

Más allá del intestino: manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes

Beyond the Gut: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents

Angie Vanessa Vergara-Espitia,^{1*} Diana Victoria Mora-Quintero,² José Antonio de la Hoz-Valle,³ Ana María Castañeda-Figueroa,⁴ Fernando Sarmiento-Quintero.⁵

ACCESO ABIERTO

Citación:

Vergara-Espitia AV, Mora-Quintero DV, de la Hoz-Valle JA, Castañeda-Figueroa AM, Sarmiento-Quintero F. Más allá del intestino: manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2024;39(2):166-175. <https://doi.org/10.22516/25007440.1168>

¹ Fellow de gastroenterología pediátrica, Universidad El Bosque. Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Epidemiología, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

² Gastroenteróloga pediatra, Universidad El Bosque. Líder del servicio de Gastroenterología Pediátrica, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI). Bogotá, Colombia.

³ Médico epidemiólogo, Universidad El Bosque. Jefe de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá. PhD(c) de Ciencias Biomédicas, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico pediatra, Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI). Epidemióloga, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Gastroenterólogo y nutriólogo pediatra INTA, Universidad de Chile. Profesor titular de Pediatría (r), Universidad Nacional de Colombia. Líder del grupo de investigación reconocido por MinCiencias "Gastroenterología, Hepatología y Nutrición en Pediatría". Expresidente del COLGAHNP. Excoordinador de Nutrición, LASPGHAN. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Angie Vanessa Vergara-Espitia. vvergarae@unbosque.edu.co

Fecha recibido: 13/01/2024

Fecha aceptado: 23/04/2024



Resumen

Antecedentes: las manifestaciones extraintestinales (MEI) son comunes en niños y adultos y su presencia se asocia con mayor gravedad en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En pediatría, los estudios son escasos en Latinoamérica y no existen en Colombia. **Objetivo:** describir la prevalencia de las MEI en niños con EII y las características demográficas, clínicas y bioquímicas asociadas. **Metodología:** estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con EII de inicio pediátrico entre 2007 y 2022 atendidos en una institución en Bogotá. Se realizó un análisis descriptivo y en los grupos con y sin MEI se compararon variables clínicas y bioquímicas por medio de la prueba exacta de Fisher, T de Student y U de Mann-Whitney. **Resultados:** de 71 casos confirmados, el 45 % tenía colitis ulcerativa típica, el 27 % enfermedad de Crohn, el 7 % colitis ulcerativa atípica, el 1,4 % Crohn colónico y el 20 % EII no clasificable. 13 pacientes (18 %) presentaron al menos una MEI, y las mucocutáneas fueron las más frecuentes (58 %). El lapso desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue mayor en el grupo MEI (13,2 años frente a 10,2 años; $p = 0,02$). La diarrea nocturna, la hiporexia y la pérdida de peso fueron más frecuentes en niños con MEI. El grupo MEI mostró niveles más bajos de hemoglobina, más elevados de velocidad de sedimentación globular y recibieron biológicos con mayor frecuencia (38 % frente a 23 %, $p = 0,2$). **Conclusiones:** La frecuencia de MEI en esta serie es similar a lo reportado en la literatura; su presencia se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, mayor frecuencia de uso de biológicos y mayor tiempo de diagnóstico de la EII.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, uveítis, eritema nudoso, hepatitis, piodermia, pediatría.

Abstract

Background: Extraintestinal manifestations (EIM) are common in children and adults and their presence is associated with a higher severity of inflammatory bowel disease (IBD). In pediatrics, studies are scarce in Latin America and do not exist in Colombia. **Objective:** To describe the prevalence of EIM in children with IBD and the associated demographic, clinical, and biochemical characteristics. **Methodology:** Retrospective study of patients diagnosed with pediatric-onset IBD between 2007 and 2022 treated at an institution in Bogotá. A descriptive analysis was performed and in the groups with and without EIM clinical and biochemical variables were compared using Fisher's exact test, Student's T, and Mann-Whitney's U. **Results:** Of 71 confirmed cases, 45% had typical ulcerative colitis, 27% Crohn's disease, 7% atypical ulcerative colitis, 1.4% colonic Crohn's, and 20% unclassifiable IBD. Thirteen patients (18%) had at least one EIM, and mucocutaneous was the most frequent (58%). The time from symptoms onset to diagnosis was higher in the EIM group (13.2 years vs. 10.2 years; $p = 0.02$). Nocturnal diarrhea, hyporexia, and weight loss were more frequent in children with EIM. The EIM group showed lower hemoglobin levels, and higher globular sedimentation rate, and received biologics more frequently (38% vs. 23%, $p = 0.2$). **Conclusions:** The frequency of MEI in this series is similar to that reported in the literature; its presence is associated with higher disease severity, higher frequency of biological use, and longer time IBD diagnosis.

Keywords

Inflammatory bowel disease, arthritis, uveitis, erythema nodosum, hepatitis, pyoderma, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad sin etiología conocida que agrupa la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad inflamatoria no clasificable (EIIInC) en adultos, pero en niños se suman la colitis ulcerativa atípica (CUA) y la enfermedad de Crohn colónica (ECC)^(1,2). Esta condición puede manifestarse a cualquier edad y su incidencia en todos los grupos etarios está en aumento^(3,4). En su patogénesis se han contemplado factores poligénicos y epigenéticos, y se caracteriza por tener un componente inflamatorio crónico que afecta el tracto gastrointestinal^(2,5).

