



Universidad
Zaragoza



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Comorbilidades metabólicas y enfermedad inflamatoria
intestinal: estudio de cohortes prospectivo

Metabolic comorbidities and inflammatory bowel disease: a prospective cohort study.

Autor

Pablo Bueno Pinilla

Directores

Fernando Gomollón García

Samuel Jesús Martínez Domínguez

Grado de Medicina

Convocatoria de Mayo-Junio de 2025

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. Introducción	5
1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal	5
1.1.1 Aspectos epidemiológicos	5
1.1.2 Fisiopatología y factores de riesgo	6
1.1.3 Diagnóstico de la EII	7
1.1.4 Tratamiento de la EII	8
1.2 Enfermedad hepática grasa no alcohólica	9
1.2.1 Definiciones y evolución terminológica	9
1.2.2 Aspectos epidemiológicos	10
1.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo	11
1.2.4 Diagnóstico de la EHGNA	12
1.2.5 Tratamiento de la EHGNA	14
1.3 Relación entre la EII y las comorbilidades metabólicas	14
2. Objetivos del estudio	17
3. Material y métodos	18
3.1 Diseño del estudio	18
3.2 Criterios de inclusión y de exclusión	18
3.3 Variables	18
3.4 Criterios diagnósticos y definiciones	21
3.5 Análisis estadístico y declaración ética	22
4. Resultados	23
4.1 Características de la muestra	23
4.1.1 Características demográficas	23

4.1.2 Características relacionadas con la EII.....	23
4.2 Evolución de las características antropométricas y variables analíticas durante el periodo de seguimiento.....	27
4.2.1 Medidas antropométricas.....	27
4.2.2 Variables analíticas.....	27
4.3 Evolución de los factores de riesgo metabólico y de otras comorbilidades durante el periodo de seguimiento.....	28
Diagnóstico al inicio.....	30
4.4 Curso de la EII durante el seguimiento.....	31
4.5 Evolución de los factores de riesgo metabólico y otras comorbilidades en función del curso de la EII.....	31
4.5.1 Características demográficas.....	31
4.5.2 Comorbilidades.....	32
4.6 Evolución de los parámetros antropométricos, analíticos y estilo de vida en función del curso de la EII.....	35
4.6.1 Medidas antropométricas.....	35
4.6.2 Variables analíticas.....	35
4.6.3 Cuestionarios de dieta mediterránea, actividad física y calidad de vida.....	35
4.7 Evolución de la EHGNA y la fibrosis hepática significativa.....	37
5. Discusión.....	40
6. Conclusiones.....	47
7. Bibliografía.....	48
ANEXO I: Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación.....	56
ANEXO II: Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).....	57

RESUMEN

Introducción y objetivos: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y las enfermedades metabólicas son entidades crónicas con alta prevalencia, las cuales comparten mecanismos fisiopatológicos. El objetivo principal de este trabajo fue analizar la asociación entre la EII y las comorbilidades metabólicas, evaluando prospectivamente la progresión de las mismas en pacientes con EII, así como su interacción con el curso de esta enfermedad.

Métodos: Se trata de un estudio de cohortes prospectivo con una muestra de 68 pacientes diagnosticados de EII seguidos en Zaragoza, España. Se recopilaron datos clínicos, antropométricos, analíticos y de imagen. Se definió adherencia a la dieta mediterránea tener PREDIMED ≥ 9 y, estilo de vida activo, Godin score ≥ 24 . La presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y fibrosis hepática se ha estimado mediante elastografía transitoria. Los participantes se dividieron en dos grupos según la necesidad de escalada en el tratamiento durante el seguimiento. Se analizaron la incidencia de nuevos diagnósticos de comorbilidades metabólicas así como la progresión de estas en pacientes con diagnóstico previo, a nivel global y comparando ambos grupos entre sí.

Resultados: Durante una mediana de seguimiento de 4,4 años se observó una incidencia de EHGNA y fibrosis hepática significativa del 9% y 3%, respectivamente. Sin embargo, la proporción de pacientes diagnosticados de EHGNA fue similar antes y tras el seguimiento (49%), sin diferencias significativas entre pacientes que precisaron escalada de tratamiento y los que no. La incidencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia fue del 10%, 7,4% y 7,4%, respectivamente; siendo numéricamente mayor en el grupo de pacientes que precisó escalada de tratamiento, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Solo el 26% de individuos de este último grupo presentaba una vida activa frente al 43% del otro grupo y en ambos la adherencia a la dieta mediterránea era cercana al 60%.

