

## Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal de niños y adolescentes

Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease in children and adolescents

Yamila del Carmen Velazco-Villaurrutia<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-2727-7777>

Idalmis Aguilera-Matos<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7364-1533>

Sarah Esther Díaz-Oliva<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6611-4823>

Elsa Francisca García-Bacallao<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7743-7636>

Liana Margarita Labrada Moreno<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3867-2315>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología. Departamento de Gastroenterología Pediátrica. La Habana. Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Gastroenterología. Departamento de Bioestadística. La Habana. Cuba

\*Autor para la correspondencia: [yvelazcov@infomed.sld.cu](mailto:yvelazcov@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Las manifestaciones extraintestinales (MEI) se presentan con frecuencia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de inicio pediátrico y pueden aparecer en casi un 30% antes de establecerse su diagnóstico y se asocia con un curso más severo de la enfermedad al compararlo con pacientes adultos.

**Objetivo:** Revisar los aspectos más importantes en relación con la epidemiología de MEI en niños y adolescentes con EII.

**Métodos:** La búsqueda de la información se realizó en un periodo de cuatro meses (julio a noviembre del 2020) y fueron empleadas las palabras: enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones extraintestinales, niños y adolescentes, casuística, factores de riesgo, todos los términos en idioma inglés. Se emplearon

las bases de datos PubMed, EMBASE, SciELO y LILACS mediante el gestor de búsqueda.

**Resultados:** Se expone de forma detallada la frecuencia de manifestaciones extraintestinales en las enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) de inicio en la edad pediátrica según los aspectos epidemiológicos y formas de presentación, basados en las publicaciones de diferentes cohortes poblacionales, guías de consenso y artículos de revisión sobre el tema.

**Conclusiones:** La revisión permitió hacer una actualización sobre las MEI asociadas a las enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) de inicio pediátrico que el médico de asistencia puede sospechar, especialmente por el impacto adverso en la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad inflamatoria intestinal; manifestaciones extraintestinales; niños; adolescentes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Extraintestinal manifestations (EIM) frequently occur in pediatric-onset inflammatory bowel disease (IBD) and can appear in almost 30% before diagnosis is established and are associated with a more severe course of the disease when compared with adult patients.

**Objective:** To review the most important aspects in relation to the epidemiology of EIM in children and adolescents with IBD.

**Methods:** The information search was carried out over a period of four months (July to November 2020) and the words were used: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, children and adolescents, case history, risk factors, all in English.

**Results:** The frequency of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) that begins in pediatric age is presented in detail according to epidemiological aspects and forms of presentation, based on publications from different population cohorts. consensus guides and review articles on the topic.

**Conclusions:** The review allowed for an update on EIMs associated with inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) of pediatric onset that the attending physician may suspect, especially due to the adverse impact on the quality of life of the patients.

**Keywords:** inflammatory bowel disease; extraintestinal manifestations; children and adolescents.

Recibido: 13/10/2023

Aceptado: 12/05/2024

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una afección inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que incluye específicamente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).<sup>(1)</sup> Se asocian a una alta prevalencia de manifestaciones extra-intestinales (MEIs) y hasta un 50% de los pacientes,<sup>(1,2,3,4)</sup> manifiestan al menos una manifestación extra-intestinal (MEI), incluso puede presentarse antes de que se diagnostique la EII.<sup>(1,4)</sup>

Las MEIs más frecuentes, afectan las articulaciones, la piel, los ojos y las hepatobiliares. <sup>(1,3,5,6)</sup> Algunas de ellas, se correlacionan con la actividad de la EII, mientras que otras cursan de forma independiente,<sup>(4)</sup> afectan la morbilidad<sup>(7)</sup> y disminuyen la calidad de vida,<sup>(8,9)</sup> de estos pacientes.

Aún, se necesita ampliar los conocimientos, sobre las MEIs en los niños con EII, e identificar los factores de riesgo que se asocian a una mayor probabilidad en la aparición de las mismas y de esta forma lograr mejor caracterización de estas afecciones, contribuyendo a un diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y la mejora en la calidad de vida de los niños afectados.