Las formas de presentación, evolución, comportamiento y pronóstico son notablemente diferentes en la enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo pediátrico (EIIP) y su reclasificación, por el Grupo de Porto a partir de 2011, ha venido estableciendo criterios que son bastante orientadores para su comprensión. Tienen como objetivo ser una guía de clasificación para un diagnóstico preciso en niños y adolescentes, por medio de la definición de fenotipos basados en diferencias clínicas, endoscópicas, histopatológicas y radiológicas, cuyo resultado es el PIBD-classes, que divide la EIIP en cinco fenotipos: colitis ulcerativa típica (CUT), colitis ulcerativa atípica (CUA), enfermedad de Crohn (EC), enfermedad de Crohn colónica (ECC) y enfermedad inflamatoria no clasificable (EIIInC)^(1,2).

Aunque el intestino es su órgano blanco, puede comprometer otros órganos. En adultos se ha descrito que el 50% desarrolla al menos una manifestación extraintestinal (MEI) en el curso de la enfermedad y puede precederla entre el 16% y el 25% de los casos⁽⁶⁻⁹⁾. En Colombia se ha descrito una prevalencia del 23,3% en adultos, y el compromiso articular es el más frecuente, como se menciona en otras series^(6,10). La mayoría de las MEI ocurren en paralelo con la actividad de la enfermedad intestinal y son más frecuentes en la EC, especialmente en pacientes con ECC^(11,12).

Los pacientes con EIIP experimentan de forma significativa más MEI tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento^(13,14). En pediatría, la prevalencia de MEI reportada al momento del diagnóstico oscila entre el 6% y el 29%⁽¹⁵⁾; en una cohorte de 1649 pacientes, la incidencia acumulada fue de 9% al año, 19% a los 5 años y 29% a los 15 años después del diagnóstico⁽¹⁶⁾; usualmente se presentan en mayores de 6 años y, al igual que en los adultos, se asocia en un mayor porcentaje a EC (61%) que a CU (29%)^(12,16,17), y desde un 4% hasta un 25% puede adelantarse al compromiso intestinal^(11,12,15).

Cuando la EIIP se acompaña de MEI tiene un curso clínico más agresivo en términos de progresión y extensión que obliga a una mayor utilización de corticoides, immuno-

supresores, terapia biológica⁽¹⁴⁾ y cirugía, principalmente en CU⁽¹³⁾. La mayor actividad de las MEI se asocia a una importante tasa de recaídas en EC⁽¹⁵⁾.

La fisiopatología de las MEI no se comprende por completo. Entre los posibles factores involucrados se destacan predisposición genética, cambios en el microbioma intestinal y alteraciones en la respuesta inmunitaria desde el intestino hasta otros órganos, con alteración en la circulación de leucocitos^(12,18). Con base en estos factores, las MEI se pueden clasificar como *clásicas* cuando el proceso inflamatorio se presenta en sitios distantes (musculo-esquelético, mucocutáneo, ocular y hepatobiliar), *asociadas* cuando se presenta junto con otras enfermedades mediadas inmunológicamente (esclerosis múltiple, miocarditis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico) y *complicaciones* en el caso de anemia y malnutrición, como manifestaciones de la inflamación sistémica⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Las MEI clásicas comprometen con mayor frecuencia las articulaciones, piel y ojos, pero puede afectar otros órganos como el hígado, los pulmones y el páncreas⁽¹⁸⁾. Es un error frecuente creer que una terapia exitosa de la inflamación intestinal es suficiente para tratar satisfactoriamente las MEI⁽²²⁾; en general, la espondiloartropatía periférica, las úlceras orales, la epiescleritis y el eritema nodoso pueden mejorar con el tratamiento estándar de la inflamación intestinal, pero la uveítis, la espondilitis anquilosante y la colangitis esclerosante primaria (CEP) evolucionan independientemente de los brotes de la enfermedad⁽¹²⁾.

En niños, las MEI van a comprometer principalmente las articulaciones y la piel^(13,14), y en menor frecuencia se verán afectados los ojos y el hígado, compromisos orgánicos que impactan y empeoran de forma significativa la calidad de vida⁽¹⁵⁾. A pesar de que su mejoría o curación hacen parte del manejo general de la EIIP, su presencia siempre debe ser considerada al momento de decidir la terapia para el manejo de la inflamación intestinal^(8,12).

En este contexto, es fundamental conocer las características clínicas, evolutivas y pronósticas de las MEI en la edad pediátrica, así como su prevalencia para tratar de estimar su impacto y, de este modo, ofrecer un abordaje completo en la terapia y seguimiento de los pacientes con EIIP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal a través de la revisión retrospectiva de las historias clínicas en un periodo comprendido entre 2007 y 2022. Se realizó la escritura del manuscrito de acuerdo con los criterios STROBE⁽²³⁾.

Población de estudio

La población se conformó con los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de EII atendidos en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI), hospital de alta complejidad y centro de referencia de patologías gastrointestinales en pediatría a nivel nacional ubicado en la ciudad de Bogotá, Colombia (**Figura 1**).