Conclusiones: La incidencia de EHGNA y otras comorbilidades metabólicas en pacientes con EII es elevada y podría estar asociada a un peor control de la actividad inflamatoria la EII. Estos hallazgos subrayan la importancia de una evaluación sistemática en pacientes con EII para detectar precozmente estas comorbilidades y prevenir complicaciones.

Palabras clave: EII; EHGNA; fibrosis hepática significativa; comorbilidades metabólicas; factores de riesgo metabólico.

ABSTRACT

Introduction and aims: Inflammatory bowel disease (IBD) and metabolic diseases are chronic conditions with high prevalence that share physiopathological mechanisms. The main objective of this study was to analyze the association among IBD and metabolic comorbidities, prospectively evaluating their progression in patients with IBD, as well as their interaction with the course of this disease.

Methods: This is a prospective cohort study involving a sample of 68 patients diagnosed with IBD followed at Zaragoza, Spain. Clinical, anthropometric, analytical, and imaging data were collected from them. Adherence to the Mediterranean diet was defined as having a PREDIMED score ≥ 9 , and active lifestyle as having a Godin score ≥ 24 . The presence of NAFLD was determined by transient elastography. The participants were divided into two groups based on the need for treatment escalation during follow-up. The incidence of newly diagnosed metabolic comorbidities, as well as the progression of pre-existing conditions, was analyzed both globally and by comparing the two groups.

Results: Over a median follow-up period of 4.4 years, the incidence of NAFLD and significant liver fibrosis was 9% and 3%, respectively. However, the proportion of patients diagnosed of NAFLD remained similar before and after follow-up (49%), with no significant differences among those who required treatment escalation and those who did not. The incidence of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and hypercholesterolemia was 10%, 7.4%, and 7.4%, respectively; these rates were numerically higher in the group of patients who required treatment escalation, although the differences were not statistically significant. Only 26.3% of individuals in the last group reported having an active lifestyle, compared to 42.6% in the other group, while adherence to the Mediterranean diet was around 60% in both groups.

Conclusions: The incidence of NAFLD and other metabolic comorbidities in patients with IBD is high and may be associated with worse control of inflammatory disease activity. These findings highlight the importance of systematic evaluation in IBD patients to enable early detection of these comorbidities and prevent complications.

Keywords: IBD; NAFLD; significant liver fibrosis; metabolic comorbidities; metabolic risk factors.

1. Introducción

1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un conjunto de patologías crónicas que se caracterizan por una inflamación persistente del tubo digestivo. Las principales formas clínicas son la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI), cuando no es posible establecer una correcta diferenciación entre las anteriores.

1.1.1 Aspectos epidemiológicos

La EII, cuando se descubrió inicialmente, era considerada una enfermedad propia de países industrializados de Europa y Norteamérica, si bien en las últimas décadas se ha visto un notable incremento en su incidencia y prevalencia en todo el mundo, convirtiéndose en un problema de salud de ámbito global(1).

Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos en los últimos años para valorar la incidencia de la EII en distintas partes del mundo, observándose un rápido crecimiento de esta en diferentes países de Asia, Latinoamérica y Oriente Medio. En cambio, a nivel de Europa y Norteamérica la incidencia de la EII está empezando a estabilizarse, tras haberse producido un aumento significativo desde mediados y finales del siglo XX(2,3). A pesar de esta tendencia, la incidencia de la EII continúa siendo mayor en los países occidentales, oscilando actualmente en Europa entre 10,5 y 46,1 por cada 100.000 personas y año según varios estudios(2).

A partir de los datos disponibles actualmente, se ha propuesto un modelo para describir la evolución global de la EII en cuatro fases: fase emergencia (aparición inicial de la enfermedad), fase de aceleración (aumento progresivo de nuevos casos), fase de “compounding prevalence” (acumulación de casos a lo largo del tiempo) y, finalmente, la fase de estabilización. En este momento, parece que los países más desarrollados están entrando en esta última fase, mientras que en áreas en proceso de industrialización, como sucede en Asia o Latinoamérica, la enfermedad se encuentra en fases más tempranas(4). Por ejemplo, en Brasil un estudio mostró que la incidencia de la EC aumentó de un 0,08 por cada 100.000 personas en 1988 a un 5,5 por cada 100.000 personas en 2015, sugiriendo que actualmente se encuentra en una fase de aceleración como otros países en desarrollo(5).