## Epidemiología

La epidemiología y la presentación de las MEIs en la EII son bastante similares en la población pediátrica y adulta, lo que sugiere mecanismos de enfermedad comunes.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado tasas más altas de MEIs en la edad pediátrica tanto en el momento del diagnóstico como durante el curso de la enfermedad.<sup>(7,10,11,12,13,14)</sup>

En los estudios prospectivos EPIMAD basados en población francesa, con CU<sup>(11)</sup> y EC,<sup>(15)</sup> existió significativamente una mayor frecuencia de MEIs en la cohorte de inicio en la infancia (<17 años), al compararla con los pacientes de inicio en la etapa de adulto mayor (>60 años), tanto en el momento del diagnóstico, que casi se triplicó [CU/ 14/158 (8,9 %) vs 14/470 (3 %) y EC/ 126/535 (23,5 %) vs 18/370 (4,9 %)] así como durante el seguimiento, donde el riesgo fue seis veces mayor de presentar una nueva MEI [CU/24/158 (16,7 %) vs 10/470 (2,2 %) y EC/158/535 (29,8%) vs 22/370 (5,9 %)] en correspondencia con cada cohorte.<sup>(11,15)</sup>

El rango de prevalencia típicamente informada es del 6 % al 47 %. (Tabla 1)<sup>(2,4,7,10,16,17)</sup> Estas variaciones están relacionadas con el diseño de estudio y la población investigada además del área geográfica, el tipo, la localización y la duración de la EII, entre otros factores como la rapidez en el diagnóstico y el manejo terapéutico.<sup>(1,18)</sup> En varias cohortes poblacionales se ha informado una frecuencia significativamente mayor de MEIs en pacientes con EC que en aquellos con CU.<sup>(1,4,16,17,19,20,21,22)</sup> Variando del 5 % al 37 % para la EC y del 7 % al 21 % en la CU, según la cohorte de pacientes, la duración del seguimiento y la clasificación de la MEI.<sup>(1,12,13,16,17,20,21,23)</sup>

Según los reportes realizados en estudios de cohorte suizo a escala nacional de pacientes con EII,<sup>(1,16)</sup> se observó un predominio de MEIs al inicio del diagnóstico en una gran cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos (PSIBDCS) (28/329; 8,5 % vs 62/1249; 5,0%)<sup>(16)</sup> al compararla con la cohorte de población adulta (SIBDCS)<sup>(1)</sup> En ambas poblaciones predominaron los pacientes con EC, respecto a la CU/CI [pediátrica: 39/173 (22,5 %) vs 16/156 (10,3 %)] y [adulta: 248/735 (33,7 %) vs 118/514 (23 %)].<sup>(1)</sup>

Recientemente se publicó un estudio retrospectivo en un centro de referencia terciario, que abarcó 7 años (2010-2017) e incluyó 100 niños menores de 18 años

de edad, con diagnóstico de EII y una mediana de edad de 13,9 (11,9-15,2 años) donde la frecuencia de MEIs fue de 46 %, el 10 % de ellos estaba presente antes del diagnóstico y el 36 % durante el seguimiento, predominando la EC [(30/62 (48,3 %)] frente a la CU [(16/38 (42,1 %)].<sup>(24)</sup> Comportamiento similar a otros estudios de cohortes en niños y adultos.<sup>(4,17,25)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Prevalencia o frecuencia de las MEIs según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y la cohorte población estudiada

Autor, año de referencia, país	Diseño del estudio	Periodo de estudio	Grupo de edad (años)	Tamaño de la muestra	Prevalencia de MEIs según el tipo de EII n (%)			
					EII	EC	CU	CI
Greuter y otros. 2017, Suiza <sup>(16)</sup>	Cohorte retrospectivo (PSIBDCS)	Desde 2008	≤ 18	329	55/329 (16,7)	39/329 (11,8)	16/156 (10,3)	
Jennifer y otros. 2010, EUA y Canadá <sup>(17)</sup>	Cohorte prospectivo, observacional multicéntrico/19 centros de gastroenterología pediátrica	2002/31-agosto/2007	≤ 16	1009	285/1009 (28,2)	218/728 (29,9)	67/281 (23,8)	NR
Shlomi y otros. 2019, Europa <sup>(24)</sup>	Cohorte retrospectivo. Un centro de referencia terciario	Enero/2010-Diciembre/2017	<18 (11,9-15,2)	100	46/46	30/62 (48,3)	16/38 (42,1)	NR
Alreheili y otros. 2018, Arabia Saudita <sup>(25)</sup>	Cohorte retrospectivo. Un centro único	2001-2011	≤14	66	21/32	12/36 (33,3)	9/27 (33,3)	2/3 (66,7)
Jansson y otros. 2020. Dinamarca <sup>(26)</sup>	Cohorte retrospectivo y prospectivo	1998-2014	<15	333	61/18,3	32/59 (54)	27/59 46	
Duricova y otros. 2019, Francia <sup>(15)</sup>	Cohorte prospectivo poblacional [EPIMAD]	1988-2004	<17 EM/4,5 (12,1-16,1)	535		284/53		
		1988-2006	>60 EM/69,9	370		40/11		

