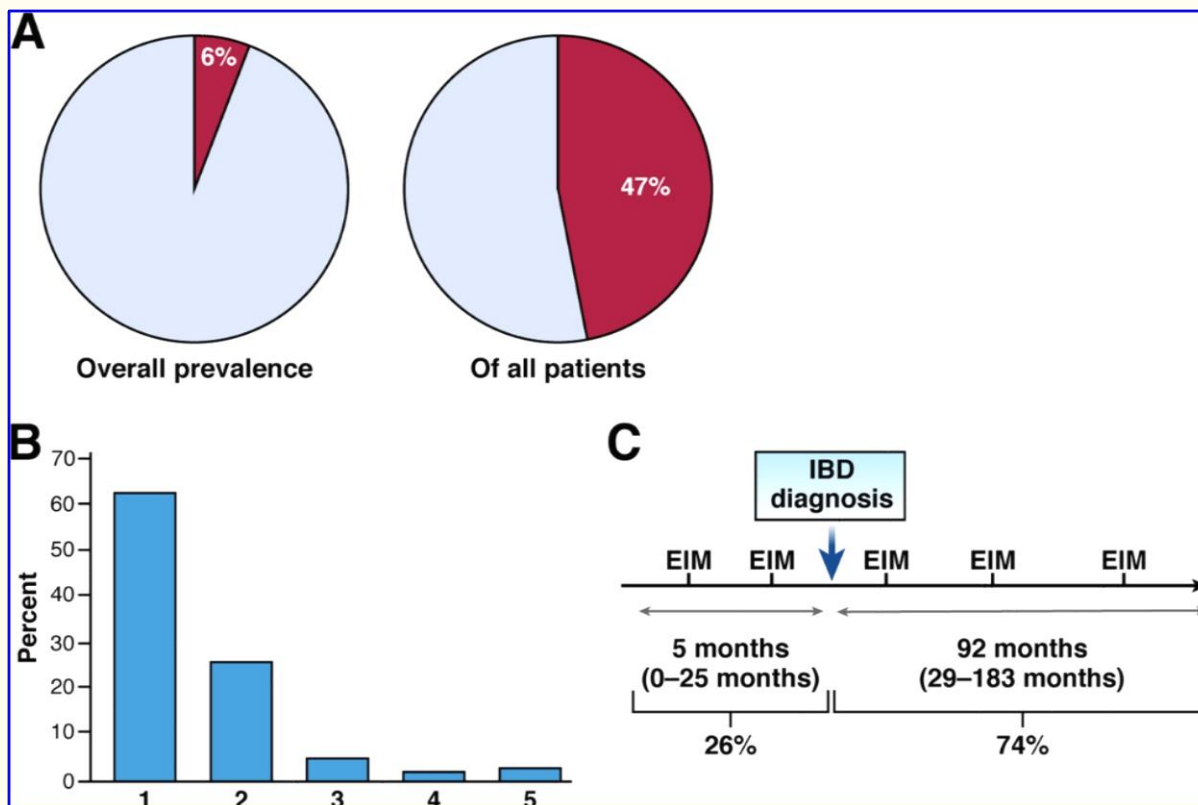


Figura 1: Epidemiología de las manifestaciones extraintestinales en pacientes con EII

A) Según la definición, se informa que la prevalencia de EIM está entre el 6 % y el 47 % de todos los pacientes. B) Los pacientes pueden estar afectados por más de un EIM. Más del 20% de todos los pacientes con EII informan 2 EIM. Más del 10% de los pacientes reportan 3 o más EIM diferentes. C) Los EIM pueden ocurrir antes o después del diagnóstico de EII.; El 26% de todos los pacientes con EIM informan la aparición de EIM hasta 25 meses (mediana de 5 meses) antes del diagnóstico de EII.

Los EIM pueden ser más frecuentes en la EII de inicio temprano y en pacientes más jóvenes¹², sin embargo, esto no se ha encontrado en todos los estudios. Grossman y DeBenedetti informaron EIM en hasta el 68 % de los pacientes pediátricos con EII¹³ y Stawarski et al. informaron que el 50% de los pacientes con CU y el 80% con EC tenían EIM¹⁴. En cambio, el grupo SIBDCS informó una prevalencia de EIM del 16,7% (55/329) en pacientes pediátricos con EII¹⁵. Con una definición estricta de EIM y el análisis de 481 pacientes con EC de inicio pediátrico y 386 pacientes con CU de inicio pediátrico, solo se informó una tendencia hacia tasas más altas de estomatitis en EC y de CEP y EA en CU¹⁶. Además, la granulomatosis orofacial se observa principalmente en niños o adolescentes varones (proporción hombre:mujer de al menos 2:1) que padecen CD^{17–20}.

Los EIM pueden presentarse clínicamente antes o después del inicio (o diagnóstico) de la EII. Hasta un 26% de los casos pueden sufrir su primera MIE antes del diagnóstico de EII (mediana de tiempo 5 meses antes del diagnóstico de EII) y en un 74% de los casos, la primera MIE se manifiesta después del diagnóstico de EII (mediana: 92 meses)¹¹ (Figura 1c). Antes del diagnóstico de EII, se diagnosticó artritis periférica en el 19,7 % de los pacientes con EIM, artropatía axial/espondilitis anquilosante en el 39,1 %, estomatitis aftosa en el 27,8 % de los pacientes, uveítis en el 52,2 %, eritema nodoso en el 14,3 %, pioderma gangrenoso en el 14,3 % y CEP en el 23,8% de los pacientes.¹¹

Fisiopatología de los EIM en la EII

Se ha asumido que los factores relevantes para la patogenia de las MIE son similares o iguales a los de la inflamación intestinal⁵. Los factores de riesgo genéticos parecen desempeñar un papel, ya que varios se comparten entre la EII y varios EIM. Además, los factores ambientales parecen desempeñar un papel. El sistema inmunitario innato y adaptativo ciertamente juega un papel importante en el inicio y la perpetuación de la inflamación del órgano. Además, la interacción con componentes de la microbiota puede ser importante.

Factores de riesgo genéticos

La contribución del riesgo genético en la patogenia de las EIM se ilustra mediante estudios de asociación que describen una concordancia para las EIM en el 70 % de las parejas de padres e hijos y en el 84 % de las parejas de hermanos²¹. Además, existe una superposición significativa entre los loci de riesgo genético para EIM y EII^{5, 22}. La primera variante de riesgo identificada en

pacientes con EC, NOD2/CARD15, también se ha asociado con sacroileítis y uveítis ^{23,24} (Figura 2). Weizman y colaboradores investigaron los EIM de la piel y encontraron asociaciones entre el pioderma gangrenoso y loci de EII conocidos como IL8RA, PRDM1, USP15 y TIMP3 ²⁵ (Figura 2). Para el eritema nodoso, encontraron asociaciones genéticas significativas con otras variantes de susceptibilidad a la EII, incluidas PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207, ITGB3, así como rs6828740 (4q26) ²⁵ (Figura 2). En pacientes con CEP, también se han identificado variantes de riesgo de EII, incluidas UBASH3A, BCL2L11, FOXO1, IRF8, así como SOCS1, JAK2, STAT3 y TYK2 ²³.

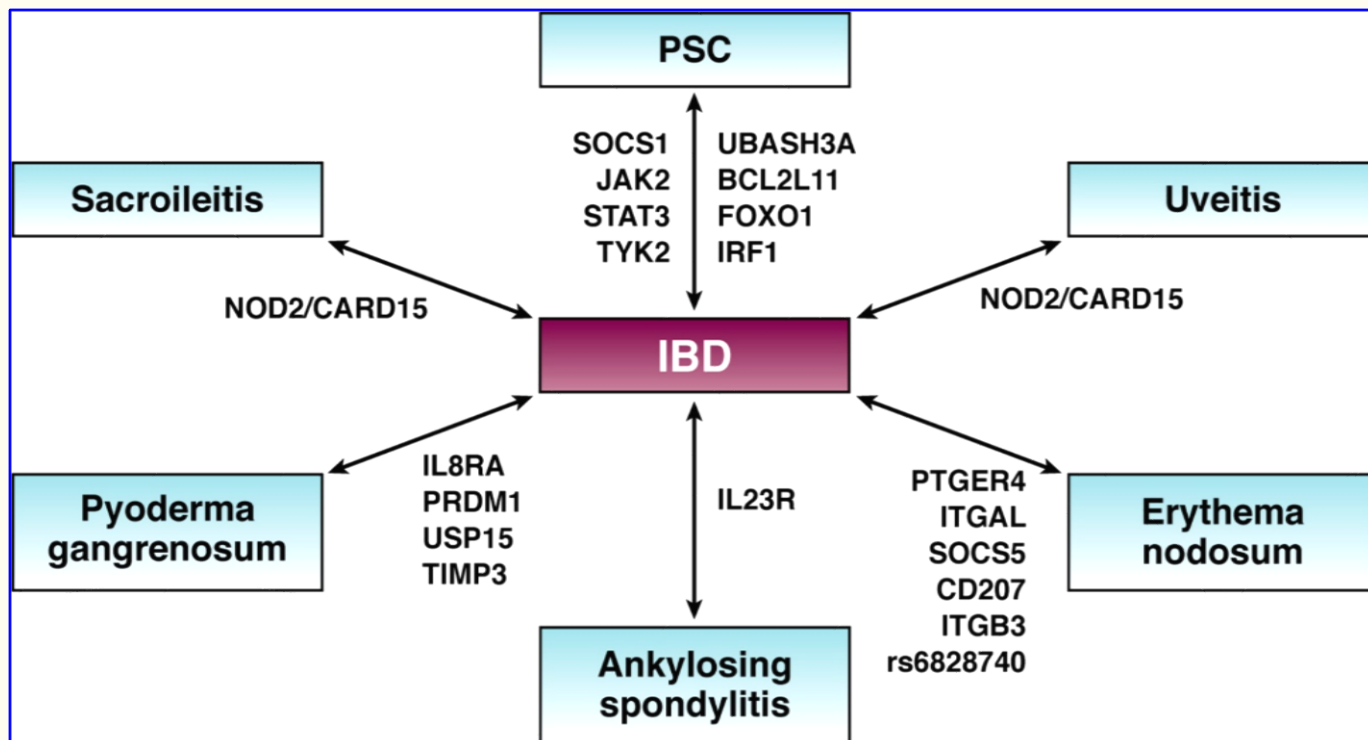


Figura 2: Factores de riesgo genéticos compartidos entre la EII y las manifestaciones extraintestinales

La variante Arg381Gln de IL23R protege contra el desarrollo de CD, con un riesgo reducido en 3 veces. Curiosamente, también se ha demostrado que el mismo polimorfismo protege contra AS ²⁶. En un estudio reciente que aplicó la secuenciación del genoma completo para detectar EII monogénica en una cohorte pediátrica, la razón de posibilidades (OR) para EIM en pacientes con EII monogénica fue de 15,36 ($p < 0,0001$), lo que corresponde a una prevalencia del 76 % en pacientes con EC y 42 % en pacientes con CU ²⁷. Esta asociación respalda aún más el papel patogénico de los factores genéticos para la incidencia y prevalencia de EIM, al tiempo que sugiere que los pacientes con EII de inicio muy temprano y EIM coexistentes deben ser examinados mediante secuenciación del genoma completo. Los resultados de dicho cribado del genoma pueden identificar enfermedades monogénicas y se sugiere que la posibilidad de curación se logra mediante el trasplante de células madre ²⁷.