Tal patrón de distribución geográfica y evolución temporal apunta a una importante influencia de factores ambientales en la aparición de la EII, con implicación del estilo de vida, la urbanización y la industrialización occidentales en el riesgo de padecer la enfermedad(2).

1.1.2 Fisiopatología y factores de riesgo

En la actualidad, lo más aceptado es que la EII es producida por una activación inadecuada del sistema inmunitario a nivel de la mucosa del tracto digestivo como consecuencia de una compleja interacción entre la genética del individuo, factores ambientales y alteraciones en la microbiota intestinal(6).

Genética y predisposición

Los antecedentes familiares de EII constituyen uno de los principales factores de riesgo para la EII, sobre todo en el caso de la EC. Se han realizado diversas investigaciones en las que se han identificado cientos de genes asociados con un mayor riesgo de desarrollar EII, destacando en concreto genes relacionados con la regulación inmunológica y los procesos de reparación tisular, como el gen del receptor de interleucina 23 (IL-23R) y de la janus quinasa 2(JAK-2). No obstante, se ha de tener en cuenta que su presencia no implica causalidad directa, sino una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad(7,8).

Factores ambientales

Además de la predisposición genética, el entorno desempeña un papel esencial en la aparición y la progresión de la EII. En este caso, factores como la actividad física regular, la lactancia materna y unos niveles altos de ácido fólico parecen ejercer un efecto protector, como también presentar un bajo nivel socio-sanitario y unas peores condiciones higiénicas de vida. Por el contrario, la dieta rica en grasas y azúcares refinados, el consumo de tabaco (que aumenta el riesgo de enfermedad de Crohn, pero reduce el de colitis ulcerosa) y ciertos fármacos como los anticonceptivos hormonales orales o algunos antibióticos, se han relacionado con un mayor riesgo. Asimismo, intervenciones quirúrgicas como la apendicectomía o la amigdalectomía también se han considerado factores de riesgo de EII(2,9).

Microbiota intestinal

Las alteraciones en la microbiota intestinal, conocidas como disbiosis, son un elemento clave en la fisiopatología de la EII. Los pacientes con esta enfermedad suelen presentar una menor cantidad de bacterias beneficiosas con propiedades antiinflamatorias y una mayor cantidad de bacterias proinflamatorias. Además, se ha documentado una disminución de especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, unas bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, importantes para la integridad epitelial y a la modulación de la respuesta inmunitaria local; y un aumento, por el contrario, de especies de Proteobacterias y Bacteroides(6).

Consideraciones futuras

Es importante ampliar en el futuro nuestros conocimientos sobre la etiopatogenia de la EII con el fin de poder desarrollar nuevas dianas y estrategias para prevenir y tratar la enfermedad, así como mejores herramientas para predecir su evolución.

1.1.3 Diagnóstico de la EII

El diagnóstico de la EII requiere un enfoque integral, que combine datos clínicos con datos de pruebas complementarias de laboratorio, endoscópicas y de imagen para conseguir una caracterización más precisa de la enfermedad y una mejor toma de decisiones terapéuticas(10).

Historia clínica y examen físico

El primer paso en el diagnóstico consiste en realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas. Aunque los síntomas suelen ser inespecíficos, como cambios en el ritmo intestinal, dolor abdominal, rectorragia, pérdida de peso o síntomas digestivos altos en el caso de la enfermedad de Crohn; los profesionales han de saber identificarlos precozmente para valorar la necesidad de realizar pruebas más específicas que ayuden a realizar el diagnóstico. Cabe decir que no solo se producen manifestaciones intestinales, en algunos pacientes también aparecen manifestaciones extraintestinales a nivel de los ojos, de la piel, las articulaciones, así como enfermedad perianal en el caso sobre todo de la EC(10,11).

Marcadores biológicos

Cada vez es más común el uso de biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) en sangre y la calprotectina fecal tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la actividad inflamatoria en pacientes con EII. Aunque no son exclusivos de la EII, su elevación puede sugerir la presencia de inflamación intestinal activa, haciéndolos útiles para el control evolutivo de estos pacientes(12).