			(65-76)					
Duricova y otros. 2017. Francia <sup>(11)</sup>		1988-2004	<17 EM/14,5 (11,3-16,1)	158			38/24	
		1988-2006	>60 EM/68,8 (64,7-73,9)	470			24/5	
Vavricka y otros. 2011. Suiza <sup>(4)</sup>	Estudio de cohorte prospectivo de EII en adultos.	Enero/2006- Octubre/ 2008	41-42 años	950	362/950 (38,1)	249/580 (43%)	113/370 (31)	NR
Vavricka y otros. 2015, Suiza <sup>(1)</sup>	(SIBDCS) Estudio cohorte prospectivo a nivel nacional de todas las regiones de Suiza, en adultos con EII.	Enero/2006 - marzo/ 2010	40 (RIC, 30- 51 años)	1249	366/1249 (29,3)	248/735 (33,7)	118/514 (23)	

Leyenda: MEIs=manifestaciones extraintestinales; EII= Enfermedad inflamatoria intestinal; CU= Colitis ulcerosa; EC=Enfermedad de Crohn; CI=Colitis Indeterminada; NR=No reportado SIBDCS = Swiss IBD Cohort Study (SIBDCS). PIBDCS = Estudio de cohorte pediátrico suizo de EII, EM=Edad media

Las MEIs reportadas de mayor prevalencia, independiente del momento, la edad y el diagnóstico de EII involucran fundamentalmente a cuatro órganos: las musculoesqueléticas o articulares (40 %), dentro de ellas la artritis periférica (Ap) y en menor proporción la artropatía axial (Aax), además de las cutáneo-mucosas (40 %), que incluye la estomatitis aftosa (EA)<sup>(7,10,16,17,24)</sup> el eritema nodoso (EN), y el piodema gangrenoso (PG).<sup>(7,16,17,25)</sup> Sin embargo existe una menor frecuencia para las manifestaciones oculares: uveítis (U) y las hepatobiliares: colangitis esclerosante primaria (CEP), con 11,2 % y 2,4 % respectivamente.<sup>(7,21,27)</sup> Finalmente algunos autores incluyen la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) con 6,4 %.<sup>(1,15,16,17)</sup>

Se encontraron suficientes evidencias que informan que las articulaciones y la piel son los órganos más afectados, tanto en la población pediátrica como en la adulta independientemente del tipo de diagnóstico de EII.<sup>(2,4,6,7,11,12,13,14-17,20,21,23-</sup>

<sup>25,28,29)</sup> El estudio poblacional (EPIMAD), en Francia,<sup>(15)</sup> entre los niños (535) y adultos mayores (370) con EC, las MEIs se localizaron con mayor frecuencia, tanto en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad, en las articulaciones (niños: 11,2 % y 22,6 %; adultos mayores: (3,2 % y 3,5 %), luego en la piel (niños: 15,9 % y 13,6 %); adultos mayores: (2,7 % y 2,7 %), respectivamente.<sup>(15)</sup> Por otro lado la cohorte de niños con CU (158) y de adultos mayores (470), mostraron un comportamiento similar, predominando las MEIs de tipo articular: (niños: 5,1 % y 11,8 %; adulto mayor: 1,7 % y 0,9 %) y las cutáneas (pediátricas 3,2 % y 7,6 %; adulto mayor 0,6 % y 0,2 %, en el momento del diagnóstico de la enfermedad o durante el seguimiento según corresponde.<sup>(11)</sup> En Europa Shlomi Cohen y otros,<sup>(24)</sup> entre los 46 niños con EII y MEIs, destacó la EA (18 %), seguida de la artralgia (14 %), las manifestaciones dermatológicas (8 %) y la Ap (6 %). Reportes similares se observaron en otras cohortes poblacionales de pacientes pediátricos con EII y MEIs.<sup>(7,10,16,17,25)</sup>