Los EIM musculoesqueléticos están asociados con los alelos HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5 en pacientes con EC y con los alelos DRB1*0103, B27 y B58 en pacientes con CU ^{28,29}. Del 25 al 78 % de los pacientes con EII y EA son HLA-B27 positivos. Hasta el 60 % de los pacientes con AS tienen inflamación intestinal asintomática, el 25 % de ellos puede desarrollar una EII manifiesta con el tiempo. Las ratas transgénicas HLA-B27 libres de gérmenes no desarrollan inflamación intestinal o articular, lo que sugiere que la exposición bacteriana es un requisito previo para el desarrollo de SpA en pacientes con EII genéticamente predispuestos ³⁰.

Factores ambientales

Los pacientes con EC que fuman tienen mayor probabilidad de presentar MIE en comparación con los no fumadores ³¹. Queda por responder si esto está mediado por una modificación de la microbiota intestinal inducida por el humo del cigarrillo (ver más abajo). ³², Biedermann, 2014 #2991, Biedermann, 2014 #2991, ^{33, 33 a} Fumar se asocia con un 10 % más de incidencia de EIM en la piel y las articulaciones ³⁴. Los EIM pueden ser más frecuentes con una mayor exposición al tabaquismo ³⁴. Dejar de fumar parece tener un efecto positivo en la prevalencia de MIE ³⁴. Es importante señalar que el tabaquismo también se ha identificado como un factor ambiental importante en la patogenia y en la gravedad de la EC luminal y perianal. Curiosamente, los fumadores están protegidos de la aparición de CU y el extabaquismo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de CU ^{35,36}.

Activación del sistema inmunológico.

Se ha planteado la hipótesis de que los EIM pueden surgir de la reactividad cruzada de las respuestas inmunitarias específicas de antígeno contra antígenos intestinales en sitios no intestinales ⁵. Se han informado secuencias peptídicas compartidas entre las bacterias entéricas y las moléculas MHC del huésped ³⁷. No se ha demostrado de manera inequívoca si esto realmente puede contribuir a las EIM y no se ha definido la especificidad antigénica de los posibles clones de células T que median o causan las EIM en humanos ⁵. Las células T inflamatorias se reclutan en la pared intestinal a través de la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (el objetivo de los respectivos anticuerpos terapéuticos, como vedolizumab) con la molécula de adhesión celular direccional de la mucosa 1 (MAdCAM-1). Se ha informado expresión ectópica de MAdCAM-1 en el hígado ^{38,39}, sin embargo, este no es el caso en otros órganos afectados por EIM.

Papel de la microbiota

Varias vías por las cuales la microbiota podría contribuir a los EIM se han discutido en el pasado ⁵. Una similitud molecular entre los antígenos de la microbiota intestinal y los epitopos no microbianos presentes en las células de los órganos afectados por los EIM se considera una razón potencial para la reactividad cruzada de los clones de células T y la reactividad cruzada inmunitaria. Esto nunca ha sido claramente respaldado por evidencia. Debido a la permeabilidad de la barrera intestinal, los componentes de la microbiota, como los lipopolisacáridos, los antígenos bacterianos o los metabolitos, podrían trasladarse del intestino al sitio extraintestinal o causar respuestas inflamatorias sistémicas ⁵. Una disbiosis podría conducir a una activación de las poblaciones de células inmunitarias intestinales que finalmente migran a otros órganos. La evidencia preliminar indica una mayor abundancia de *Clostridiaceae* en pacientes con EII y artritis ⁴⁰, sin embargo, esta asociación fue relativamente débil. La evidencia adicional proviene principalmente de estudios sobre "disbiosis" y "diversidad de microbiota": se informó que los pacientes con espondiloartritis (SpA) tenían una diversidad microbiana intestinal fecal disminuida (con una mayor abundancia de *Ruminococcus gnavus* y el género *Dialister*) ^{41,42}, sin embargo, estos los pacientes no padecían EII.

EIM musculoesquelético

Características clínicas y epidemiología

Los EIM musculoesqueléticos representan los EIM más comunes en la EII y afectan hasta al 46% de los pacientes con EII. Se ha informado que la prevalencia de estos EIM oscila entre el 6% y el 46% de los pacientes, según los criterios clínicos y/o radiológicos esqueléticos utilizados. El área geográfica también puede contribuir a la gran heterogeneidad en la prevalencia y las descripciones, que se complica aún más por la falta de especificidad en los índices de dolor articular (artralgias) e inflamación articular (artritis) de los ensayos clínicos. La prevalencia de artritis en la EII puede disminuir con el aumento de la edad; se ha informado que la prevalencia de MIE musculoesqueléticos en el grupo de edad de 20 a 30 años fue de casi el 25%, mientras que en el grupo de edad de 50 a 60 años fue del 2% ⁴³.

Desde un punto de vista reumatológico, las EIM musculoesqueléticas de la EII se clasifican dentro de la familia de afecciones de la espondiloartritis (SpA): además de la artritis relacionada con la EII, esto incluye la artritis psoriásica (PsA), AS (también llamada espondiloartritis axial o axSpA), artritis relacionada con entesitis (ERA; un tipo de artritis idiopática juvenil), artritis reactiva (a veces denominada en el pasado síndrome de Reiter) y uveítis anterior aguda idiopática (iritis) (Tabla 2a). La artritis por EII puede afectar tanto al esqueleto periférico como al esqueleto axial. Por ejemplo, puede ocurrir sinovitis de manos y pies, con características similares a las de muchos pacientes con PsA. La afectación axial, incluida la sacroileítis, puede ocurrir con características típicas de AS. La entesitis (inflamación de la inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular en el hueso), un dominio importante de las condiciones de SpA, puede afectar el esqueleto periférico y axial. Además del dolor relacionado con la inflamación de la sinovial y la entesis, el dolor entre los pacientes con SpA también puede derivar de otras afecciones, como la fibromialgia y la osteoporosis con fracturas relacionadas. La artritis periférica a veces se clasifica además como oligoarticular (4 o menos articulaciones involucradas) o poliarticular (más de 4 articulaciones). Aunque a veces se consideraban entidades distintas en el pasado, parece que esto se relaciona más con la duración y la progresión, ya que la mayoría de los pacientes con SpA poliarticular (que se asocia más a menudo con peores resultados que la oligoarticular) comienzan su curso clínico con afectación oligoarticular. Las condiciones dentro de la familia SpA son típicamente seronegativas para el factor reumatoideo (FR); de ahí la antigua denominación de "espondiloartropatía seronegativa". Vale la pena señalar, sin embargo, que la prevalencia real de una prueba de FR positiva es mayor entre los pacientes con SpA (~ 15 % o más) que en la población general (5 % positivo, por definición). Además, las pruebas de anticuerpos contra el péptido citrulinado (ACPA) son en su mayoría negativas, pero son positivas con más frecuencia que en la población general (8-12% frente a 5%). Además, a diferencia de la artritis reumatoide, la artritis SpA es menos comúnmente deformante, y menos a menudo asociado con cambios erosivos en las radiografías. Sin embargo, se han descrito enfermedades erosivas que afectan las caderas, los codos, las articulaciones metacarpofalángicas y las articulaciones metatarsofalángicas.

Tabla 2: Afecciones musculoesqueléticas asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal

Clasificación de la artritis asociada a la EII

Tipo de artritis	Características	Prevalencia (%)
Artralgia sin artritis	Dolor articular sin sinovitis	5–16
Artropatía Axial		
Espondilitis anquilosante	Dolor de espalda inflamatorio con evidencia de imagen de sacroilitis (SI) y/o inflamación espinal	1–12
sacroilitis aislada	Erosiones o esclerosis de la articulación sacroilíaca en imágenes	16–46
Dolor de espalda inflamatorio	Rigidez de espalda sin hallazgos radiológicos	17–22
dactilitis	Hinchazón de todo el dedo	2–5
entesitis	Dolor de inserción de tendón/ligamento/cápsula articular	6–54

Artritis periférica (pSpA)

La afectación de las articulaciones periféricas se produce en el 5-14% de los pacientes con CU y en el 10-20% de los pacientes con EC (Tabla 2B). El diagnóstico de las EspA periféricas es principalmente clínico, basado en la evidencia de inflamación objetiva en las articulaciones/entesis periféricas. La ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética pueden apoyar el diagnóstico, mostrando signos típicos de artritis, entesitis, tenosinovitis y bursitis. No existe una prueba de laboratorio confiable que pueda usarse como un índice de diagnóstico o actividad de la artritis relacionada con la EII. Una tasa de sedimentación normal no excluye la enfermedad activa, ni tampoco la confirma un nivel alto. Las pruebas diagnósticas serológicas (factor reumatoideo, péptido anticíclico citrulinado) son generalmente negativas, pero un resultado positivo no excluye en modo alguno estos diagnósticos.