Técnicas endoscópicas y de imagen

La ileocolonoscopia con recogida de biopsias continúa siendo el método *gold standard* para el diagnóstico de la EII. A través de esta prueba se puede evaluar visualmente la mucosa intestinal y conseguir muestras para realizar un análisis histológico. El problema es que no existe ningún hallazgo histopatológico patognomónico de la EII, de forma que para el diagnóstico de la misma es necesario integrar todos los datos disponibles tanto clínicos como de otras pruebas complementarias(13).

Además de para el diagnóstico de EII, la colonoscopia también es útil para valorar la extensión y severidad de la CU. En cambio, en la EC se requieren habitualmente métodos de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), los cuales permiten también detectar complicaciones como estenosis, fístulas o abscesos. (13,14).

1.1.4 Tratamiento de la EII

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal ha de ser individualizado, presentando como fin controlar la inflamación intestinal, conseguir una remisión clínica y preservar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo. La elección del tratamiento depende de varios factores como la localización de las lesiones, la gravedad del cuadro, la respuesta previa a otras terapias y la presencia de complicaciones o comorbilidades(15,16).

Tratamientos convencionales.

Antes de la aparición de las terapias biológicas, el tratamiento de la EII se basaba fundamentalmente en el uso de los fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores clásicos, los cuales siguen utilizándose aún actualmente(16).

En primer lugar, están los glucocorticoides, tanto tópicos como sistémicos, los cuales se utilizan para el control de brotes agudos debido a su rápido y potente efecto antiinflamatorio, por la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias. El problema es que no se recomienda su uso prolongado por el riesgo elevado de efectos adversos, como osteoporosis, hipertensión arterial o daño hepático(16,17).

Por otro lado, también se utilizan los salicilatos (mesalazina), los cuales siguen empleándose en la CU leve y moderada; y algunos agentes inmunosupresores convencionales como las tiopurinas (azatioprina) y el metotrexato, que se emplean como terapia de mantenimiento, especialmente en pacientes con brotes recurrentes de EII de mayor gravedad. Estos últimos fármacos, no obstante, requieren una vigilancia estrecha debido al riesgo de toxicidades hematológicas, hepáticas y pulmonares(16,17).

Fármacos biológicos

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), como el infliximab y el adalimumab, han demostrado una alta eficacia en pacientes con EII moderada a grave, especialmente en aquellos que no responden adecuadamente a las terapias convencionales. Sin embargo, no todos los individuos responden inicialmente a los anti-TNF o con el tiempo, se

produce una pérdida de su eficacia, lo cual llevó a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas(18).

En este sentido, han surgido tratamientos dirigidos contra otras dianas inmunológicas como el vedolizumab, que bloquea la integrina $\alpha 4\beta 7$ y limita la migración de linfocitos al intestino; el ustekinumab, dirigido contra la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23; y los más recientes inhibidores de IL-23 como el risankizumab y el mirikizumab. Además, se están empleando también en el tratamiento de la EII pequeñas moléculas orales como los inhibidores de JAK (upadacitinib), que ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas(19).

Perspectivas futuras

A pesar de que cada vez se dispone de más tratamientos para la EII, se conocen escasos predictores de respuesta que permitan optimizar el tratamiento de cada paciente según sus características biológicas y clínicas. Así, en este momento, se está investigando, sobre todo, el desarrollo de biomarcadores que permitan mejorar los resultados clínicos permitiendo un tratamiento más personalizado de los pacientes con EII(20).

1.2 Enfermedad hepática grasa no alcohólica

1.2.1 Definiciones y evolución terminológica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), conocida internacionalmente como “Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)”, hace referencia a la presencia de esteatosis hepática (acumulación de lípidos en las células del hígado) en al menos el 5% del tejido hepático y en ausencia de otras causas que la expliquen, como enfermedades genéticas, consumo excesivo de alcohol, infecciones o trastornos metabólicos específicos. Dentro de este espectro clínico se incluye también la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una forma clínica más avanzada en donde además de grasa existe inflamación hepática y daño celular; y que puede progresar a fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular(21).