Los órganos afectados por MEIs muestran diferencias estadísticamente significativas en su tasa, según los tipos de EII (CU y EC). En el estudio de Dotson y otros<sup>(17)</sup> en los Estados Unidos de América y Canadá en una población pediátrica (n=1009) de 16 años o menos, la mayoría de las MEIs, se observaron en los pacientes que tenían [EC 218/728 (29,9 %) vs CU 67/281(23,8 %)], predominando en ambas afecciones la artralgia 166/1009 (16,5 %), EA 81/1009 (8 %) y la Ap 37/1009 (3,7 %). Si embargo, los niños afectados con EC respecto aquellos con CU, tenían 3 veces más probabilidades de desarrollar EA [EC 72 (9,9 %) vs CU 9 (3,2 %)] y 5 veces EN [EC 26 (3,6 %) vs CU 2 (0,7 %)], mientras que la CEP en el momento del diagnóstico se incrementó 3 veces más en la CU [CU/8/281 (2,8 %) vs EC/7/728 (1 %)]<sup>(17)</sup>

Otro reporte, pero en niños suizos con EII (n=329), de forma general la mayor frecuencia de MEIs, correspondió a la Ap 26 (7,9 %) y EA 24 (7,2 %). Existió diferencias significativas, al sobresalir en la EC (173), respecto a la CU/CI (156), para la Ap [EC 19 (10,9 %) vs CU/CI 7(4,4 %)]; EA [EC 18 (10,4 %) vs CU/CI 5(3,2 %)] y el EN [EC 4 (2,3 %) vs CU/CI 1 (0,6 %)]. Sin embargo la CEP solamente se encontró en 4 niños (2,5 %) con CU/CI.<sup>(17)</sup>

También Vavricka y otros.<sup>(5)</sup> en adultos Suizos con CU y EC, (950) evidencio la Ap 272 (28,6 %), la EA 70 (7,4 %), además de la uveitis 50 (5,3 %) entre las MEIs mas frecuentes, en ambas entidades. En la EC (580) respecto a la CU (370), predominio de forma significativa la EA, [EC 57 (9,8 %) vs CU 13 (3,5 %)]; la uveitis [EC 36 (6,2 %) vs CU 14 (3,8 %)] y el EN [EC 36 (6,2 %) vs CU 12 (3,2 %)]; mientras en la CU se destacó la CEP, [CU 13 (3,5 %) vs EC 4 (0,7 %)]. De forma general la mayor frecuencia de MEIs se vio en la EC 249 (42,9 %), en comparación con la CU 113 (30,5 %).<sup>(4)</sup>

Con especificidad, las manifestaciones oculares y CEP son las MEIs observadas con mayor frecuencia en la CU y las articulares en la EC. La tasa informada de CEP en pacientes con EII es menor en niños en comparación con los adultos.<sup>(7)</sup>

Recientemente en una cohorte poblacional de inicio pediátrico con EII en Dinamarca<sup>(26)</sup> encontró ligero predominio en la frecuencia de MEIs en los niños con EC 32/59 (54 %), pero sin presentar diferencias significativas con aquellos que tenían CU 27/59 (46 %). Existió una mayor frecuencia de MEIs a nivel hepático en los niños con CU 9/6 al compararlos con los afectados de EC 3/2 %.<sup>(30)</sup> Comportamiento similar se mostró en varios estudios pediátricos.<sup>(7,16,17,25)</sup>

Se han propuestos varios esquemas para clasificar las MEIs, en esta revisión utilizamos la que subdivide las MEIs en manifestaciones reactivas asociadas con la actividad de la enfermedad,<sup>(30,31)</sup> Cohorte de EII susceptibles a enfermedades autoinmunes específicas<sup>(32)</sup> y complicaciones asociadas con la EII como malabsorción, complicaciones quirúrgicas o estados de hipercoagulabilidad.<sup>(1,4)</sup> (Tabla 2)

**Tabla 2.** Clasificación de las MEIs según su relación con la actividad intestinal<sup>(2,5)</sup>

Clasificación de las MEI según su relación con la actividad intestinal	Tipo de MEI
1. MEI específicamente asociadas con la EII:	
a) Relacionadas con la actividad intestinal de la EII y/o iniciado por ella. <sup>(17,18,33)</sup>	Artritis periférica pauciarticular (Ap) eritema nodoso (EN). Estomatitis aftosa (EA) Epiescleritis
b) Curso independientes de la actividad intestinal. <sup>(17,18, 34)</sup>	Espondiloartropatía o espondilitis anquilosante, colangitis esclerosante primaria (CEP), Uveítis. Pioderma gangrenoso (PG)*,
2. Enfermedades autoinmunitarias no específicamente asociadas a la EII	Tiroiditis, Anemia hemolítica, Vitíligo Diabetes mellitus insulino-dependiente
3. Complicaciones relacionadas con la EII	
Derivadas de alteraciones a nivel metabólico <sup>1</sup>	Alteraciones a nivel del metabolismo fosfocálcico y las nefrolitiasis.
Derivadas de la cascada de mediadores de la inflamación	Eventos tromboembólicos