Un estudio clásico publicado en 1998 que excluyó a los pacientes con afectación axial, describió dos patrones principales de artritis periférica. La artropatía tipo 1 es la forma clásica, caracterizada por artritis oligoarticular asimétrica que afecta a menos de cinco articulaciones, afectando preferentemente a las grandes (tobillos, rodillas, caderas, muñecas, codos y hombros). Esta artropatía generalmente involucra ataques agudos autolimitados de menos de 10 semanas de duración, está fuertemente asociada con manifestaciones extraintestinales de EII, como eritema nodoso y uveítis, y a menudo se asocia con EII activa. La artropatía tipo 2 se caracteriza por afectación poliarticular, 5 o más articulaciones, es simétrica afectando principalmente pequeñas articulaciones de ambas manos con dolor, hinchazón o derrame que suele persistir durante meses o años. Este tipo de artritis es en gran medida independiente de la actividad de la EII. Se asocia comúnmente con uveítis, pero no con otras manifestaciones extraintestinales de la EII. Sin embargo, más actualmente, estos diferentes tipos pueden considerarse más como un continuo. Al principio, los pacientes tienden a tener menos afectación articular; mientras que algunos siguen siendo oligoarticulares, otros se desarrollan en el patrón poliarticular. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC Se asocia comúnmente con uveítis, pero no con otras manifestaciones extraintestinales de la EII. Sin embargo, más actualmente, estos diferentes tipos pueden considerarse más como un continuo. Al principio, los pacientes tienden a tener menos afectación articular; mientras que algunos siguen siendo oligoarticulares, otros se desarrollan en el patrón poliarticular. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC Se asocia comúnmente con uveítis, pero no con otras manifestaciones extraintestinales de la EII. Sin embargo, más actualmente, estos diferentes tipos pueden considerarse más como un continuo. Al principio, los pacientes tienden a tener menos afectación articular; mientras que algunos siguen siendo oligoarticulares, otros se desarrollan en el patrón poliarticular. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC estos diferentes tipos pueden considerarse más como un continuo. Al principio, los pacientes tienden a tener menos afectación articular; mientras que algunos siguen siendo oligoarticulares, otros se desarrollan en el patrón poliarticular. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera

relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC estos diferentes tipos pueden considerarse más como un continuo. Al principio, los pacientes tienden a tener menos afectación articular; mientras que algunos siguen siendo oligoarticulares, otros se desarrollan en el patrón poliarticular. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC. Esto se vio en un estudio más reciente que examinó la prevalencia de EIM musculoesqueléticos entre pacientes en una clínica de EII. En un estudio de 350 pacientes con EII (206 con enfermedad de Crohn, 138 con CU), 129 (37 %) pacientes tenían uno o más EIM musculoesqueléticos. Curiosamente, se dividió de manera relativamente uniforme con un 23 % de pacientes con compromiso axial y un 24 % con compromiso periférico. Hubo una prevalencia similar de estos EIM entre EC y UC⁴⁴.

Como se señaló, comúnmente ocurren entesitis, tenosinovitis y dactilitis. Varios estudios informan una prevalencia de entesitis en pacientes adultos con EII que oscila entre el 7% y el 50%. La entesitis crónica puede provocar discapacidad funcional y cambios estructurales, como osteopenia, irregularidades y erosiones de la corteza ósea, calcificaciones de tejidos blandos y formación anormal de hueso nuevo⁴⁵. La entesitis a menudo se pasa por alto en el examen clínico, puede detectarse en una etapa anterior con una ecografía del área afectada.

Artritis axial/espondiloartropatía (axSpA)

La espondiloartropatía relacionada con la EII puede causar una variedad de síntomas debido a la afectación axial que se observa en la sacroilitis o la espondilitis activa. axSpA puede ocurrir concomitantemente con compromiso periférico que incluye sinovitis, dactilitis y entesopatía como tendinitis de Aquiles, fascitis plantar y dolor de la pared torácica^{43, 46}.) Mientras que la AS idiopática se asocia con HLA-B27 en más del 90 % de los casos, la fuerza de la asociación HLA-B27 en la espondilitis que complica las EII es menor (~50–70 %); esto es cierto para la espondilitis asociada con otras condiciones de SpA, como PsA y artritis reactiva. La EA se caracteriza por dolor lumbar inflamatorio persistente y su diagnóstico clínico está respaldado por resonancia magnética. En casos avanzados, en la radiografía estándar se observan cuerpos vertebrales marginales, sindesmofitos y aspectos de proliferación ósea con anquilosis axial. En muchos pacientes con EA pueden pasar años desde el inicio del dolor de espalda inflamatorio hasta el desarrollo de la sacroilitis radiográfica. Se debe considerar una radiografía anteroposterior de la pelvis en pacientes con EII con dolor de espalda para evaluar sacroilitis. La resonancia magnética utilizando la técnica de recuperación de inversión de tau corta (STIR) es una excelente herramienta para demostrar sacroilitis y entesitis, puede mostrar inflamación, edema de la médula ósea y erosiones óseas que aún no son detectables por radiografías convencionales. Curiosamente, a menudo se puede obtener información similar de los exámenes MRE de tales pacientes; valdría la pena alertar al radiólogo que interpreta la MRE para que revise los huesos y las articulaciones en busca de tales complicaciones.

La sacroilitis asociada a EII suele ser bilateral. Puede ser asintomático o sintomático. La sacroileítis asintomática se observa en hasta el 50% de los pacientes con EC en las imágenes. La sacroilitis sintomática se caracteriza por dolor en la parte baja de la espalda/glúteos después del descanso, mejora con la actividad. La prevalencia de IS clínica se estimó en un 8%. La enfermedad articular axial y periférica concomitante puede ocurrir en 3 a 6% de los pacientes.

Tratamiento de la artritis relacionada con la EII/artritis enteropática asociada con la EII

Gran parte de los datos de mayor calidad relevantes para el tratamiento de las EIM musculoesqueléticas de la EII provienen de estudios en otras SpA: por lo tanto, el tratamiento de la artritis periférica y la entesitis periférica se ha estudiado mejor en la APs, mientras que el tratamiento de la artritis axial se ha estudiado mejor en la EA. La extrapolación de datos de dichos estudios a pacientes con compromiso en esos mismos dominios es razonable, en ausencia de datos controlados sólidos específicamente en la artritis por EII.

Es de destacar que con la prueba y la introducción de diversas terapias dirigidas inmunomoduladoras en varias enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias inflamatorias sistémicas, se ha aprendido mucho sobre la inmunofisiopatología de las enfermedades mismas. Por ejemplo, mientras que los inhibidores de IL-17 han sido altamente efectivos para la psoriasis de la piel y para la artritis periférica y la entesitis en la APs y también para la artritis axial en la EA, han sido ineficaces para la EII. Por lo tanto, el tratamiento óptimo de la artritis relacionada con la EII requiere la consideración de la actividad de la enfermedad en los diferentes dominios.

El manejo de la inflamación intestinal es un objetivo terapéutico importante porque esto también puede inducir la remisión o reducción de la actividad de las manifestaciones musculoesqueléticas. Sin embargo, en una proporción considerable de pacientes, más a menudo aquellos con enfermedades poliarticulares, a pesar de la mejora o desaparición de la inflamación

intestinal, la enfermedad articular persiste. En estos casos, las terapias preferidas son aquellas que son potencialmente efectivas para ambas enfermedades.

La mayoría de los pacientes con SpA responderán clínicamente a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con reducción del dolor y mejora de la función. Sin embargo, el uso de AINE es controvertido en la EII, ya que se ha sugerido que están asociados con el desarrollo de ulceraciones en el intestino delgado y grueso y brotes de EII ⁴⁷. Se ha demostrado que los inhibidores de la COX-2 pueden usarse de forma segura en pacientes con CU con enfermedad inactiva durante un máximo de 2 semanas ^{48, 49}. Por lo tanto, el uso a corto plazo puede ser aceptable para el alivio de los síntomas o la aclaración de diagnósticos, siempre que se tenga cuidado de controlar la inflamación intestinal simultáneamente (Tabla 2b).

Los corticosteroides pueden ser útiles para la artritis periférica, pero a menudo son ineficaces para controlar el dolor axial y la entesitis. El uso a largo plazo de esteroides para la artritis debe limitarse debido al riesgo de efectos secundarios relacionados con los esteroides, particularmente osteoporosis y fracturas óseas. Las inyecciones locales de esteroides pueden ser efectivas y generalmente bien toleradas en mono/oligoartritis.

En general, la sulfasalazina ha demostrado eficacia para mejorar la artritis periférica en pacientes con EspA, pero no la artritis axial/dolor de espalda. (Tabla 2B). La sulfasalazina se puede considerar como una opción de tratamiento de bajo costo para pacientes con CU y artritis periférica. Algunos otros DMARD, incluidas las tiopurinas, no son efectivos para el tratamiento de los síntomas articulares. No hay datos que respalden el uso de hidroxicloroquina para esta afección. La leflunomida se ha utilizado con cierto beneficio para la artritis periférica, pero no es eficaz para la enfermedad axial ⁵⁰.

El metotrexato se ha utilizado como un tratamiento eficaz en la EC con artritis periférica concomitante, aunque se carece de datos definitivos. Su uso requiere una estrecha vigilancia por posible toxicidad hepática y riesgo de teratogenicidad. El metotrexato no es eficaz en el tratamiento de la EspA axial ⁵¹. Si no es efectivo a pesar de 12 semanas de tratamiento continuo, se debe considerar un ajuste del plan de tratamiento, por ejemplo, agregar terapia anti-TNF. Tanto infliximab como adalimumab han demostrado su eficacia en el tratamiento de la artropatía por EII, incluida la enfermedad axial. Debe evitarse la administración de etanercept en pacientes con EII, dada la escasa eficacia para la inflamación intestinal ⁵².

Consideraciones terapéuticas adicionales

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 aprobado para el tratamiento de EC y CU activas de moderadas a graves. En una revisión sistemática reciente, se proporcionó evidencia de que ustekinumab puede ser eficaz para la artritis periférica asociada a la EII (así como para las EIM de la piel), pero no en la espondiloartritis axial ⁵³. Tofacitinib es una pequeña molécula oral que inhibe principalmente JAK1 y JAK3 y está disponible y aprobado para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave, así como para la AR y la APs. Se están realizando ensayos de fase 3 para establecer su seguridad y eficacia en AS. Filgotinib, un inhibidor selectivo de JAK1, ha demostrado eficacia en pacientes con CD ⁵⁴; sin embargo, aún no existen datos sobre su uso para el tratamiento de manifestaciones reumatológicas. Upadacitinib también es un inhibidor selectivo de JAK1 que ya está aprobado en EE. UU. para el tratamiento de la AR de moderada a grave y ha demostrado eficacia tanto en la EC como en la CU ^{55, 56}. Secukinumab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-17, demostró ser efectivo para el tratamiento de la EA, pero no en pacientes con EC ⁵⁷, en los que se han reportado casos de EII *de novo* o empeoramiento de EII existente ⁵⁸. Por lo tanto, actualmente no se recomienda su uso en la EII.

La extirpación quirúrgica de la parte enferma del colon o la proctocolectomía total por CU por lo general inducen la remisión de la artritis periférica, pero no tienen influencia sobre la afectación axial. En la EC, aunque la enfermedad colónica aumenta la probabilidad de artritis periférica, la extirpación quirúrgica de la parte enferma no parece afectar el curso de la artritis ⁵⁹. Vedolizumab, que bloquea específicamente el tráfico de leucocitos hacia la mucosa inflamada, parece no ser efectivo para la mayoría de los MIE (lo que se esperaba debido al mecanismo de acción) ⁶⁰.

EIM de piel en EII

Se han informado EIM cutáneos en 5 a 15% de los pacientes con EII ⁶¹. El eritema nodoso (NE) y el pioderma gangrenoso (PG) son los EIM cutáneos más frecuentes en pacientes con EII. En una gran cohorte de 2402 pacientes, el 5,8% tenía al menos una manifestación cutánea ⁶¹, el 4% NE y el 0,75% PG.