Recientemente, se ha propuesto una redefinición de la enfermedad y de sus criterios diagnósticos con el objetivo de reflejar la importancia de los trastornos metabólicos en la fisiopatología de esta enfermedad.

En 2020, se propuso el término “Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD)” con nuevos criterios diagnósticos que incluyen la existencia de factores metabólicos, sumado a la presencia de esteatosis hepática. En concreto, para el diagnóstico de MAFLD es necesario que el individuo presente la sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM II) o dos de los

siguientes factores de riesgo metabólico: incremento del perímetro de cintura, hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, bajos niveles de cHDL (lipoproteínas de alta densidad), resistencia a la insulina, prediabetes, PCR (proteína C reactiva) elevada(22).

El problema es que el cambio realizado no gustó a todos los expertos, ya que no eliminaba el término “grasa”, con las connotaciones negativas que presenta; y no incluía a todos los pacientes diagnosticados con EHGNA, a causa de la restricción en los criterios diagnósticos de que pacientes sin sobrepeso/obesidad o DM II requiriesen de dos factores de riesgo metabólicos para ser diagnosticados de MAFLD(23,24).

Así, en 2023, se propuso el nuevo término “Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)”, con cambios también en los criterios diagnósticos, requiriéndose ahora, a parte de la esteatosis hepática, de un solo factor de riesgo metabólico para el diagnóstico y eliminando el término “grasa”(25,26).

A pesar de todos estos cambios, en este trabajo de fin de grado se empleará la denominación clásica de EHGNA, por ser aún la más ampliamente utilizada en la literatura científica actual.

1.2.2 Aspectos epidemiológicos

La EHGNA se ha convertido en una de las principales causas de hepatopatía crónica a nivel mundial. Se estima que afecta aproximadamente al 30% de la población adulta global, aunque su prevalencia varía de forma significativa según la región geográfica y las características demográficas de la población estudiada(27).

Las prevalencias más elevadas se han registrado en América Latina y en regiones de Oriente Medio y el norte de África, donde superan el 40%, mientras que, en zonas como Australia o algunos países europeos, los valores son sensiblemente inferiores, de un 16% y 25% respectivamente. Estas diferencias reflejan la influencia combinada de factores genéticos, dieta, estilos de vida y nivel de desarrollo económico en la etiopatogenia de la EHGNA(27).

El incremento en la prevalencia de la EHGNA está estrechamente relacionado con el auge de la incidencia y prevalencia de la obesidad y la DM II a nivel mundial. Se ha observado, en individuos con sobrepeso, una prevalencia de esteatosis hepática cercana al 70%, cifra que puede alcanzar el 75% en personas con obesidad. Asimismo, se estima que entre el 65% y el 70% de los pacientes con DM2 presentan algún grado de EHGNA(28,29).

Así, aunque la EHGNA se asocia con frecuencia a la obesidad, también puede presentarse en individuos con índice de masa corporal (IMC) dentro del rango normal. Esta variante, conocida

como “lean NAFLD”, representa aproximadamente el 15% de los casos a nivel global, y hace que la obesidad sea un criterio de cribado de EHGNA bastante impreciso(30).

Cabe decir que la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes delgados con EHGNA es menor, si bien se ha visto que en comparación con la población general sin EHGNA, estos pacientes presentan un mayor riesgo de comorbilidades (HTA, DM II, enfermedades cardiovasculares...), así como de mortalidad por cualquier causa, de ahí la importancia de su reconocimiento clínico(30–32).

Finalmente, se estima que cerca de un tercio de los pacientes con EHGNA evolucionan a esteatohepatitis, y de estos, alrededor del 20% desarrollan fibrosis hepática significativa. Esta última es el principal factor pronóstico en estos pacientes, ya que aumenta el riesgo de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática e incluso hepatocarcinoma. En este contexto, la EHGNA se ha posicionado como una de las principales causas emergentes de trasplante hepático y cáncer de hígado en todo el mundo(33,34).

1.2.3 Fisiopatología y factores de riesgo

La fisiopatología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es compleja y multifactorial. La acumulación de grasa en el hígado no se produce de forma aislada, sino como resultado de una interacción entre factores genéticos, alteraciones metabólicas, desequilibrios inmunológicos y cambios en la microbiota intestinal(35).