PG \* puede estar relacionado o no con la actividad de la EII.<sup>(33,35)</sup>

La incidencia de MEIs tanto antes y después del diagnóstico de EII, difiere notablemente por la duración de la enfermedad. Generalmente existen más probabilidades de aparecer después del diagnóstico de EII que antes de establecer el mismo. Hasta un 50% de los pacientes con EII experimentan al menos una MEI antes<sup>(1,4,36,37)</sup> o al momento del diagnóstico de la misma.<sup>(18,38)</sup>

Varias cohortes pediátricas con EII, evidencian tasas de MEIs similares, tanto en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento.<sup>(12,17,28,39)</sup> Sin embargo otras muestran tasas considerablemente mayores, en la EII inicio pediátrico, al compararla con EII de inicio en el adulto mayor. <sup>(11,12,13,15,16,40)</sup> y comunmente puede aparecer en casi un 30% antes de establecer este diagnóstico.<sup>(16,17)</sup> Aspecto importante a tener en cuenta para evitar el diagnóstico tardío, ya que sus consecuencia a largo plazo<sup>(41)</sup> se asocian a un curso de la enfermedad complicada principalmente en pacientes con EC.<sup>(42)</sup>

La presencia de más de una MEIs se observa con poca frecuencia.<sup>(16)</sup> pero pueden ocurrir múltiples MEI de forma concomitante y por tanto la presencia de una MEI confiere una mayor probabilidad de desarrollar otras MEIs.<sup>(4,43)</sup> En la serie retrospectiva Suiza/ (PSIBDCS) de pacientes pediátricos con una mediana de 3 años de evolución con EII, la mayoría de las MEI (42/76, 55,3 %) aparecieron después de establecido el diagnóstico de EII, el 27,6 % (21/76) fue antes y (12/76, 15,8 %) la manifestaron por primera vez en el momento del establecer el diagnóstico de EII.<sup>(16)</sup>

En cuanto al tipo de MEI en los datos de cohorte de adultos<sup>(1)</sup> y niños<sup>(16)</sup> la artropatía axial generalmente aparece antes del diagnóstico de EII en una proporción aún mayor.

Un estudio poblacional de 1649 pacientes pediátricos de varios centros de EU notificó en 97 de ellos (6 %) MEI antes del diagnóstico de EII, con una incidencia acumulada del 9 % al año, el 19 % a los 5 años y el 29 % a los 15 años después del diagnóstico.<sup>(7)</sup> Duricova y otros en una población francesa<sup>(15)</sup> que abarco niños y adultos mayores con EC, encontró en el momento del diagnóstico una frecuencia de MEI de 126/535 (23,5 %) y el 18/370 (4,9 %), respectivamente, mientras que durante el seguimiento, desarrollaron nuevas MEIs 158/535 (29,8 %) de los pacientes pediátricos y 22/370 (5,9 %) de los incluidos en edad avanzada. Las probabilidades acumuladas de MEI durante el seguimiento de 1 y 5 años fueron de 10,4 % y 1,6 % al año, 21,0 % y 6,7 % a los 5 años en la cohorte de niños y del adulto mayor respectivamente.<sup>(15)</sup> Previamente otro estudio francés, que incluyó ambas cohortes poblacionales con CU, al menos una MEI se presentó en el momento del diagnóstico en 14/158 (8,9 %) de los pacientes que iniciaron en la infancia, igualmente en 14/370 (3 %) pacientes adultos mayores, de ellos manifestaron durante el seguimiento el 24/158 (16,7 %) y 10/370 (2,2 %) con una mediana de seguimiento 11,2 y 6,2 años, según corresponde.<sup>(11)</sup>

En una Cohorte Suiza de EII de 1249 adultos<sup>(2)</sup> se produjo la primera MEI antes de que se diagnosticara la EII en una mediana de 5 meses antes al diagnóstico de EII en el 25,8 % de los casos, y la primera MEI se manifestó después del diagnóstico de EII con una mediana de 92 meses en el 74,2 % de los casos. De esos

pacientes, el 63,4 % se presentó con una MEI, 26,5 % con dos, 4,9 % con tres, 2,5 % con cuatro y 2,7 % con cinco durante su vida.<sup>(1)</sup>