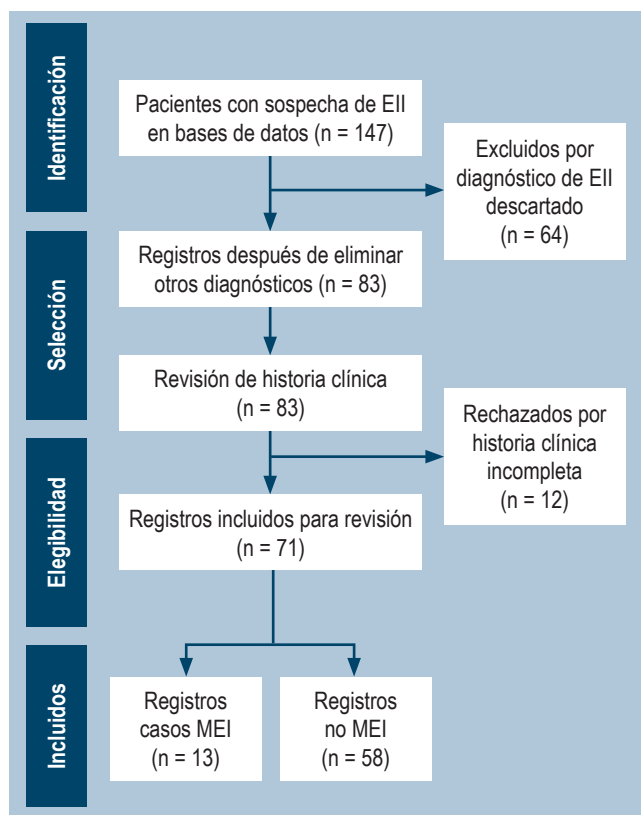


Figura 1. Flujograma de elegibilidad de registros. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; MEI: manifestaciones extraintestinales. Imagen propiedad de los autores.

Selección y tamaño de la muestra

Se recolectó por medio de muestreo no probabilístico y secuencial. Debido a las características descriptivas del estudio, no se realizó un cálculo formal de muestra. Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EIIP se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) establecidas en el año 2014 a través de los criterios de Porto con

las PIBD-classes, que integran la mayor parte de evidencia sobre métodos recomendados para el diagnóstico de la enfermedad, así como el abordaje inicial para clasificar de manera práctica los cinco fenotipos de la enfermedad⁽¹⁾. Esta clasificación permite un diagnóstico de mayor precisión, decisiones terapéuticas adecuadas y previsión de la evolución y pronóstico.

El diagnóstico de las MEI se basó en la evaluación médica del grupo de gastroenterología pediátrica por medio del examen físico y en criterios clínicos interdisciplinarios registrados en la historia clínica. Las MEI clásicas que se analizaron fueron: espondiloartropatías (periférica y axial), uveítis, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, estomatitis aftosa, *skin-tags* (pliegue anal), psoriasis y colangitis esclerosante.

La anemia, la malnutrición y la falla de crecimiento se consideraron complicaciones; por tanto, no se incluyeron. El diagnóstico nutricional se llevó a cabo con los criterios vigentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ratificados por el ministerio de salud y protección social de Colombia⁽²⁴⁾. La anemia se definió de acuerdo con los criterios de la OMS (hemoglobina <11 g/dL para niños)⁽¹⁸⁾.

Las MEI que comprometen el sistema musculoesquelético, particularmente las articulaciones, se agruparon bajo el nombre de *espondiloartropatías*, con los criterios diagnósticos desarrollados por la ASAS (*Assessment in SpondyloArthritis International Society*) que distinguen entre manifestaciones periféricas y axiales; ambas pueden ocurrir en pacientes con EIIP, con las consideraciones especiales para aplicarlas a la población pediátrica^(25,26).

El compromiso mucocutáneo se clasificó en cuatro grupos:

- *Reactivo*: cuando comparten el mecanismo inmunopatogénico, pero no las características histopatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, lesiones orales).
- *Específico*: cuando las características histopatológicas son similares, pero se presentan por fuera del tracto gastrointestinal, metástasis de la enfermedad de Crohn⁽²⁷⁾.
- *Asociado al tratamiento*: lesiones psoriasiformes, infecciones cutáneas y eccema son aquellas manifestaciones secundarias a complicaciones del tratamiento, reacciones adversas o paradójicas a los medicamentos empleados: tiopurinas, sulfasalazina, metotrexato, especialmente antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF)⁽²⁸⁾.
- *Inespecífico*: estas lesiones pueden ser diversas y su diagnóstico se basa en las características clínicas y en la exclusión de otros trastornos dermatológicos^(18,29).

Todas las MEI fueron diagnosticadas por los pediatras expertos correspondientes: dermatología, reumatología, oftalmología y hepatología.

Como al reclasificar la EIIP con los criterios de la PIBD-classes se pudo incurrir en sesgos de información y de

recuerdo al ser aplicados retrospectivamente, se controlaron con las siguientes estrategias:

- integración al REDCap de la aplicación de la “IBD Classes (Catherine MceWiasan Foundation)”;
- verificación y aclaración de los datos inconsistentes;
- revisión de la digitación de los valores de las variables;
- imputación simple de datos faltantes en los casos en los que fue requerido, y
- confirmación de la adecuada clasificación fenotípica de los pacientes por uno de los investigadores, con entrenamiento previo en su aplicación.

Recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de EIIP y criterio diagnóstico de MEI al diagnóstico de la enfermedad. La recolección de información se llevó a cabo a través de la revisión retrospectiva de historias clínicas, las variables se diligenciaron a través de un formato de recolección creado en REDCap® que posteriormente se exportó al *software* estadístico STATA 18.0®.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva determinó la frecuencia y los porcentajes de las variables categóricas. En el caso de las variables continuas, se determinaron con medidas de tendencia central y según su distribución (media con desviación estándar [DE], mediana con rango intercuartílico [RIC]). Se evaluó la asociación entre las MEI y las características demográficas, clínicas y bioquímicas, mediante F de Fisher, para variables cualitativas; para variables cuantitativas se presentaron por medio de la prueba U de Mann-Whitney y T de Student de acuerdo con la naturaleza de la distribución de los datos. Se consideraron con significancia estadística los valores $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética de La Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI). Los datos fueron extraídos de la historia clínica, por lo que no se tuvo ninguna interacción con los participantes y, por tanto, no se requirió de consentimiento informado.

Para la realización de este estudio se tomaron los datos recolectados en el formato Excel. En ningún caso se divulgaron datos individuales o información que permitiera la identificación de algún paciente o su familia, en concordancia con la Ley Estatutaria de Habeas Data.

RESULTADOS

Demográficos

En un periodo de 15 años se confirmaron 71 casos de EIIP, de los cuales 18% (13/71) presentaron MEI a lo largo de la enfermedad y, de estos, el 62% (8/13) fueron hombres. La mediana de edad al diagnóstico en el grupo total fue de 11,4 años (RIC = 7,4-17,6). La **Tabla 1** resume las características demográficas de los pacientes de los grupos MEI y no MEI.

Clínicas

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y edad hasta el diagnóstico fue mayor en el grupo con MEI (13,2 años frente a 10,2 años; $p = 0,02$). Cuatro pacientes tenían el diagnóstico antecedente personal de enfermedad autoinmune (dos con artritis y dos con hepatitis autoinmune), mientras que otros cuatro reportaron antecedentes de enfermedad psiquiátrica; en estos últimos, tres tenían depresión y uno, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Con respecto a los antecedentes familiares, cuatro pacientes tenían antecedentes familiares en primer grado de EII y ninguno pertenecía al grupo con MEI. En la **Tabla 2** se observan los síntomas y signos referidos con mayor frecuencia en el grupo con MEI.

Estado nutricional

De los 71 pacientes, 42% (28) tenían talla baja patológica o riesgo de talla baja, 43% (29) tenían desnutrición y 10% (6) tenían sobrepeso u obesidad. No hubo diferencia entre los grupos analizados con MEI o sin MEI.

Manifestaciones extraintestinales

Entre los 13 pacientes con MEI, en el 54% (7/13) de ellos se registró una manifestación y en el 46% dos o más; estas fueron más frecuentes en mujeres ($p = 0,08$) (**Tabla 3**) y predominaron las mucocutáneas, seguidas del compromiso musculoesquelético. La frecuencia de distribución de las MEI en toda la muestra se presenta en la **Figura 2**.

En la **Tabla 4** se muestra la distribución de las MEI de acuerdo con el fenotipo.

Paraclínicos

De los 71 pacientes, la mitad de ellos tenían anemia; el valor de hemoglobina fue significativamente menor en el grupo con MEI (9,8 [DE: 2,7] frente a 12,3 [DE: 2,8] g/dL;

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con EIIP

	Tiene alguna MEI		Total	Valor p
	Con MEI	Sin MEI		
Tiempo en años	n = 13 (18%)	n = 58 (82%)	n = 71 (100%)	
- Edad de inicio de los síntomas	9,9 (DE: 6,1)	9,07 (DE: 4,8)	10,2 (RIC: 4,7-9,25)	0,4
- Edad de diagnóstico de la EIIP	13,2 (DE: 3,5)	10,2 (DE: 4,4)	11,4 (RIC: 7,4-17,6)	0,02*
Sexo			Total: 71 (100%)	
- Femenino	5 (38%)	27 (47%)	32 (45%)	0,4+
- Masculino	8 (62%)	31 (53%)	39 (55%)	
Procedencia			Total: 58 (100%)	
- Urbana	8 (80%)	43 (89%)	51 (88%)	0,3
- Rural	2 (20%)	5 (10%)	7 (12%)	
Régimen de afiliación			Total: 71 (100%)	
- Contributivo	11 (85%)	40 (69%)	51 (72%)	0,6
- Subsidiado	2 (15%)	13 (22%)	15 (21%)	
- Particular	0	5 (9%)	5 (7%)	

+Prueba de Fisher. *Prueba de U de Mann-Whitney. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 2. Características clínicas en el diagnóstico

	Tiene alguna MEI		Total = 71 (100%)	Valor p*
	Sí = 13 (18%)	No = 58 (82%)		
Síntoma				
- Rectorragia	10 (77%)	48 (83%)	58 (82%)	0,4
- Diarrea	12 (92%)	41 (71%)	53 (75%)	0,9
- Dolor abdominal	6 (46%)	36 (62%)	42 (59%)	0,2
- Pérdida de peso	9 (69%)	19 (33%)	28 (39%)	0,02*
- Interrupción de actividades	6 (46%)	11 (19%)	17 (24%)	0,05
- Hiporexia	6 (46%)	8 (14%)	14 (20%)	0,02*
- Diarrea nocturna	7 (54%)	5 (9%)	12 (17%)	0,001*
- Vómito	1 (8%)	4 (7%)	5 (7%)	0,6
- Fiebre en los últimos 3 días	1 (8%)	4 (7%)	5 (7%)	0,6
Examen físico				
- Palidez	8 (62%)	13 (22%)	21 (30%)	0,009*
- Fisuras perianales	4 (31%)	1 (2%)	5 (7%)	0,003*
- Fístulas	2 (15%)	1 (2%)	3 (4%)	0,08
- Absceso perianal	1 (8%)	1 (2%)	2 (3%)	0,3
- Ictericia	1 (8%)	0	1 (1,4%)	0,2
Tiempo al diagnóstico				
- Tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	3,2 (DE: 3,4)	1,1 (DE: 1,4)	1,5 (DE: 2,1)	0,02*