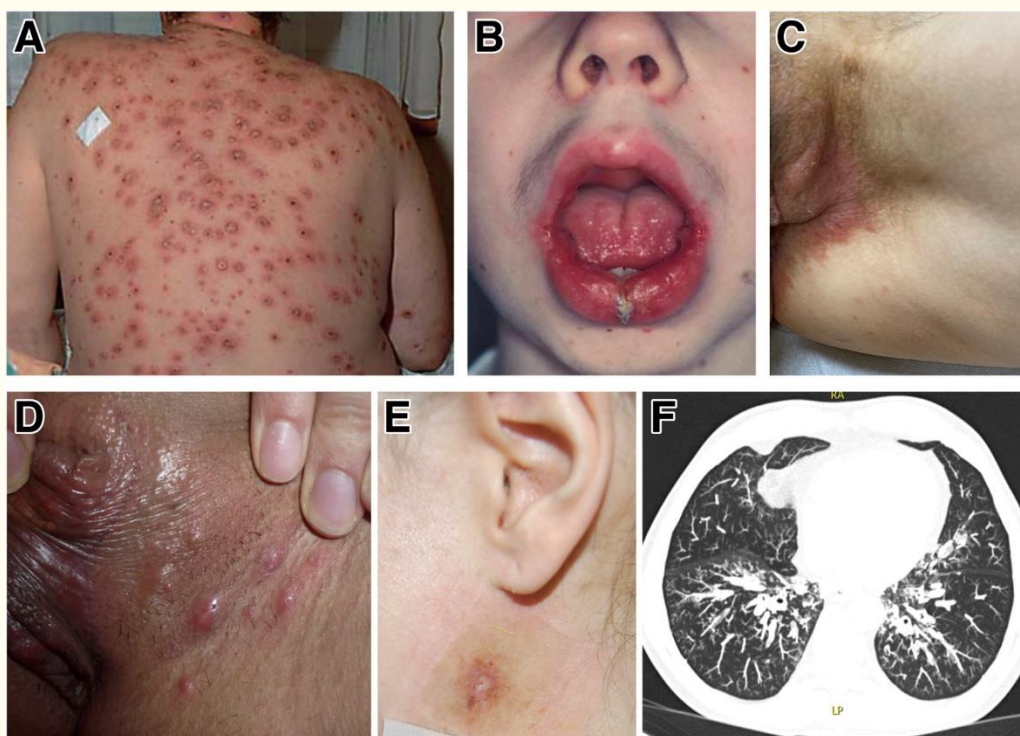
Eritema nodoso

La NE se caracteriza clínicamente por nódulos subcutáneos elevados, dolorosos, rojos (o violetas), de 1 a 5 cm de diámetro. La NE aparece típicamente en las superficies extensoras de las extremidades inferiores, con mayor frecuencia en el área tibial anterior, sin embargo, también puede localizarse en los muslos y el antebrazo (hasta en un 15% de las pacientes para ambas localizaciones) ². Las biopsias de piel no son necesarias. Se informa que la prevalencia de NE en pacientes con EII oscila entre el 5 y el 15% de los pacientes con EC y entre el 2 y el 10% de los pacientes con CU ². En el SIBDCS se reportó EN en el 6,8% de los pacientes con EC inactiva y en el 2,4% de los pacientes con EC activa ⁶², que contrasta con la declaración frecuentemente descrita de que EN está asociado con CD activo. En pacientes con CU, la EN se encontró en el 2% de los pacientes con enfermedad inactiva y en el 4,7% de los pacientes con inflamación activa ⁶². Esto sugiere que la recomendación común de tratar

la inflamación intestinal puede no ser suficiente. Se ha informado una preponderancia femenina, que también se observa en la EN ⁶³ no asociada a la EII. En pacientes pediátricos se ve con menos frecuencia. ES suele curar sin dejar cicatrices. Si el tratamiento de la inflamación intestinal no es suficiente, los corticoides (inicialmente 40-60 mg/día y posterior disminución) o los anticuerpos anti-TNF tienen una excelente eficacia.

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) comienza con frecuencia como una pústula o nódulo eritematoso que se desarrolla rápidamente en úlceras a veces profundas, bordes violáceos irregulares y material purulento en el suelo de la úlcera que es estéril en cultivo ⁶³. En una revisión sistemática de 14 estudios, la prevalencia de PG en pacientes con EII osciló entre el 0,4 y el 2,6% ⁶⁴. El PG se encuentra principalmente en las piernas, pero también puede ocurrir en un 4-8% en la cabeza y el cuello y en un 4-5% en el tronco ² (Figura 4). Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples, unilaterales o bilaterales, y pueden variar en tamaño desde varios centímetros hasta una extremidad entera ². El PG se observa con menos frecuencia, pero a menudo es más grave e incluso debilitante y afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres ⁶³ (Figura 4). En el SIBDCS se observó PG en el 1,4% de los pacientes con EC inactiva y en el 2,4% de los pacientes con EC activa. En pacientes con CU, se reportó PG en el 1,5% de los pacientes con enfermedad inactiva y en el 3% de los pacientes con enfermedad activa ⁶². Esta falta de asociación comúnmente reportada con la actividad de la enfermedad intestinal también fue reportada por otros ⁶¹. El cincuenta por ciento de los pacientes con PG tienen EII subyacente. Los pacientes con enfermedad grave y afectación del colon tienen más probabilidades de desarrollar PG ². Ocasionalmente se observa PG periestomal. El diagnóstico se hace clínicamente, se debe evitar la biopsia de piel ya que suele empeorar la situación. El tratamiento incluye esteroides orales (40-60 mg/día y disminución gradual), ciclosporina (niveles sanguíneos objetivo iniciales de 150-300 ng/ml), tacrolimus (niveles sanguíneos objetivo iniciales entre 10 y 15 ng/ml) o anticuerpos anti-TNF (infliximab y adalimumab) El tacrolimus tópico tiene éxito en el tratamiento de lesiones tempranas (p. ej., pioderma periestomal: pomada al 0,1 % 2 veces al día)



Imhof L, Meier B, Frei P, Kamarachev J, Rogler G, Kolios A, Navarini AA, Contassot E, French LE. Severe Sweet's Syndrome with Elevated Cutaneous Interleukin-1 β after Azathioprine Exposure: Case Report and Review of the Literature. *Dermatology*. 2015;230(4):293-8. doi: 10.1159/000371879. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25791317.
Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology*. 2003;206(3):273-8. doi: 10.1159/000068900. PMID: 12673090.

Figura 4: Manifestaciones extraintestinales raras de la EII que deben ser reconocidas: A) Paciente de 50 años con colitis indeterminada, que presenta una erupción cutánea papulo-pustulosa y necrotizante difusa febril que cicatriza con importante cicatrización y aparece 14 días después del inicio del tratamiento con azatioprina (1). B) Pacientes varones de 17 años con EC que presentaban una tumefacción simétrica no dolorosa del labio inferior. La hinchazón había estado presente durante los 5 años anteriores. Los cambios clínicos e histológicos fueron compatibles con el diagnóstico de granulomatosis orofacial. Otras pruebas diagnósticas confirmaron la presencia de EC intestinal. (2) C) Paciente mujer de 48 años con EC y resección ileocecal que presenta "CD metastásico" de la piel genital con granuloma histológicamente visible. D) Paciente femenina de 34 años con EC que presenta una forma nodular de manifestación cutánea en el área genital E) Pioderma atípica retroauricular en paciente femenina de 35 años con colitis ulcerosa. Posteriormente, el paciente desarrolló un carcinoma de recto asociado a colitis. F) Afectación pulmonar en paciente de 62 años con colitis ulcerosa. Los cambios pulmonares (bronquiectasias e infección recurrente) se desarrollaron rápidamente después de la colectomía.^{18, 65}

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet, también denominado “dermatosis neutrofílica febril aguda”, es una MIE cutánea poco frecuente en pacientes con EII [2](#), [63](#). Las típicas lesiones cutáneas (exantema doloroso o papuloescamoso o nódulos localizados en brazos, piernas, tronco, manos o cara) de tamaño variable ([Figura 4](#)) se asocian con neoplasias malignas, infecciones y, con menor frecuencia, EII. Por lo general, el síndrome de Sweet se presenta en pacientes de sexo femenino (>80 %) asociado con otras EIM, como artritis, fiebre o síntomas oculares. Con frecuencia se observa leucocitosis. El síndrome de Sweet generalmente es paralelo a la actividad de la enfermedad intestinal, por lo que puede no estar claro si la leucocitosis es causada por el EIM de la piel o por la EII subyacente. El síndrome de Sweet también se ha informado como un efecto secundario de medicamentos como la azatioprina [65](#), lo que hace obligatoria una evaluación cuidadosa de la historia del paciente ([Figura 4](#)). Se ha informado que el síndrome de Sweet aparece antes (20 %), simultáneamente (28 %) o después (52 %) de que se establece el diagnóstico de EII [63](#), [66](#). Las recomendaciones de tratamiento incluyen corticosteroides tópicos o sistémicos (40 a 60 mg/día y disminución gradual) e inmunomoduladores, así como un tratamiento suficiente y adecuado de la inflamación intestinal, ya que con frecuencia es paralela a la actividad de la enfermedad intestinal.

“Metastásico de Crohn”

Las lesiones de CD “metastásicas” de la piel muestran una histología con granulomas y pueden manifestarse en cualquier parte del tegumento. Las lesiones genitales o vulvovaginales pueden ser las más incapacitantes y afectar gravemente la calidad de vida ([Figura 4](#)). La EC “metastásica” por lo general no es paralela a la actividad de la enfermedad intestinal [63](#). El tratamiento incluye corticosteroides tópicos o sistémicos, inmunomoduladores y agentes anti-TNF, sin embargo, la evidencia se basa principalmente en informes de casos [67-71](#).

Patologías bucales

Puede discutirse si las lesiones orales representan un EIM de IBD o solo una manifestación de la enfermedad en la primera porción del tracto GI. Los pacientes con EII no solo sufren de estomatitis aftosa (en pacientes con EC) sino también de periodontitis. La prevalencia de lesiones orales se reporta en un rango de 5 a 50% [72-74](#). En la población de pacientes pediátricos se ha informado una prevalencia del 7% al 23% [74](#). Se informa que las lesiones orales son más comunes en pacientes con EC y más prevalentes en niños [75](#). En un gran estudio de cohorte con evaluación por un dentista, se observó una prevalencia del 10% entre los pacientes con EC, pero solo se observó un 4% entre los pacientes con CU [62](#). La estomatitis aftosa se presenta con lesiones aftosas típicas similares a las lesiones aftosas en el íleon o el colon: úlceras dolorosas redondas u ovaladas con una base pseudomembranosa amarilla y bordes eritematosos. Con frecuencia las aftas se encuentran en la mucosa bucal o labial. Se pueden tratar con esteroides tópicos y anestésicos. La mayoría de los tratamientos sistémicos (p. ej., corticosteroides y anticuerpos anti-TNF) también tienen éxito.