Alteraciones metabólicas

Entre todos los mecanismos fisiopatológicos, la resistencia a la insulina desempeña un papel central. Se trata de un fenómeno común en personas con obesidad o DM II, el cual favorece la lipólisis en el tejido adiposo, incrementando la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado, donde la sobrecarga lipídica en los hepatocitos causa esteatosis y puede inducir procesos de lipotoxicidad que afectan la función celular(35).

El exceso de lípidos en los hepatocitos genera, a su vez, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones en el retículo endoplásmico, desencadenando una respuesta inflamatoria local que puede activar las células estrelladas hepáticas, responsables de la producción de colágeno y, por tanto, del desarrollo de fibrosis. Si el proceso inflamatorio persiste, puede progresar hacia cirrosis o incluso carcinoma hepatocelular en estadios avanzados(35,36).

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal también tiene un impacto relevante en el desarrollo de la EHGNA. La disbiosis puede alterar la permeabilidad intestinal, permitiendo el paso de productos microbianos al sistema portal, lo que puede inducir una respuesta inflamatoria en el hígado(37).

Dieta y estilo de vida

El tipo de alimentación y los hábitos cotidianos son también relevantes en el desarrollo de la EHGNA. Las dietas ricas en grasas saturadas, azúcares simples y fructosa se han vinculado con un mayor riesgo de EHGNA(38). En contraste, la dieta mediterránea ha demostrado tener efectos protectores, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la infiltración grasa en el hígado, incluso sin pérdida de peso significativa(39).

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA, en relación con los mecanismos fisiopatológicos mencionados, son el sexo masculino, la edad avanzada, la obesidad, la DM II, la hipertensión arterial y la dislipemia. Aunque la mayoría de estos factores se engloban dentro del síndrome metabólico, es importante señalar que no todos los pacientes con EHGNA presentan dicho síndrome, lo que refuerza la idea de una etiología multifactorial y la necesidad de abordajes diagnósticos más amplios(40,41).

1.2.4 Diagnóstico de la EHGNA

El diagnóstico de la EHGNA se basa en la combinación de técnicas de imagen, marcadores analíticos y, en casos específicos, procedimientos invasivos.

Biopsia hepática

Aunque la biopsia hepática es la única herramienta capaz de diferenciar con certeza entre esteatosis simple y esteatohepatitis, su uso en la práctica clínica es limitado debido a su carácter invasivo, coste y riesgos asociados. Por ello, la mayoría de los casos se identifican mediante métodos no invasivos, realizados ante la sospecha de EHGNA por alteraciones analíticas en el perfil hepático o por otros motivos(42).

En caso de realizar biopsia hepática, distinguiríamos cuatro grados histológicos de esteatosis: S0 (parénquima hepático normal con grasa en menos del 5% de los hepatocitos), S1 (grasa en menos del 33% de los hepatocitos), S2 (grasa en entre el 33-66% de los hepatocitos) y S3 (grasa en más del 66% de los hepatocitos)(43).

Ecografía hepática

La ecografía abdominal es la prueba más utilizada para detectar esteatosis hepática. Su amplio uso se debe a que es accesible, segura, no invasiva y presenta un coste relativamente bajo. Aunque su sensibilidad disminuye en casos de esteatosis leve o en pacientes con obesidad, sigue siendo una herramienta fundamental para el cribado. El grado de afectación puede clasificarse como leve, moderado o grave, en función de la ecogenicidad hepática y la visualización de las estructuras vasculares intrahepáticas y del diafragma(42,44).

Elastografía transitoria

La elastografía transitoria (ET) ha ganado relevancia como una técnica más avanzada para valorar la presencia tanto de esteatosis como de fibrosis hepática. Esta prueba, realizada con dispositivos como FibroScan®, permite obtener dos parámetros clave: el “Controlled Attenuation Parameter” (CAP) y la rigidez hepática, medida en kilopascales (kPa)(42).

El CAP permite estimar el grado de esteatosis hepática con una mayor precisión que la ecografía hepática aislada, sobre todo en casos de esteatosis leve(42). Se distinguen cuatro grados de esteatosis según el CAP: S0 (CAP < 248 dB/m), S1 (CAP 248-279 dB/m), S2 (CAP 280-299 dB/m) y S3 (CAP ≥ 300 dB/m)(45).