Existen varios estudios que muestran que entre el 25 % al 40 % de los pacientes pediátricos con EII experimentan una o más MEIs, tasa similar a la de los pacientes adultos.<sup>(1,7,17,18,38,44)</sup> Se han llegado a reportar hasta una combinación de cinco tipos distintos de MEIs a lo largo de la historia natural de la enfermedad. La base de datos del estudio de cohorte de todas regiones de Suiza en adultos con EII (Swiss IBD Cohort)<sup>(4)</sup> evidencia que la mayoría de los pacientes incluidos tenían al menos 1 MEI (122/213, 57,3 %), mientras que el 30,5 % de los pacientes (65/213) tenían 2 MEI, el 4,7 % (10/213) tenían 3 MEI y el 3,3 % (7/213) tenía 4 MEI, llegando a un número máximo de 5 MEI (9/213, 4,2 %).<sup>(4)</sup>

Exponemos algunos datos de los potenciales factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de desarrollo de MEI a lo largo de la historia natural de la EII en el momento del diagnóstico o durante del seguimiento de la enfermedad.

Tabla 3

**Tabla 3.** Factores de riesgo asociados con el desarrollo de MEIs en el momento del diagnóstico de la EII

Factor de riesgo para el desarrollo de MEIs	Comentarios
Edad en el momento del diagnóstico	La CU y la EC de aparición en la edad pediátrica tienen un riesgo mayor de MEI en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento <sup>(7,11,15,17,29)</sup> La EII pediátrica a mayor edad en el momento del diagnóstico mayor el riesgo y tasas altas de MEI en comparación con los niños de menor edad. <sup>(7,15)</sup> Existió un asociación entre, un curso más severo de la EII y la presencia de MEIs en la edad pediátrica. <sup>(15)</sup>
Sexo	Actualmente se reporta una asociación entre el sexo femenino, y una mayor prevalencia de MEI en la EII. <sup>(4,7,21,23,45)</sup> También se ha observado en este grupo un aumento en el riesgo de desarrollo de nuevas MEI durante el curso de la enfermedad en niños y adultos con EC. <sup>(15)</sup>
Raza/Origen étnico	La raza/ origen étnico no influye en la presentación de síntomas y MEIs en pacientes pediátricos. <sup>(7)</sup>
Antecedentes patológicos personales	Existió mayor prevalencia de MEI en pacientes con una apendicectomía previa o una cirugía mayor relacionada con EII <sup>(23)</sup>
Pacientes fumadores	En pacientes fumadores, aumenta la susceptibilidad de MEI <sup>(29)</sup> y

	por tanto un aumento en su prevalencia. <sup>(23)</sup>
Antecedentes patológicos familiares positivos	El impacto de los antecedentes familiares positivos de EII en la aparición de MEI es controvertido. <sup>(11)</sup> Algunos estudios no informan ninguna relación ni en la EC ni en la CU, <sup>(15,20,22,23)</sup> mientras otros encontraron que la presencia de antecedentes familiares positivos aumento el riesgo de aparición de MEIs durante el curso de la CU de aparición pediátrica. <sup>(11)</sup> y en pacientes adultos con EC. <sup>(4)</sup> Los pacientes con CU y antecedentes familiares positivos tienen frecuencias más altas de MEI articular y ocular.
Tipo / Diagnóstico de EII/EC/CU	Aunque la incidencia de MEI es independiente del tipo de EII. <sup>(7)</sup> Los pacientes con EC se asocian a una mayor frecuencia de MEI. <sup>(20,23)</sup> La presencia de al menos 1 MEI y una mayor duración de la EII aumentaron la probabilidad de desarrollar MEI <sup>(4,11,19,43)</sup>
Índice de actividad en la EII/ (EC/PCDAI y CU/PUCAI)	En niños y adultos mayores, la EII activa se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MEI, en la EC y la CU. <sup>(4,23)</sup> El aumento de la gravedad de la enfermedad (leve a moderado/ grave), se asoció con la aparición de cualquier MEI en niños con EC y CU, durante el período de seguimiento, con excepción para la artritis y la CEP. <sup>(17)</sup>
Clasificación de Paris <sup>(46)</sup> Fenotipo de la Enfermedad /Localización en la EC (L1, L2, L3 y L4)/ Comportamiento diagnóstico (B1), (B2), (B3) o (B2B3)/ Extensión en la CU (E1, E2, E3 y E4)	Existió un aumento de la probabilidad de nuevas MEI en niños y adultos, la EC con la afectación del tracto gastrointestinal superior, <sup>(4,15)</sup> igualmente en las formas más extensas de la enfermedad (íleo-colónica) <sup>(11,23, 24,28,29)</sup> y en la CU la inflamación más extensa (Pancolitis vs Proctitis o colitis izquierda). Los pacientes con EC perianal tienen mayor riesgo de desarrollar MEIs que otros pacientes con EII. <sup>(16,17, 20,23,29,47,48)</sup>
La presencia de MEI en el momento del diagnóstico de EII	La presencia de MEI en el momento del diagnóstico, se ha asociado a un curso más grave de la enfermedad, y una mayor necesidad de opciones de tratamiento más intensas en niños y adultos con EII. <sup>(11,15,26, 47,48)</sup> También conlleva a un mayor impacto a largo plazo al producir una mayor morbilidad y discapacidad. <sup>(47,48)</sup> La presencia de una MEI aumenta la probabilidad de desarrollar otras. <sup>(4)</sup>
Índice de masa corporal (IMC)	El índice de masa corporal (IMC) alto (>75 %) o bajo (<25 %), se ha asociado con un curso más grave de la EII en pacientes pediátricos, <sup>(49)</sup> además se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de MEI, en pacientes adultos con EC. <sup>(50)</sup>
Presencia de (p-ANCA)	Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA), en pacientes CU se asoció con CEP, EN y uveítis. <sup>(51)</sup>
Parámetros Hematológicos y bioquímicos	En el momento del diagnóstico la Hemoglobina y albumina baja, así como niveles altos de PCR se asocian con la presencia de MEI