La periodontitis es una afección inflamatoria crónica que conduce a la destrucción del hueso de anclaje y el tejido blando, que se presenta con inflamación gingival, hinchazón y sangrado que finalmente conduce a la pérdida de dientes. Con respecto a la gingivitis y la periodontitis, se observan frecuencias más altas en pacientes con EII en comparación con controles sanos [76](#). Curiosamente, esto parece estar asociado con diferencias en la microbiota oral [77](#). Los fumadores tienen mayor riesgo de periodontitis [76, 78, 76, 78](#). Se han recomendado chequeos dentales anuales. La estomatitis aftosa y la periodontitis suelen ser paralelas a la actividad de la enfermedad intestinal y se asocian con la enfermedad perianal.

Una EIM oral rara de la EC es la Granulomatosis orofacial o síndrome de Melkersson-Rosenthal, también conocida como queilitis granulomatosa (queilitis de Miescher) ([Figura 4](#)) [18, 19](#). La granulomatosis orofacial a menudo se presenta con hinchazón difusa crónica de los labios o la mitad inferior de la cara, ulceración oral, gingivitis hiperplásica y marcas en la mucosa debido a inflamación granulomatosa de causa desconocida, principalmente en hombres jóvenes de 14 a 20 años. Histopatológicamente se encuentra un linfedema y corium y granulomas así como agregados de histiocitos epitelioides [18, 19](#). El tratamiento incluye esteroides sistémicos (40 a 60 mg/día y disminución gradual) e inmunosupresión.

Como se mencionó, la microbiota parece jugar un papel fisiopatológico importante para las EIM orales. Además del tratamiento de la inflamación intestinal y la enfermedad perianal, se recomiendan tratamientos tópicos con colutorios antisépticos y esteroides locales. Se ha informado que los anticuerpos anti-TNF mejoran la condición [79](#).

EIM oculares en EII

Además de las articulaciones y la piel, el ojo es el tercer tipo de tejido más predispuesto a las EIM inmunomediadas. Casi el 2-7% de los pacientes con EII experimentan manifestaciones oculares. La epiescleritis, la escleritis y la uveítis anterior son las MIE oculares más frecuentes en la EII [80](#). Las EIM oculares menos frecuentes son la vasculitis retiniana, la papilitis, los infiltrados corneales, la miositis, la escleromalacia perforante y la neuritis óptica [80](#). En pacientes pediátricos donde las MIE son más frecuentes en general, las MIE oculares muestran una mayor prevalencia en comparación con la población adulta con EII, siendo

la uveítis la más frecuente ⁸¹. Los pacientes con EC tienen mayor riesgo de sufrir MIE oculares en comparación con CU (OR = 2,70) ^{81, 80}. Las EIM oculares a menudo se asocian con EIM cutáneas y articulares ⁸⁰.

Epiescleritis y Escleritis

La epiescleritis es una inflamación de la epiesclerótica, el tejido que cubre la esclerótica. Es la manifestación ocular más frecuente y provoca molestias moderadas ⁸². Se asocia con EII activa y brotes y puede mejorarse mediante el tratamiento de la enfermedad subyacente. La escleritis es más rara que la epiescleritis y se presenta en menos del 1% de los casos ⁸². La escleritis puede finalmente progresar a una pérdida visual permanente y no debe pasarse por alto. Puede clasificarse en anterior (difusa, nodular o necrosante, con o sin inflamación) y posterior ⁸³. El tratamiento suficiente de la inflamación intestinal es clave. Los AINE tópicos parecen ser ineficaces, mientras que los corticosteroides tópicos conducen a una mejoría rápida, pero pueden tener efectos secundarios como presión intraocular elevada y formación de cataratas, especialmente con el uso prolongado. La escleritis requiere un tratamiento más agresivo. Como los AINE están relativamente contraindicados en pacientes con EII, se prefieren los inhibidores de la COX2. Puede ser necesaria la adición temprana de corticosteroides (1 a 1,5 mg/kg/día y disminución gradual). La terapia inmunosupresora será necesaria en pacientes con escleritis severa que no respondan suficientemente a los esteroides. Infliximab a la dosis estándar de 5 mg/kg de peso corporal ha demostrado su eficacia en estos pacientes.

Uveítis

La uveítis es una inflamación del tracto uveal, la capa media del ojo, que incluye el iris, el cuerpo ciliar y la coroides ⁸². En pacientes con EII se describe principalmente uveítis anterior. A diferencia de la epiescleritis y la escleritis, está menos asociada con la inflamación intestinal. Vavricka et al encontraron una asociación entre la uveítis y la actividad de la EC, pero no con la actividad de la CU. En el SIBDCS se reportó uveítis en el 5,2 % de los pacientes con EC con enfermedad inactiva y en el 12,2 % de los pacientes con EC con inflamación intestinal activa ⁶². En cambio, en pacientes con CU se encontró uveítis en el 3,5% de los pacientes con enfermedad inactiva y en el 4,1% de los pacientes con enfermedad activa ⁶². La uveítis en pacientes con EII se trata inicialmente con gotas para los ojos con corticosteroides. Si no tiene éxito, se pueden usar esteroides sistémicos, inmunosupresores o agentes anti-TNF.

EIM hepatobiliar en EII

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

La PSC es la EIM hepatobiliar más importante que se observa en los pacientes con EII. En el 60-80% de los pacientes con CEP se puede diagnosticar una EII subyacente ⁸⁴. La CEP se encuentra con una prevalencia de hasta el 5% en pacientes con CU y con menor frecuencia en pacientes con EC (principalmente colónica) ⁸⁵. La CEP se encuentra con más frecuencia en pacientes adultos con EII que en la población pediátrica ⁸⁵. Los factores de riesgo para el desarrollo de CEP en pacientes con CU son sexo masculino, pancolitis en pacientes con CU, no fumador al diagnóstico y antecedente de apendicectomía ⁸⁶. Los niveles séricos clínicos elevados de fosfatasa alcalina o gamma-glutamil transferasa (GGT) deben desencadenar una evaluación adicional. Histológicamente, la CEP se caracteriza por la infiltración de linfocitos en el árbol biliar intrahepático y extrahepático, seguida de un proceso inflamatorio que desencadena fibrosis, que finalmente puede conducir a la estenosis de los conductos biliares pequeños o grandes. Esto puede ser seguido a largo plazo por cirrosis hepática, enfermedad hepática en etapa terminal y colangiocarcinoma ⁸⁷. Es importante destacar que la colangitis esclerosante primaria se asocia con un riesgo diez veces mayor de desarrollar carcinoma colorrectal en pacientes con EII ^{88, 89}.

La fisiopatología de la colangitis esclerosante primaria no se conoce bien. Se informa que la mediana del tiempo de supervivencia sin trasplante de hígado para los pacientes con colangitis esclerosante primaria es de 10 a 12 años ⁹⁰.

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria y estenosis dominantes de la vía biliar se benefician de las ECRP programadas y de la dilatación ⁹¹. No se puede esperar ningún beneficio para la CEP de conductos pequeños sin estenosis dominantes; sin embargo, la CEP de conductos pequeños se asocia con mejores resultados y una mediana de supervivencia más larga ⁹². Además de la dilatación endoscópica de las estenosis de las vías biliares, las opciones de tratamiento para los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria son limitadas ⁹³. Mientras que el ácido ursodesoxicólico se prescribe con frecuencia en pacientes con colangitis esclerosante primaria ⁹⁴, los metanálisis no muestran un beneficio significativo para la supervivencia u otros criterios de valoración duros como la cirrosis hepática o la malignidad ^{95, 96}. El tratamiento de la inflamación intestinal en pacientes con EII tampoco cambiará el curso de la CEP: se ha descrito un empeoramiento de la CEP en casos de pacientes sometidos a colectomía por CU ⁹⁷ y la inflamación colónica se agrava con frecuencia en pacientes sometidos a trasplante hepático por CEP asociada a EII, a pesar de instalar inmunosupresión para evitar el rechazo del injerto ^{98, 99}. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria los pólipos vesiculares tienen un alto potencial maligno y deben ser tratados mediante colecistectomía.

Hepatitis

Además de PSC, las EIM del hígado incluyen hepatitis autoinmune (AIH), colangitis relacionada con IgG4 y hepatitis granulomatosa. Además, existen múltiples tratamientos para la EII que pueden afectar al hígado y causar hepatitis (p. ej., tiopurinas, metotrexato, anticuerpos anti-TNF e inhibidores de JAK). Además, la inmunosupresión puede provocar una reactivación de la hepatitis B [100](#) o provocar hepatitis mediada por otros virus como el CMV, el EBV y otros [101-104](#).

Se informa que la prevalencia de EIM hepáticos verdaderos es baja (< 1%). La discriminación de los efectos secundarios del tratamiento suele ser difícil [105](#). En consecuencia, se carece de datos fiables sobre la incidencia y la prevalencia.

EIM vascular en la EII

EIM arterial

Se discuten las EIM vasculares de la EII como resultado de la inflamación sistémica junto con la disfunción endotelial. Se ha informado que la rigidez aórtica, vista como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (CV), aumenta en adultos con EII en comparación con controles emparejados en 13 estudios de un solo centro y 2 estudios longitudinales multicéntricos, incluso después del ajuste por factores de riesgo conocidos [106](#). En línea con esto, los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca [107, 108](#) así como de lesiones cerebrovasculares [109, 110](#). Actualmente no se han publicado recomendaciones preventivas específicas; sin embargo, existe acuerdo en que la reducción del riesgo es muy importante en la población con EII.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP), el TEV esplácnico y la embolia pulmonar [111](#). El riesgo de TEV en general es aproximadamente tres veces mayor. Esto ha dado lugar a debates recientes con respecto a los medicamentos que también aumentan el riesgo de TEV, como ciertos inhibidores de JAK. La fisiopatología detrás del aumento del riesgo de TEV en pacientes con EII no está clara. La disfunción endotelial, la activación plaquetaria y la alteración de la fibrinólisis pueden ser factores contribuyentes [112](#). El riesgo de complicaciones de TEV aumenta con la gravedad de la inflamación y es mayor en pacientes con EII hospitalizados con colitis aguda grave [113](#).