La rigidez hepática se utiliza como indicador indirecto del grado de fibrosis hepática. Se diferencian cuatro grados de fibrosis según la rigidez hepática: F0-F1 (< 8,2 kPa), F2 (8,2-9,6 kPa), F3 (9,7-13,5 kPa) y F4 (≥ 13,6 kPa)(46). Cabe decir que se han desarrollado fórmulas basadas en análisis de sangre que permiten estimar el riesgo de fibrosis hepática de manera no invasiva sin necesidad de otras pruebas. Entre los índices serológicos más utilizados destacan el FIB-4, el NAFLD fibrosis score (NFS), el índice AST/ALT y el APRI. Estos marcadores se emplean especialmente en atención primaria como herramientas de cribado, reservando la ET o la RM para los casos con mayor probabilidad de afectación significativa(47).

Resonancia magnética

La RM, especialmente mediante técnicas como la espectroscopia de protones o la elastografía por RM, constituye el método más preciso para cuantificar la grasa hepática y evaluar la presencia de fibrosis avanzada. Sin embargo, su elevado coste y menor disponibilidad hacen que su uso esté más restringido a la investigación o a situaciones clínicas complejas(48).

1.2.5 Tratamiento de la EHGNA

La EHGNA, aparte de asociarse con el tiempo a fibrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma, también se asocia a un mayor riesgo cardiovascular(49). Por eso es importante identificar y vigilar a los pacientes con factores de riesgo de EHGNA para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

El tratamiento de la EHGNA se basa fundamentalmente en cambios en el estilo de vida, incluyendo la pérdida de peso, la dieta y el ejercicio. La pérdida de peso es la intervención más efectiva según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), requiriéndose una reducción del 5% para mejorar la esteatosis y de 7-10% para mejorar la esteatohepatitis y la fibrosis(50).

A su vez, se recomienda seguir una dieta mediterránea por su capacidad de reducir la grasa acumulada en el hígado, aún en ausencia de pérdida de peso como se ha mencionado anteriormente(39,50).

La actividad física regular también es esencial, recomendándose una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia, ya que ambos tipos han demostrado reducir el porcentaje de grasa hepática y mejorar la sensibilidad a la insulina(51).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, actualmente no existen medicamentos aprobados específicamente para la EHGNA. Sin embargo, algunos medicamentos utilizados para tratar comorbilidades como la DM II y la obesidad, como los agonistas del receptor GLP-1 y la pioglitazona, han mostrado beneficios en estudios clínicos(52).

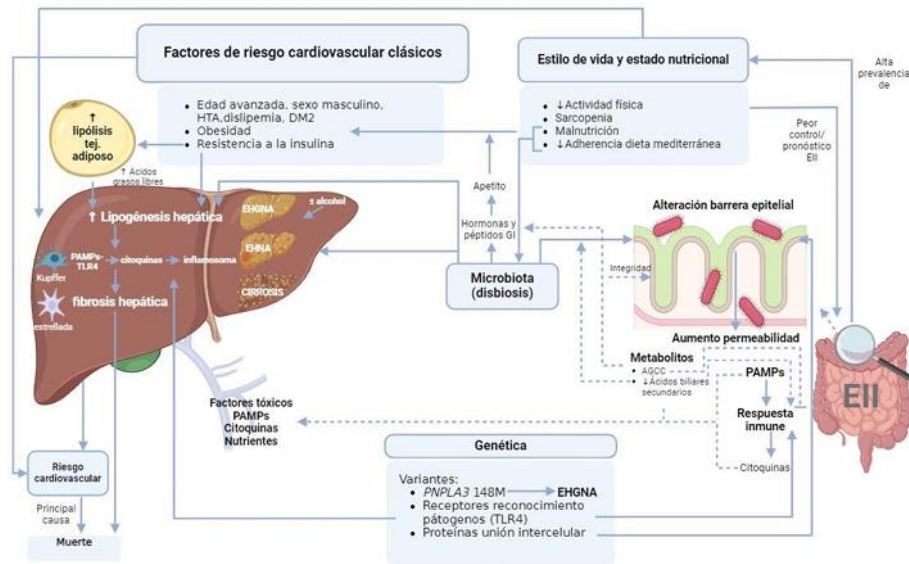
Finalmente, en casos de obesidad severa, es posible valorar la cirugía bariátrica, ya que ha demostrado ser efectiva en la reducción de la grasa hepática y la mejora de la fibrosis(52).