+Prueba de Fisher. *Prueba de U de Mann-Whitney. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 3. Tipos de MEI

Tipo	Frecuencia
Articular (espondiloartropatía)	8 (33%)
- Axial (espondilitis anquilosante)	1 (4%)
- Periférico	7 (29%)
Mucocutáneo	14 (58%)
- Estomatitis aftosa	3 (12,5%)
- Eritema nodoso	4 (16,6%)
- Pioderma gangrenoso	3 (12,5%)
- Psoriasis	1 (4%)
- Skin-tag	4 (16,6%)
Hepático	1 (4%)
- Colangitis esclerosante	1
Oftalmológico	1 (4%)
- Uveítis	1

Tabla elaborada por los autores.

Tabla 4. Distribución de las MEI según el fenotipo de la EIIP

Tipo de MEI	CUT (n = 10)	CUA (n = 0)	EInC (n = 3)	ECC (n = 0)	EC (n = 12)
Articular					
- Axial: sacroilitis	1	0	0	0	0
- Periférico	4	0	1	0	2
Cutáneo					
- Estomatitis aftosa	1	0	0	0	2
- Eritema nodoso	0	0	1	0	3
- Pioderma gangrenoso	1	0	0	0	2
- Psoriasis	1	0	0	0	0
- Skin-tag	1	0	1	0	2
Hepático					
- Colangitis esclerosante	1	0	0	0	0
Oftalmológico					
- Uveítis	0	0	0	0	1

Tabla elaborada por los autores.

$p = 0,004$). La albúmina también fue más baja en este grupo, se identificaron valores más elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG: 36,4 [DE: 12.3] frente a 22 [DE: 17,3] mm/h, $p = 0,02$) y mayor conteo de plaquetas (**Figura 3**). La calprotectina se encontraba reportada en 21 pacientes y fue positiva ($>250 \mu\text{g/g}$) en 17 de ellos.

Tratamiento

El tratamiento de inducción con terapia biológica fue más frecuente en los pacientes del grupo con MEI que en el grupo sin MEI (38% frente a 23%). Cuatro de los 71 pacientes requirieron intervención quirúrgica como parte del manejo, incluyendo dos colectomías con ileostomía, un drenaje de colección intrabdominal y una laparotomía exploratoria. Ninguno de estos cuatro pacientes pertenecía al grupo con MEI.

DISCUSIÓN

Este estudio investigó la prevalencia de las MEI en la mayor cohorte de pacientes con EIIP durante 15 años en Colombia. Los resultados revelan que son frecuentes, con una prevalencia del 18% al momento del diagnóstico, en concordancia con cifras de la literatura reportadas previamente entre el 6% y el 29%⁽¹⁵⁾; incluso, se ha reportado que entre 4% y 25% de las MEI podrían preceder al compromiso intestinal^(11,12). Además, su presencia está asociada con mayor gravedad de la EIIP a nivel clínico y paraclínico.

La prevalencia de MEI en EIIP en los estudios publicados es altamente variable, lo cual se puede atribuir a la falta de criterios unificados para definirlos en pediatría, ya que las guías actuales se extrapolan principalmente de datos en adultos⁽¹¹⁾. Esto se ha reflejado en estudios que reportan prevalencia de hasta 80%, sobreestimación probablemente debida a que incluyen osteopenia y retraso en el crecimiento, que actualmente se consideran complicaciones de la EIIP⁽¹⁸⁾. Aunque la frecuencia al diagnóstico encontrada en este estudio es similar al reporte de Jansson y colaboradores del 14,1% y el de Duricova y colaboradores del 8,9%^(13,15), resulta notable que sea ligeramente más alta en la presente cohorte, lo cual puede ser debido al abordaje interdisciplinario.

En este trabajo se encontró que el tiempo entre el inicio de síntomas y la edad del diagnóstico de la EIIP fue significativamente mayor en los casos con MEI. Este retraso del diagnóstico definitivo de la enfermedad podría significar que en el abordaje inicial se orienta a otros órganos o sistemas y no precisamente al digestivo⁽⁷⁾.