	en niños con EII durante el seguimiento. <sup>(24)</sup>
Retraso en el diagnóstico de la EII	No se identificó ningún impacto de retraso en el diagnóstico como factores de riesgo de desarrollo de nueva MEI, durante el curso de la enfermedad. <sup>(15)</sup>
Tratamiento con 5-ASA/mesalazina/IS/Anti-TNF.	Los niños con CU y EC de moderada a severa actividad tratados con 5-ASA/Mesalazina, terapias biológicas (Anti-TNF)/IS/IS son menos propensos a experimentar una MEI que aquellos que no reciben estas terapias. <sup>(17)</sup>  En pacientes con EC se ha sugerido una asociación de MEI, con una mayor tasa de inmunomodulador y / o terapia biológica, así como con la progresión del comportamiento de la enfermedad. <sup>(4,21,23)</sup> En la EC la necesidad de uso de esteroides y azatioprina (AZA), mientras que en la CU, la necesidad de esteroides, AZA y la necesidad de hospitalización relacionada con la EII, se asociaron con la presencia de MEI. <sup>(21)</sup>  En los pacientes pediátricos con CU y MEI, existe un mayor riesgo de requerir biológicos y necesidad de cirugía. <sup>(26)</sup>

L2 (colon), L3 (ileocolónico), L4 (enfermedad del tracto gastrointestinal superior con o sin compromiso de L1-L3)]/ (B1 [inflamatorio (no estrictivo, no penetrante), (B2) estenótico, (B3) penetrante o ambos (B2B3) estricto y penetrante,[E1 (proctitis), E2 (distal al ángulo esplénico), E3 (proximal al ángulo esplénico) y E4 (proximal al ángulo hepático)].

## Conclusiones

Las MEI son frecuentes en la EII pediátrica, asociándose a un curso más severo que en adultos. La artritis, uveítis y eritema nudoso son las MEI más comunes. Factores de riesgo como enfermedad de Crohn, sexo masculino, edad temprana de inicio y enfermedad perianal se asocian al desarrollo de MEI, por lo que su detección y vigilancia precoz son fundamentales. El abordaje multidisciplinario entre gastroenterólogos, reumatólogos, dermatólogos y oftalmólogos es crucial para el manejo adecuado de las MEI y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Se requieren más estudios multicéntricos que profundicen en la epidemiología, fisiopatología y factores de riesgo de las MEI en la EII pediátrica.

## Referencias bibliográficas

1. 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. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>.
2. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, Spoerri M, Froehlich F, Seibold F, et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1174-1181. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001109>.
3. Harbord M, Annese V, Stephan R, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. ECCO Guideline/Consensus Paper The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;239-254. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>.
4. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-119. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.343>.
5. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):216–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv190>.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–1992. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
7. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano 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>.
8. Chavez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gac Med Mex.* 2016;152(5):622-30. PMID: 27792697
9. Al Mendalawi MD. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en Arabia Saudita. *Saudi J Gastroenterol* [revista

en internet]. 2018 [Acceso 27/10/2020]; 24: 307. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117493/>.