Raros EIM: Pancreatitis, neumonitis

Pancreatitis

La pancreatitis idiopática aguda [15](#) es una EIM rara que se observa principalmente en pacientes con EC [114](#). Mientras que se ha informado una prevalencia del 2,2 % en pacientes pediátricos, solo el 0,06 % de los pacientes adultos presentaron PA en una cohorte israelí antes del diagnóstico de EII [115](#). La PA como EIM debe discriminarse de la pancreatitis causada por medicamentos específicos de la EII, como la azatioprina o, en casos raros, el 5-ASA [116](#). La afectación duodenal de la EC puede verse en pacientes que presentan PA [117](#). Además, la pancreatitis autoinmune (PAI) se observa en el contexto de la EII. La PAI tipo 2 se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con EII que en la población general [118](#). Curiosamente, los anticuerpos contra el tejido pancreático exocrino (PAb) están presentes hasta en un 15-40 % de los pacientes con EC, pero no en pacientes con CU [9](#)). Los PAbs no están asociados con la actividad de la enfermedad de CD ni con la terapia con medicamentos. [9](#) PAbs no se han asociado claramente con un mayor riesgo de pancreatitis [119](#), sin embargo, con una función pancreática exocrina deteriorada [120](#). Se pueden encontrar niveles elevados de amilasa en sangre hasta en el 17 % de los pacientes con EC y en el 9 % de los pacientes con CU. Los valores elevados de lipasa se encuentran hasta en un 9 % de pacientes con EC y en un 7 % de pacientes con EE. UU. [121](#). Los niveles elevados de enzimas pancreáticas séricas pueden estar asociados con una enfermedad colónica extensa y gravemente activa [121](#).

Manifestaciones broncopulmonares/neumonitis

Las manifestaciones broncopulmonares son raras pero cada vez más reconocidas [122](#). Existe una gran variabilidad y todos los segmentos del tracto broncopulmonar pueden verse afectados. Además de las afecciones de las vías respiratorias, la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad pulmonar granulomatosa se han descrito como EIM de la EII. Mientras que la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) parece estar asociada principalmente con la CU, la enfermedad pulmonar granulomatosa se ha asociado con CD [122](#). Las EIM broncopulmonares pueden ocurrir incluso después de la colectomía en algunos pacientes con CU. ([Figura 4](#)).

Otros EIM raros (que también pueden representar efectos secundarios raros de medicamentos) incluyen glomerulonefritis; amilosis; nefrolitiasis; pericarditis/miocarditis. La discriminación de los efectos secundarios de los medicamentos (es decir, pancreatitis debido a la terapia con azatioprina o 5-ASA; afecciones de la piel debido a la terapia anti-TNF o enfermedad pulmonar debido a la terapia con MTX) y EIM puede ser particularmente difícil en algunos pacientes, sin embargo, debe intentarse para optimizar el tratamiento.

EIM Sistémico: Fatiga y Dolor

La fatiga y el dolor son muy frecuentes en los pacientes con EII [123](#). Durante los brotes de la enfermedad, 50 a 70% de los pacientes con EII informan episodios de dolor. Esto puede estar relacionado con EIM como artritis o EN o puede interpretarse como un EIM en sí mismo [124](#). La prevalencia de dolor en pacientes con EII es del 71 al 89%. [123](#), [125](#). No hay una diferencia obvia entre los pacientes con EC y CU con respecto a la aparición de dolor [123](#). La presencia de otros EIM no se asocia significativamente con la aparición de dolor [123](#). Para la mayoría de los pacientes, el dolor es un problema de larga data, más del 50 % de los pacientes con EII experimentan dolor con una duración de más de 5 años. La mayoría de los pacientes (hasta el 60 %) refiere dolor abdominal seguido de dolor de espalda (38 %), dolor de rodilla (29 %) y dolor de cadera (26 %). En la mayoría de los pacientes (59%) estos ataques de dolor repercuten en las AVD [123](#). Para el tratamiento es importante diferenciar entre dolor como síntoma de la enfermedad intestinal (inflamación, estenosis, abscesos, fístulas), dolor como síntoma de MIE o dolor como MIE independiente no relacionado con las dos primeras condiciones. Antes de interpretar el dolor como un EIM, es necesario excluir otras causas de dolor, como estenosis, fístulas, abscesos o inflamación articular.

La mayoría de los pacientes con EII notifican fatiga, especialmente durante los brotes y la enfermedad activa [126](#), pero también durante el curso de la remisión [127](#), [128](#). Se informa que afecta al 50% de los pacientes en remisión clínica y > 80% de aquellos con enfermedad activa [129](#). La fisiopatología de la fatiga no está clara [130](#). La interleucina-6 (IL-6) parece estar involucrada, ya que una disminución en los niveles de IL-6 circulante generalmente se asocia con una mejora en las puntuaciones de fatiga [131](#). Además, se han descrito alteraciones del microbioma fecal en pacientes con EII que padecen fatiga [132](#). En general, la fatiga es muy difícil de tratar. No se pudo extraer ninguna conclusión firme con respecto a la eficacia de las intervenciones (p. ej., electroacupuntura, terapia cognitiva conductual (TCC), terapia centrada en soluciones, adalimumab 40 mg seguidos, maltol férrico) a partir de los datos analizados [133](#). El tratamiento en un equipo multidisciplinario puede ser beneficioso, incluso. fisioterapia, analgésicos y psiquiatría, terapia cognitiva conductual; sin embargo, solo unos pocos buenos estudios investigaron la eficacia.

Resumen

Los EIM en pacientes con EII contribuyen significativamente a la carga de la enfermedad. Son necesarios tratamientos y terapias antiinflamatorias y sintomáticas específicas en un abordaje de equipo multidisciplinario para abordar adecuadamente las MIE y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. En ausencia de biomarcadores terapéuticos específicos para EIM, las consideraciones de manifestaciones extraintestinales coexistentes en pacientes con EII pueden informar la selección y las decisiones de tratamiento.

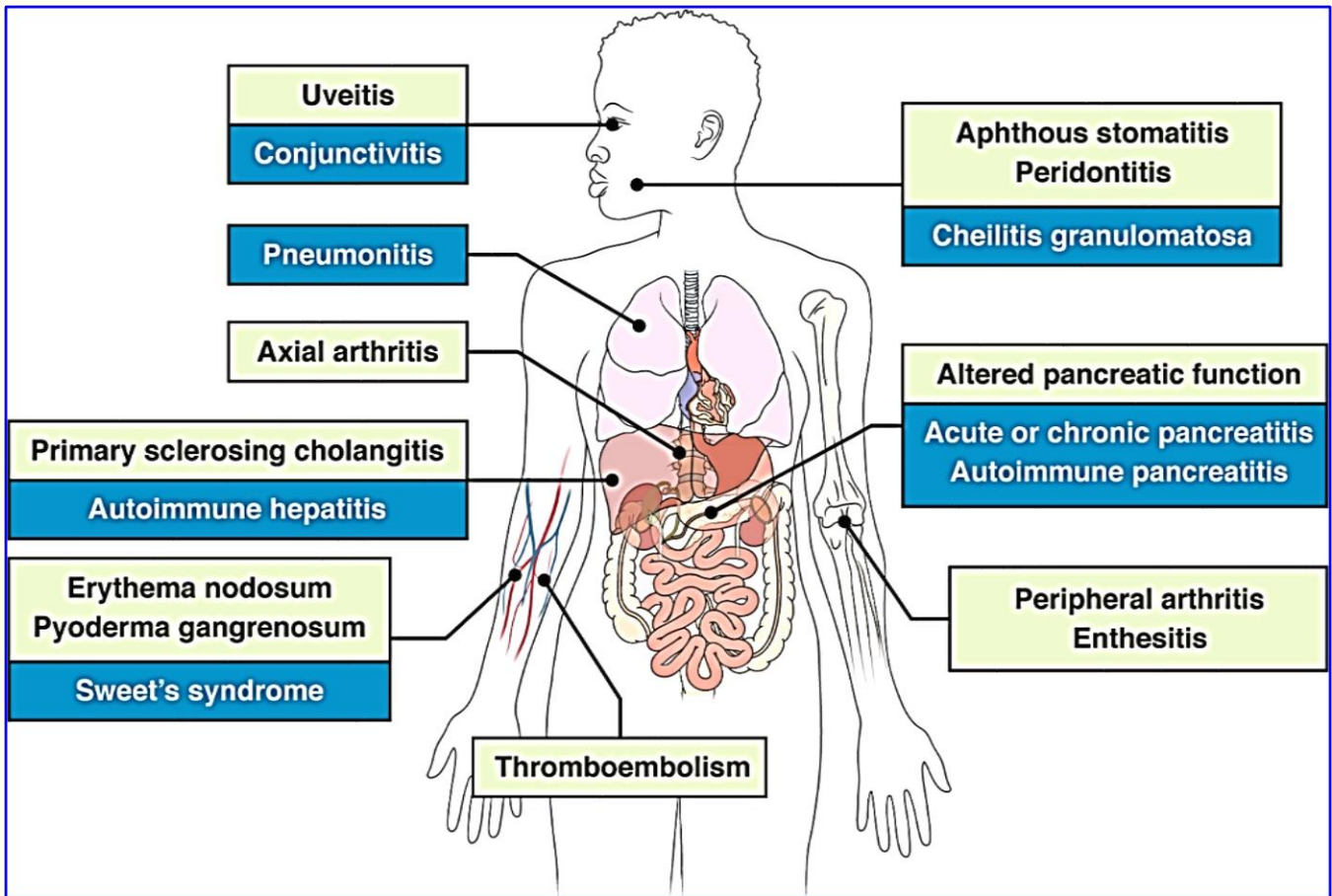


Figura 3: Los EIMS de la EII afectan a muchos órganos; verde = EIM frecuentes; azul = EIM raros

Tabla 3:

Afecciones musculoesqueléticas asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal: tratamiento de la artritis periférica y axial en la enfermedad inflamatoria intestinal

	Predominio	Diagnóstico	Terapia
Artritis periférica (pSpA)	5–14% en CU 10–20% en EC	Clínico (y US o MRI)	Tratamiento de la inflamación intestinal Inhibidores de la COX-2 Corticoides (a corto plazo) Sulfasalazina (esp. en CU) Metotrexato Anti-TNF
Artritis axial / Espondiloartropatía (axSpA)	Hasta p al 50 % en EC sintomática en hasta el 8 %	Clínica y resonancia magnética	anti-TNF

Referencias

- Garber A, Regueiro M. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal: epidemiología, etiopatogenia y manejo . *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21:31 . [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 :1982–92. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Su CG, Juez TA, Lichtenstein GR. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31 :307–27. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
- Complicaciones extraintestinales de Orchard T de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5 :512–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

5. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. La patogenia de las manifestaciones extraintestinales: implicaciones para la investigación, el diagnóstico y la terapia de la EII . *J Crohn Colitis* 2019; 13 :541–554. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Luchetti MM, Benfaremo D, Bendia E, et al. Resultados clínicos y de pacientes informados del manejo multidisciplinario en pacientes con espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal . *Eur J Intern Med* 2019; 64 :76–84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. García García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Rodríguez-Escaja C, et al. Pancreatitis aguda idiopática en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio de cohorte multicéntrico . *Pancreatología* 2020; 20 :331–337. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
8. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Pancreatitis: Una Revisión . *J Crohn Colitis* 2016; 10 :95–104. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Klebl FH, Bataille F, Huy C, et al. Asociación de anticuerpos contra páncreas exocrino con subtipos de enfermedad de Crohn . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 :73–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. La prevalencia de enfermedades extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio de base poblacional . *Am J Gastroenterol* 2001; 96 :1116–22. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
11. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Orden cronológico de aparición de manifestaciones extraintestinales en relación con el momento del diagnóstico de EII en la cohorte suiza de enfermedad inflamatoria intestinal . *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 :1794–800. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
12. Jang HJ, Kang B, Choe BH. La diferencia en las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adultos . *Transl Pediatr* 2019; 8 :4–15. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Grossman BJ, De Benedetti CD. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en niños . *Proc Inst Med Chic* 1970; 28 :119. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
14. Stawarski A, Iwanzak B, Krzesiek E, et al. Complicaciones intestinales y manifestaciones extraintestinales en niños con enfermedad inflamatoria intestinal . *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20 :22–5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: prevalencia, presentación y tratamiento anti-TNF . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65 :200–206. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
16. Herzog D, Fournier N, Buehr P, et al. La edad de inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con manifestaciones y complicaciones extraintestinales posteriores . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 :598–607. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
17. Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Asociación entre la granulomatosis orofacial y la enfermedad de Crohn en niños: revisión sistemática . *World J Gastroenterol* 2014; 20 :7497–504. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, et al. Granulomatosis orofacial como presentación inicial de la enfermedad de Crohn en un adolescente . *Dermatología* 2003; 206 :273–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
19. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, et al. Granulomatosis orofacial como manifestación inicial de la enfermedad de Crohn: reporte de dos casos . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 :873–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Khouri JM, Bohane TD, Día AS. ¿Es la granulomatosis orofacial en niños una característica de la enfermedad de Crohn? *Acta Paediatr* 2005; 94 :501–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, et al. Patrones clínicos de la enfermedad inflamatoria intestinal familiar . *Tripa* 1996; 38 :738–41. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, et al. Nueva genética de la EII: vías comunes con otras enfermedades . *tripa* 2011; 60 :1739–53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. Kim JM, Cheon JH. Patogenia y perspectivas clínicas de las manifestaciones extraintestinales en las enfermedades inflamatorias intestinales . *Res . de interés* 2020; 18 :249–264. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. La sacroilitis radiológica, un sello distintivo de la espondilitis, está relacionada con los polimorfismos del gen CARD15 en pacientes con enfermedad de Crohn . *Ann RheumDis* 2004; 63 :1131–4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Weizman A, Huang B, Berel D, et al. Factores clínicos, serológicos y genéticos asociados con el pioderma gangrenoso y el eritema nodoso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 :525–33. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Cho JH, Brant SR. Conocimientos recientes sobre la genética de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Gastroenterología* 2011; 140 :1704–12. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Crowley E, Warner N, Pan J, et al. Prevalencia y características clínicas de las enfermedades intestinales inflamatorias asociadas con variantes monogénicas, identificadas mediante secuenciación del exoma completo en 1000 niños en un solo centro . *Gastroenterología* 2020; 158 :2208–2220. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Manifestaciones musculoesqueléticas en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión en busca de mecanismos inmunofisiopatológicos . *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 :308–17. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
29. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnóstico y manejo terapéutico de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Drogas* 2012; 72 :2333–49. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
30. Arvikar SL, Fisher MC. Artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal . *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011; 4 :123–31. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Efectos del tabaquismo actual y anterior sobre el curso clínico de la enfermedad de Crohn . *Alimento Pharmacol Ther* 1999; 13 :1403–11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
32. Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Fumar y el microbioma intestinal . *Arco Microbiol* 2018; 200 :677–684. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
33. Biedermann L, Zeitz J, Mwynyi J, et al. Dejar de fumar induce cambios profundos en la composición de la microbiota intestinal en humanos . *PLoS Uno* 2013; 8 :e59260. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME, et al. Fumar está asociado con manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal . *J Crohn Colitis* 2016; 10 :455–61. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impacto del tabaquismo como factor de riesgo para desarrollar artritis reumatoide: un metanálisis de estudios observacionales . *Ann Rheum Dis* 2010; 69 :70–81. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Rubin DT, Hanauer SB. Tabaquismo y enfermedad inflamatoria intestinal . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 :855–62. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Scofield RH, Kurien B, Gross T, et al. Unión HLA-B27 de péptido de su propia secuencia y péptidos similares de bacterias: implicaciones para las espondiloartropatías . *Lancet* 1995; 345 :1542–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
38. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, et al. Homing de linfocitos de la mucosa al hígado en la patogenia de las complicaciones hepáticas de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Lanceta* 2002; 359 :150–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
39. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, et al. MAdCAM-1 expresada en la enfermedad hepática inflamatoria crónica apoya la adhesión de los linfocitos de la mucosa al endotelio hepático (MAdCAM-1 en la enfermedad hepática inflamatoria crónica) . *Hepatología* 2001; 33 :1065–72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
40. Muñiz Pedrogo DA, Chen J, Hillmann B, et al. Una mayor abundancia de Clostridiaceae caracteriza la artritis en la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide: un estudio transversal . *Enfermedad intestinal inflamatoria* 2019; 25 :902–913. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Estudio de microbiota fecal revela disbiosis específica en espondiloartritis . *Ann RheumDis* 2017; 76 :1614–1622. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
42. Tito RY, Cyper H, Joossens M, et al. Informe breve: Dialister como marcador microbiano de la actividad de la enfermedad en la espondiloartritis . *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 :114–121. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
43. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, et al. La prevalencia e incidencia de la espondiloartritis axial y periférica en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y un metanálisis . *J Crohn Colitis* 2017; 11 :631–642. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
44. Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, et al. Prevalencia de características de espondiloartritis autoinformadas en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Can J Gastroenterol* 2013; 27 :199–205. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Horton DB, Sherry DD, Baldassano RN, et al. La entesitis es una manifestación extraintestinal de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica . *Ann Paediatr Rheumatol* 2012; 1 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Bourikas LA, Papadakis KA. Manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 :1915–24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

47. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalencia y mecanismo de la recaída clínica inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 :196–202. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
48. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Seguridad de celecoxib en pacientes con colitis ulcerosa en remisión: un estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 :203–11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. La seguridad gastrointestinal y el efecto sobre la actividad de la enfermedad de etoricoxib, un inhibidor selectivo de la cox-2 en las enfermedades inflamatorias del intestino . *Am J Gastroenterol* 2006; 101 :311–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
50. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Evidencia actual para el manejo de la espondilitis anquilosante: una revisión sistemática de la literatura para las recomendaciones de manejo ASAS/EULAR en la espondilitis anquilosante . *Ann RheumDis* 2006; 65 :423–32. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. Actualización 2016 de las recomendaciones de manejo ASAS-EULAR para la espondiloartritis axial . *Ann RheumDis* 2017; 76 :978–991. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
52. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, et al. Tratamiento con factor de necrosis antitumoral alfa asociado a enfermedad inflamatoria intestinal: tres casos y una revisión sistemática de la literatura . *J Rheumatol* 2017; 44 :1088–1095. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
53. Guillo L, D'Amico F, Danese S, et al. Ustekinumab para las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática de la literatura . *J Crohn Colitis* 2021; 15 :1236–1243. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
54. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave tratados con filgotinib (estudio FITZROY): resultados de un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo . *Lanceta* 2017; 389 :266–275. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
55. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Eficacia de upadacitinib en un ensayo aleatorizado de pacientes con colitis ulcerosa activa . *Gastroenterología* 2020; 158 :2139–2149 e14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
56. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr., et al. Eficacia y seguridad de upadacitinib en un ensayo aleatorizado de pacientes con enfermedad de Crohn . *Gastroenterología* 2020; 158 :2123–2138 e8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
57. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, un inhibidor de la interleucina-17A, en la espondilitis anquilosante . *N Engl J Med* 2015; 373 :2534–48. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
58. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Inhibición de la interleucina-17: papel en la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal . *J Dermatolog Treat* 2018; 29 :13–18. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
59. Nascimbeni R, Di Fabio F, Lanzini A, et al. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn: factores de riesgo e influencia de la cirugía intestinal . *Ann Ital Chir* 2009; 80 :293–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
60. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, et al. Tratamiento con vedolizumab en las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática . *J Crohn Colitis* 2019; 13 :1569–1577. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
61. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Importancia del eritema nodoso y el pioderma gangrenoso en las enfermedades inflamatorias del intestino: un estudio de cohorte de 2402 pacientes . *Medicina (Baltimore)* 2008; 87 :281–93. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
62. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frecuencia y factores de riesgo de manifestaciones extraintestinales en la cohorte suiza de enfermedad inflamatoria intestinal . *Am J Gastroenterol* 2011; 106 :110–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
63. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal . *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53 :413–427. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
64. Estados V, O'Brien S, Rai JP, et al. Pioderma gangrenoso en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y un metanálisis . *Dig Dis Sci* 2020; 65 :2675–2685. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
65. Imhof L, Meier B, Frei P, et al. Síndrome de Sweet severo con interleucina-1 beta cutánea elevada después de la exposición a azatioprina: informe de un caso y revisión de la literatura . *Dermatología* 2015; 230 :293–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
66. Travis S, Innes N, Davies MG, et al. Síndrome de Sweet: una característica cutánea inusual de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. El Grupo de Gastroenterología del Suroeste . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9 :715–20. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