Las MEI pueden no ser únicas. En este estudio, casi la mitad (6/13) de los pacientes con MEI tuvo compromiso

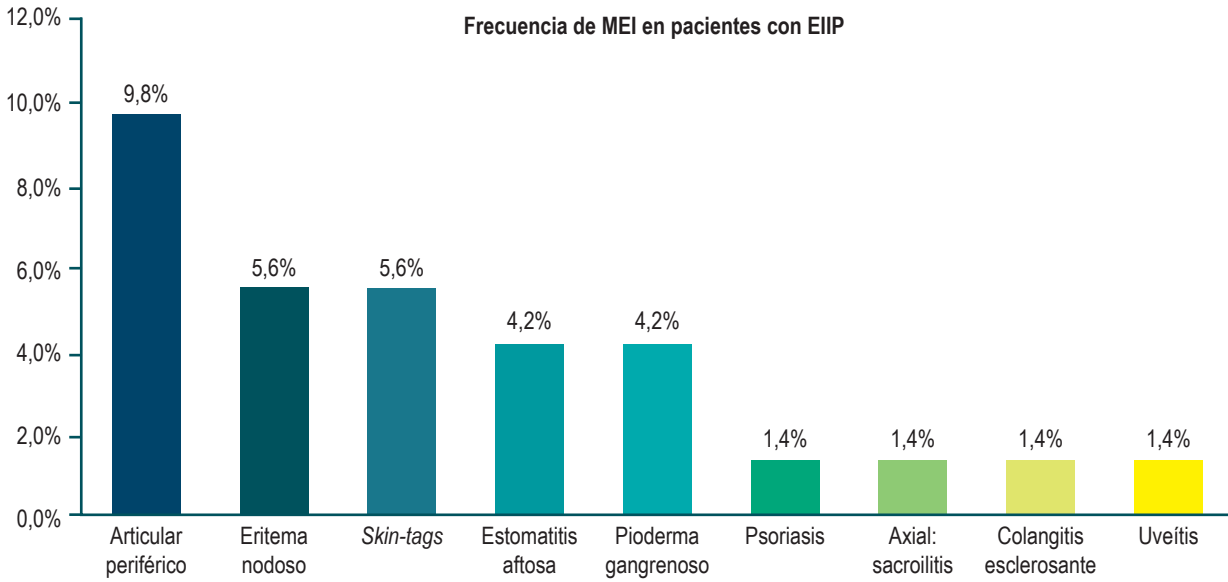


Figura 2. Frecuencia de MEI en pacientes con EIIP. Imagen propiedad de los autores.

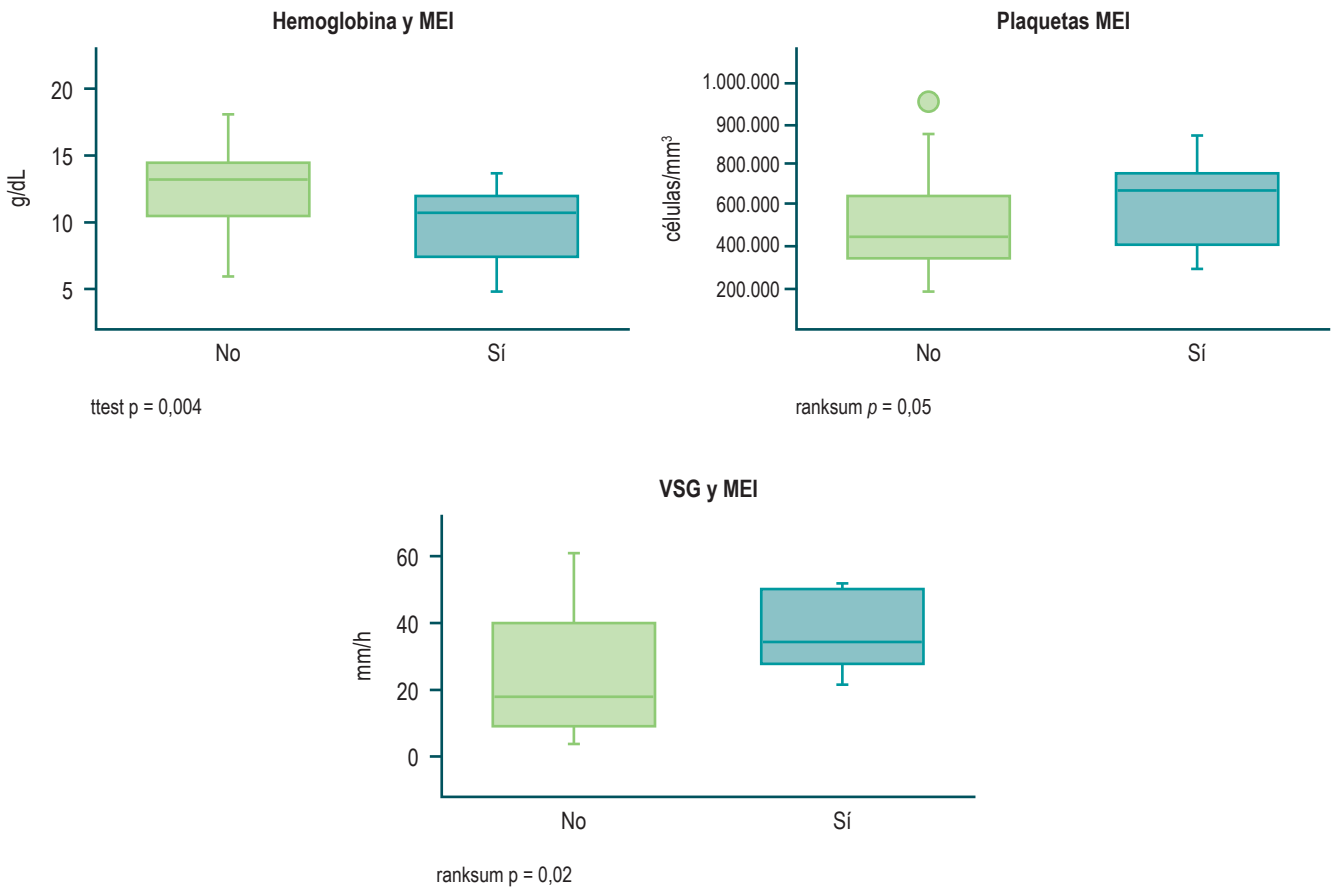


Figura 3. Paraclínicos al momento del diagnóstico en EIIP. Imagen propiedad de los autores.