10. Guariso G, Gasparetto M, Pozza LVD, D'Incà R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(6):698-707. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181da1db8>.

11. Duricova D, Leroyer A, Savoye G, Sarter H, Pariente B, Aoucheta D, et al. EPIMAD Group. 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):1326-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx092>.

12. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1218–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b13e>.

13. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, Garnett EA, Ferry GD. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013;6:77–83. DOI: <https://doi.org/10.2147/CEG>.

14. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study [the Delta Cohort]. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2215–22. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182961626>.

15. 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 Disease: A French Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):394-402. DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy254>.

16. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):200–206. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001455>.

17. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their

- relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:140–145. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181ca4db4>.
18. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Ghosh P, De A, Bhattacharya A, Dhali GK, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(5):387-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0598-8>.
19. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-Related Systemic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study of 792 Patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(1):29-34. DOI: <https://org.doi//10.1097/00004836-199607000-00009>.
20. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300-305. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.991752>.
21. Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:848–54. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.991752>.
22. Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12269-76. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12269>.
23. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, Zeglinas C, Karatzas P, Koukouratos T, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):429–436. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv232>.
24. Cohen S, Padlipsky J, Yerushalmy-Feler A. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:691–697. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0490-1>.
25. Alreheili KM, Alsaleem KA, Almehaidib AI. Natural history and outcome of inflammatory bowel diseases in children in Saudi Arabia: A single-center

- experience. Saudi J Gastroenterol. 2018;24:171-6. DOI: [https://doi.org/10.4103/sjg.sjg\\_490\\_17](https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_490_17).
26. 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;2020;71(1):40-45. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002707>.
27. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):226–35. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138>.
28. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002–2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):325–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.000000000000207>.
29. Roberts H, Rai SN, Pan J, Rao JM, Keskey RC, Kanaan Z, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion.* 2014;90(2):122-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363228>.
30. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(Suppl.1):12–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12751>.
31. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590–605. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9).
32. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380(9853):1606-19. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0).
33. Trikudanathan G, Venkatesh PGK, Navaneethan U. Diagnosis and Therapeutic Management of Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Drugs.* 2012;72:2333–2349. DOI: <https://doi.org/10.2165/11638120-00000000-00000>.
34. Vadstrup K, Alulis S, Borsi A, Jørgensen TR, Nielsen A, Munkholm P, et al. Extraintestinal Manifestations and Other Comorbidities in Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Danish Nationwide Registry Study 2003-2016. *Crohns Colitis* 360. 2020;2(3):otaa070. doi: <https://doi.org/10.1093/crocol/otaa070>.

35. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1598–1619. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21219>.
36. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2015;93:21-3. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150628>.
37. Gantenbein C, 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. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429>.
38. Jose FA, Heyman MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):124–133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318093f4b0>.
39. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of irish pediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* 2012;97:590–594. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300651>.
40. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iglesias-Flores E, Taxonera C, Domènech E, et al. Differences between childhood- and adulthood-onset inflammatory bowel disease: the CAROUSEL study from GETECCU. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:419–28. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15114>.
41. Vavricka SR, Spigaglia SM, Gerhard R, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic Evaluation of Risk Factors for Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):496-505. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21719>.
42. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic Delay in Crohn's Disease Is Associated With a Complicated Disease Course and Increased Operation Rate. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1744-1753. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.248>.

43. Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous manifestations of Crohn disease. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):417-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.03.007>.
44. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:239–54. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>.
45. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;18;24(6):1298-1306. DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy004>.
46. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21493>.
47. Cañas-Ventura A, Márquez L, Ricart E, Domènech E, Gisbert JP, García-Sánchez V, et al. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1287–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.014>.
48. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Straumann A, Rogler G, Schoepfer AM. Prevalence and risk factors for therapy escalation in ulcerative colitis in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1348–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000368>.
49. Yerushalmy-Feler A, Ben-Tov A, Weintraub Y, Amir A, Galai T, Mora Lev H, et al. High and low body mass index may predict severe disease course in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(6):708–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1464595>.
50. Singla MB, Eickhoff C, Betteridge J. Extraintestinal manifestations are common in obese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1637–42. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001187>.

51. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):585–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117>.

### Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

### Contribución de los autores

*Conceptualización, curación de datos, análisis formal de los datos, investigación, metodología, redacción – revisión y edición:* Yamila del Carmen Velazco-Villaurrutia, Idalmis Aguilera-Matos, Sarah Esther Díaz-Oliva, Elsa Francisca García-Bacallao y Liana Margarita Labrada Moreno.