67. Amarpurkar DN, Sonavane A, Amarpurkar AD. Enfermedad de Crohn metastásica . *J Médicos Asociados India* 2017; 65 :86–88. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
68. Aberumand B, Howard J, Howard J. Enfermedad de Crohn metastásica: un enfoque para un trastorno cutáneo poco común pero importante . *Biomed Res Int* 2017; 2017 :8192150. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Rani U, Russell A, Tanaka S, et al. Manifestaciones urogenitales de la enfermedad de Crohn metastásica en niños: serie de casos y revisión de la literatura . *Urología* 2016; 92 :117–21. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
70. Patel AV, Jones DM, Hill JC, et al. Desarrollo de la enfermedad de Crohn metastásica de la piel mientras se toman productos biológicos anti-TNF . *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 :1188–90. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
71. Cury DB, Moss AC, Elias G, et al. Adalimumab para la enfermedad de Crohn metastásica cutánea . *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 :723–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
72. Ribaldona DG, Brigo S, Mangia M, et al. Manifestaciones orales de la enfermedad inflamatoria intestinal y el papel de los marcadores indirectos no invasivos de la actividad de la enfermedad . *Medicamentos (Basilea)* 2020; 7 . [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Muhvic-Urek M, Tomac-Stojmenovic M, Mijandrusic-Sincic B. Patología oral en la enfermedad inflamatoria intestinal . *World J Gastroenterol* 2016; 22 :5655–67. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalencia de lesiones orales y correlación con síntomas intestinales de enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática . *Diagnóstico (Basilea)* 2019; 9 _ [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Katsanos KH, Torres J, Roda G, et al. Artículo de revisión: Manifestaciones orales no malignas en enfermedades inflamatorias intestinales . *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 :40–60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
76. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, et al. Periodontitis y gingivitis en la enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio de casos y controles . *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 :2768–77. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
77. Brito F, Zaltman C, Carvalho AT, et al. Microflora subgingival en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con periodontitis no tratada . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 :239–45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
78. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, et al. Prevalencia de periodontitis e índice CPOD en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa . *J Clin Periodontol* 2008; 35 :555–60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
79. Lofberg R, Louis EV, Reinisch W, et al. Adalimumab produce remisión clínica y reduce las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn: resultados de CARE . *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 :1–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
80. Taleban S, Li D, Targan SR, et al. Las manifestaciones oculares en la enfermedad inflamatoria intestinal están asociadas con otras manifestaciones extraintestinales, género y genes implicados en otros rasgos relacionados con la inmunidad . *J Crohn Colitis* 2016; 10 :43–9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Ottaviano G, Salvatore S, Salvatoni A, et al. Manifestaciones oculares de la enfermedad intestinal inflamatoria pediátrica: una revisión sistemática y un metanálisis . *J Crohn Colitis* 2018; 12 :870–879. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
82. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr., et al. Manifestaciones oftálmicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión . *World J Gastroenterol* 2017; 23 :5836–5848. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Watson PG, Hayreh SS. Escleritis y episcleritis . *Br J Ophthalmol* 1976; 60 :163–91. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Colangitis esclerosante primaria asociada con enfermedad inflamatoria intestinal: una actualización . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28 :123–31. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
85. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. La carga de la colangitis esclerosante primaria de conductos grandes y pequeños en adultos y niños: un análisis basado en la población . *Am J Gastroenterol* 2007; 102 :1042–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
86. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Colangitis esclerosante primaria en el estudio suizo de cohorte de enfermedad inflamatoria intestinal: prevalencia, factores de riesgo y seguimiento a largo plazo . *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29 :91–97. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
87. Dean G, Hanauer S, Levitsky J. El papel del intestino en la patogénesis de la colangitis esclerosante primaria: evidencia e implicaciones terapéuticas . *Hepatology* 2020. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Neoplasias malignas hepáticas y extrahepáticas en la colangitis esclerosante primaria . *J Hepatol* 2002; 36 :321–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

89. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidencia, diagnóstico y tratamiento del colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria . *Dig Dis Sci* 2007; 52 :3123–35. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
90. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Caracterización, resultado y pronóstico en 273 pacientes con colangitis esclerosante primaria: estudio de un solo centro . *Am J Gastroenterol* 2007; 102 :107–14. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
91. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Efecto de la dilatación endoscópica programada de estenosis dominantes sobre el resultado en pacientes con colangitis esclerosante primaria . *tripa* 2019; 68 :2170–2178. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, et al. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños tienen un pronóstico favorable a largo plazo . *tripa* 2002; 51 :731–5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Goode CE, Rushbrook SM. Una revisión del tratamiento médico de la colangitis esclerosante primaria en el siglo XXI . *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7 :68–85. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. Guía Clínica ACG: Colangitis Esclerosante Primaria . *Am J Gastroenterol* 2015; 110 :646–59; cuestionario 660. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Metanálisis: ácido ursodesoxicólico para la colangitis esclerosante primaria . *Alimento Pharmacol Ther* 2011; 34 :901–10. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
96. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Ácidos biliares para la colangitis esclerosante primaria . *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2011:CD003626. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Treeprasertsuk S, Bjornsson E, Sinakos E, et al. Resultado de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa sometidos a colectomía . *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4 :61–8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Gelley F, Zadori G, Gorog D, et al. Recurrencia de la colangitis esclerosante primaria después del trasplante de hígado: la experiencia húngara . *Interv Med Appl Sci* 2014; 6 :16–8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Gelley F, Miheller P, Peter A, et al. Actividad de la colitis ulcerosa antes y después del trasplante hepático en la colangitis esclerosante primaria: la experiencia húngara . *Proceso de trasplante* 2012; 44 :2164–5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
100. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, et al. Insuficiencia hepática por reactivación de hepatitis B en paciente con colitis ulcerosa tratado con prednisona . *Hepatología* 2009; 50 :653–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
101. Navaneethan U, Shen B. Manifestaciones hepatopancreatobiliares y complicaciones asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal . *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 :1598–619. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
102. Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, et al. Problemas hepáticos y complicaciones asociadas con la enfermedad intestinal inflamatoria: un informe clínico de los comités de hepatología y enfermedad intestinal inflamatoria de NASPGHAN . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 :639–652. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
103. Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL. Manifestaciones hepáticas de las enfermedades inflamatorias del intestino . *Hígado Int* 2017; 37 :475–489. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
104. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Revisión sistemática: La epidemiología de las manifestaciones hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Alimento Pharmacol Ther* 2014; 40 :3–15. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
105. Rogler G Efectos adversos gastrointestinales y hepáticos de los fármacos utilizados para tratar la EII . *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24 :157–65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
106. Zanolli L, Mikhailidis DP, Bruno RM, et al. La rigidez aórtica es una manifestación extraintestinal de la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión de la literatura y declaración del panel de expertos . *Angiología* 2020:3319720918509. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
107. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Riesgo de infarto de miocardio en la enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio nacional basado en la población . *Enfermedad intestinal inflamatoria* 2019; 25 :1080–1087. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
108. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, et al. Aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 :1607–1615 e1. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Singh AG, Crowson CS, Singh S, et al. Riesgo de accidentes cerebrovasculares y cardiopatía isquémica en el lupus eritematoso cutáneo: un estudio de cohorte de base poblacional . *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 :1664–1670. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

110. Kirchgerner J, Beaugerie L, Carrat F, et al. Mayor riesgo de eventos arteriales agudos en pacientes jóvenes y EII gravemente activa: un estudio de cohorte francés a nivel nacional . *tripa* 2018; 67 :1261–1268. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
111. Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, et al. Eventos tromboembólicos venosos en enfermedades inflamatorias del intestino: una revisión de la evidencia actual y orientación sobre el riesgo en el entorno posterior a la hospitalización . *Thromb Res* 2020; 194 :26–32. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
112. Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflamación y coagulación en la enfermedad inflamatoria intestinal: El coágulo se espesa . *Am J Gastroenterol* 2007; 102 :174–86. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
113. Shen J, Ran ZH, Zhang Y, et al. Biomarcadores de coagulación alterada y fibrinólisis como medidas de actividad de la enfermedad en la enfermedad inflamatoria intestinal activa: un análisis de cohorte estratificado por género . *Thromb Res* 2009; 123 :604–11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
114. Jasdanwala S, Babyatsky M. Enfermedad de Crohn y pancreatitis aguda . *Una revisión de la literatura. JOP* 2015; 16 :136–42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
115. Broide E, Dotan I, Weiss B, et al. La pancreatitis idiopática que precede al diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente en pacientes pediátricos . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52 :714–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
116. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis en enfermedades inflamatorias del intestino . *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 :246–53. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
117. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Enfermedad de Crohn de esófago, estómago y duodeno . *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2019; 10 :35–49. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Suk Lee Y, Kim NH, Hyuk Son J, et al. Pancreatitis autoinmune tipo 2 con enfermedad de Crohn . *Intern Med* 2018; 57 :2957–2962. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Seibold F, Weber P, Jens H, et al. Anticuerpos contra un antígeno pancreático sensible a la tripsina en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica: marcadores específicos para un subgrupo de pacientes con enfermedad de Crohn . *Tripa* 1991; 32 :1192–7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Seibold F, Scheurlen M, Muller A, et al. Deterioro de la función pancreática en pacientes con enfermedad de Crohn con y sin autoanticuerpos pancreáticos . *J Clin Gastroenterol* 1996; 22 :202–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
121. Heikius B, Niemela S, Lehtola J, et al. Las enzimas pancreáticas elevadas en la enfermedad inflamatoria intestinal se asocian con una enfermedad extensa . *Am J Gastroenterol* 1999; 94 :1062–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
122. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Enfermedad pulmonar intersticial y granulomatosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *J Crohn Colitis* 2020; 14 :480–489. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
123. Zeitz J, Ak M, Muller-Mottet S, et al. Dolor en pacientes con EII: muy frecuente y muchas veces insuficientemente tenido en cuenta . *PLoS Uno* 2016; 11 :e0156666. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Manifestaciones sistémicas relacionadas con el sistema inmunitario de la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio prospectivo de 792 pacientes . *J Clin Gastroenterol* 1996; 23 :29–34. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
125. Schirbel A, Reichert A, Roll S, et al. Impacto del dolor en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . *Mundo J Gastroenterol* 2010; 16 :3168–77. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Borren NZ, Tan W, Colizzo FP, et al. Trayectoria longitudinal de la fatiga con el inicio de la terapia biológica en enfermedades inflamatorias del intestino: un estudio de cohorte prospectivo . *J Crohn Colitis* 2020; 14 :309–315. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
127. Qazi T Fatiga en la enfermedad inflamatoria intestinal: una dolencia problemática . *Curr Opinión Gastroenterol* 2020; 36 :284–294. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
128. Canakis A, Qazi T. Sueño y fatiga en la EII: una manifestación extraintestinal no reconocida pero importante . *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22 :8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
129. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatiga en la EII: epidemiología, fisiopatología y manejo . *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16 :247–259. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
130. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, et al. Fatiga en enfermedades inflamatorias del intestino: etiologías y manejo . *Adv Ther* 2020; 37 :97–112. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Grygiel-Gorniak B, Puszczewicz M. Fatiga e interleucina-6: una relación multifacética . *Reumatología* 2015; 53 :207–12. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

132. Borren NZ, Plichta D, Joshi AD, et al. Alteraciones en microbiomas fecales y metabolomas séricos de pacientes fatigados con enfermedades inflamatorias intestinales latentes . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

133. Farrell D, Artom M, Czuber-Dochan W, et al. [Intervenciones para la fatiga en la enfermedad inflamatoria intestinal](#) . *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2020; 4 :CD012005. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Artículos similares en PubMed

- [Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal](#)[StatPearls. 2022]
 - [Papel de la terapia biológica en el tratamiento de las manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal](#).[Acta Med Croatica. 2013]
 - [Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal](#).[Clin Rev Allergy Immunol. 2017]
 - [Eficacia de infliximab para las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal](#).[Opciones Curr Tratamiento Gastroenter...]
 - [Vedolizumab y manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal](#).[Drogas. 2021]
-