en más de un órgano o sistema; de hecho, la probabilidad de tener una MEI aumenta con el transcurso de la enfermedad y con la presencia previa de una MEI⁽¹¹⁾. En el curso de la enfermedad, hasta el 50% de los pacientes con EII en adultos desarrollarán al menos una MEI, y este compromiso puede ser una fuente significativa de morbilidad e incluso ser un factor de riesgo para mortalidad, especialmente en casos como la colangitis esclerosante primaria o eventos tromboembólicos venosos⁽¹⁸⁾.

En la presente cohorte, las manifestaciones mucocutáneas fueron las más comunes con el 58%. El compromiso mucocutáneo se ha descrito en el 15%-20% de los pacientes y está determinado en la mayoría de casos por compartir los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes de la EIIP^(18,29). En la población pediátrica, los informes sobre compromiso mucocutáneo son escasos, pero este estudio sugiere mayor asociación con EC, lo que concuerda con la literatura existente⁽²⁷⁾. La presencia de estas manifestaciones está fuertemente vinculada a la actividad inflamatoria intestinal y hasta en un 50% de los casos aparece simultáneamente con los primeros síntomas gastrointestinales⁽²⁹⁾. Su diagnóstico se basa en características clínicas y la exclusión de otros trastornos dermatológicos; por tanto, dada la heterogeneidad de las lesiones, puede representar un desafío para el gastroenterólogo pediatra, lo que destaca la importancia de la evaluación interdisciplinaria, incluida la dermatología como parte del seguimiento, sin dejar de lado las implicaciones psicológicas y el impacto sobre la calidad de vida^(18,27).

El compromiso musculoesquelético (espondiloartropatías) fue la segunda MEI más frecuente en esta cohorte. La asociación entre la EII y la espondiloartropatía axial o periférica indica una vía inflamatoria común; estudios genómicos han identificado lugares compartidos que aumentan el riesgo de estas enfermedades, involucradas en las vías de señalización de la interleucina (IL)-12/23⁽¹⁸⁾. En revisiones sistemáticas recientes en adultos, el compromiso articular periférico se ha descrito como la manifestación más frecuente, con una prevalencia del 13%, con datos similares a los reportados en adultos en Colombia^(6,30). En este estudio, la prevalencia es de 33%, similar a lo reportado por otros grupos, aunque la prevalencia informada en pediatría varía entre el 2% y el 35%, lo que deja ver la falta de definiciones y criterios estandarizados⁽³¹⁾.

Los signos y síntomas más reportados en estos 13 pacientes fueron diarrea nocturna, pérdida de peso y palidez. Además, mostraron niveles significativamente más bajos de hemoglobina y albúmina, junto con una VSG elevada. Estos hallazgos en conjunto se consideran indicadores de mayor actividad de la enfermedad y, por tanto, un mayor compromiso sistémico. Esto coincide con múltiples estudios que indican un curso clínico más agresivo en términos

de progresión y extensión cuando la EIIP se asocia con MEI⁽¹⁹⁾, con mayor probabilidad de uso de corticoides, terapia inmunosupresora⁽¹⁴⁾, terapia biológica y manejo quirúrgico especialmente en CU⁽¹³⁾; en EC se asocia a una mayor tasa de recaída⁽¹⁵⁾.

La prevalencia de anemia en todos los casos de EIIP fue del 50%. Aunque no se consideró una MEI, las más recientes guías de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) la definen como una complicación de la enfermedad⁽¹⁸⁾ y, por ende, se considera un aspecto fundamental para evaluar y tratar en los pacientes con EII, dada su influencia negativa en la evolución de la enfermedad⁽³²⁾. Los informes de anemia en adultos son muy variables, oscilando entre el 6% y el 74%, probablemente debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios⁽¹⁸⁾. En niños se ha descrito una prevalencia tan alta como del 90% al momento del diagnóstico^(21,33). En esta cohorte la prevalencia es alta, particularmente relevante por el riesgo de posibles consecuencias en niños en fases críticas de crecimiento y desarrollo⁽³²⁾. El nivel de calprotectina parece no estar relacionado con las MEI, y no hay evidencia para su uso rutinario en su identificación, ya que es un marcador inespecífico de inflamación⁽³⁴⁾.

Dentro de las limitaciones que se identificaron existe el riesgo de sesgo de información que se debe a la naturaleza propia del diseño del estudio, al ser retrospectivo. Los datos, al ser tomados únicamente al momento del diagnóstico, pueden conducir a la subestimación de los casos y en el periodo de 15 años del estudio, con los avances científicos, es posible suponer que al comienzo la tasa de diagnóstico pudo ser menor.

Como comentario adicional, al respecto de la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), que quedó inmersa en el periodo de este estudio y ocasionó tantos cambios en la vida y salud del mundo, en el diseño no podía vislumbrarse su ocurrencia.

Este estudio tiene la fortaleza de ser el primero en Colombia que describe la frecuencia de las MEI en EIIP, con un manejo interdisciplinario que permitió realizar un manejo integral de estos pacientes en un centro de alta experiencia.

CONCLUSIONES

Las MEI son comunes en la EIIP y su presencia se asocia con una mayor gravedad y progresión de la enfermedad. Este estudio corrobora dicha asociación a través de la presencia de síntomas y algunos marcadores bioquímicos. No obstante, estos hallazgos necesitan ser confirmados en investigaciones prospectivas.

El diagnóstico de EIIP en pacientes con MEI tiende a ocurrir en edades más avanzadas, lo que posiblemente se relaciona con un enfoque clínico restringido a otros siste-

mas diferentes al digestivo, y esto representa una oportunidad para mejorar el diagnóstico temprano.

En el contexto pediátrico es esencial proporcionar un enfoque interdisciplinario, en centros especializados, que aborde de manera integral todos los aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EIIP asociada a MEI, para no pasar por alto el potencial impacto en el curso de la enfermedad, en las decisiones sobre tratamientos farmacológicos, en la calidad de vida y en el bienestar emocional de los pacientes.

Agradecimientos

Al servicio de Gastroenterología Pediátrica de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI).

Fuentes de financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
2. Vera-Chamorro JF, Sanchez-Franco C, Vargas-Sandoval M, Mora-Quintero DV, Riveros-López JP, Sarmiento-Quintero F, et al. Consenso colombiano de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2023;38(Supl 1):1-72. <https://doi.org/10.22516/25007440.943>
3. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(25):2741-63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>
4. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa Ferreira CH, et al. Epidemiologic trend of pediatric inflammatory bowel disease in Latin America: The Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN) Working Group. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(4):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2021.07.004>
5. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr.* 2021;68:121-142. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2021.05.005>
6. Juliao-Baños F, Arrubla M, Osorio L, Camargo J, Londoño J, Cáceres C, et al. Characterization and prevalence of extraintestinal manifestations in a cohort of patients with inflammatory intestinal disease in Medellín, Colombia. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(6):398-404. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2020.07.015>
7. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Vavricka MP, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1794-800. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>
8. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-92. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
9. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(5):541-54. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191>
10. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(6):467-75. <https://doi.org/10.1097/00004836-200607000-00003>
11. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(3):239-54. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
12. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1118-1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>
13. Duricova D, Leroyer A, Savoye G, Sarter H, Pariente B, Aoucheta D, et al. Extra-intestinal Manifestations at Diagnosis in Paediatric- and Elderly-onset Ulcerative Colitis are Associated With a More Severe Disease Outcome: A Population-based Study. *J Crohns Colitis.* 2017;11(11):1326-1334. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx092>
14. Duricova D, Sarter H, Savoye G, Leroyer A, Pariente B, Armengol-Debeir L, et al. Impact of Extra-Intestinal Manifestations at Diagnosis on Disease Outcome in Pediatric- and Elderly-Onset Crohn's Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):394-402. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy254>
15. Jansson S, Malham M, Paerregaard A, Jakobsen C, Wewer V. Extraintestinal Manifestations Are Associated With

- Disease Severity in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):40-5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002707>
16. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassana RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):63-8. <https://doi.org/10.1002/ibd.20604>
 17. Nóbrega VG, Silva IN de N, Brito BS, Silva J, da SILVA MCM, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):290-5. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-73>
 18. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2024;18(1):1-37. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad108>
 19. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(4):307-17. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1574569>
 20. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Rueger V, Koller R, Heyland K, et al. Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(6):598-607. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001072>
 21. Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, Beattie RM. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2012;6(6):687-91. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.12.001>
 22. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):4-15. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.06>
 23. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology.* 2007;18(6):800-4. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>
 24. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2465 de 2016, por la cual se adoptan los indicadores antropométricos, patrones de referencia y puntos de corte para la clasificación antropométrica del estado nutricional de niñas, niños y adolescentes menores de 18 años de edad, adultos de 18 a 64 años de edad y gestantes adultas y se dictan otras disposiciones [Internet]. Colombia: Minsalud; 2016 [consultado el 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-2465-2016.pdf>
 25. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>
 26. Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):14. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-14>
 27. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):425. <https://doi.org/10.3390/medicina56090425>
 28. Sridhar S, Maltz RM, Boyle B, Kim SC. Dermatological Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases on Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2086-92. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy112>
 29. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med.* 2021;10(2):364. <https://doi.org/10.3390/jcm10020364>
 30. Karreman MC, Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(5):631-42. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw199>
 31. Ali A, Schmidt M, Piskin D, Crowley E, Berard R. Epidemiology of Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(6):547-54. <https://doi.org/10.1002/acr2.11431>
 32. Fritz J, Walia C, Elkadri A, Pipkorn R, Dunn RK, Sieracki R, et al. A Systematic Review of Micronutrient Deficiencies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):445-59. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy271>
 33. Isa HM, Alahmed FA, Mohamed M, Mohamed A. The Prevalence of Iron and Vitamin D Deficiencies in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease in Bahrain. *Cureus.* 2023;15(4):e37074. <https://doi.org/10.7759/cureus.37074>
 34. Orfei M, Gasparetto M, Hensel KO, Zellweger F, Heuschkel RB, Zilbauer M. Guidance on the interpretation of faecal calprotectin levels in children. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246091>