1.3 Relación entre la EII y las comorbilidades metabólicas

En los últimos años, diversos estudios han puesto de manifiesto una relación significativa entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), evidenciando una mayor prevalencia de esta última en pacientes con EII en comparación con la población general. El estudio de 2023 de *Rodríguez-Duque et al* estimó una prevalencia de EHGNA en pacientes con EII superior al 40%(53). En cuanto a la prevalencia de fibrosis hepática en individuos con EII, se dispone de menos datos y varía más de unos estudios a otros, según los métodos diagnósticos y los puntos de corte utilizados(54,55).

La asociación entre ambas entidades parece ser consecuencia de la compartición de múltiples mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo, presentados en la Figura 1(56):

Figura 1. Nexos de unión entre la fisiopatología de la EII y de la EHGNA.



AGCC: ácidos grasos de cadena corta. DM2: diabetes mellitus tipo 2. EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica. EHNA: esteatohepatitis no alcohólica. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. GI: gastrointestinales. HTA: hipertensión arterial. PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos. PNPLA 3: Patatin like phospholipase domain-containing protein 3. Tej: Tejido. TLR: Toll like receptors.

La nutrición y el estilo de vida son unos de los factores más importantes en el desarrollo de EHGNA, la cual tiene como uno de sus factores de riesgo más relevantes la obesidad. Actualmente, en los pacientes con EII, el sobrepeso y la obesidad son los problemas nutricionales más comunes, especialmente en países desarrollados. Gracias a la aparición de nuevas opciones de tratamiento para la EII, se ha conseguido mejorar el control de la actividad inflamatoria y la calidad de vida de estos pacientes(2,15). Como consecuencia, en las últimas décadas, se han producido cambios en el estilo de vida de las personas con EII, así como un aumento en su supervivencia, los cuales han provocado modificaciones en su estado nutricional(57,58).

Asimismo, los pacientes con EII presentan con mayor frecuencia hipertensión, dislipidemia o resistencia a la insulina, todas ellas reconocidas como factores de riesgo clave en el desarrollo de EHGNA. Además, gracias al aumento de la supervivencia, la edad de los pacientes con EII es cada vez mayor, siendo también un factor de riesgo de EHGNA(54,59).

Cabe mencionar también la relación entre la disbiosis, la EII y la EHGNA. En pacientes con EII es común encontrar disbiosis y alteraciones en la permeabilidad intestinal, aumentando el riesgo de translocación bacteriana hacia la circulación portal, con posible desencadenamiento de una respuesta proinflamatoria en el hígado que favorezca la aparición de EHGNA(6,37).

En cuanto a otros factores relacionados con la EII, como el subtipo, la duración, el curso, la actividad o el tratamiento, existen discrepancias en los estudios realizados sobre su asociación con la EHGNA (54).

Además, hay que destacar que una gran parte de la evidencia existente acerca de la asociación entre la EII, la EHGNA y otras comorbilidades metabólicas carece de seguimiento prospectivo a lo largo de los años. Esto es importante para valorar adecuadamente la incidencia de los factores de riesgo asociados a EHGNA en pacientes con EII y la influencia de los mismos en el curso de esta enfermedad con el fin de poder establecer estrategias de diagnóstico y tratamiento más adecuadas.

2. Objetivos del estudio

Los objetivos del estudio son los siguientes:

- **Objetivo principal:** evaluar de forma prospectiva la incidencia de EHGNA, fibrosis hepática y otras comorbilidades metabólicas en pacientes con EII, con ayuda de mediciones antropométricas y analíticas, así como de la elastografía transitoria.

- **Objetivos secundarios:**
 - Analizar los cambios a lo largo del tiempo en el estilo de vida de los individuos con EII y su influencia en la aparición de comorbilidades metabólicas.

 - Evaluar la relación entre el curso clínico de la EII y la incidencia de comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento.

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, de cohortes prospectivo, llevado a cabo entre enero y mayo de 2025 en la unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza, España). Este trabajo de fin de grado constituye un análisis preliminar de un subgrupo de 68 pacientes que forman parte de una cohorte de 741 pacientes diagnosticados de EII cuyo seguimiento comenzó entre los años 2020 y 2021, momento a partir del cual se inició el seguimiento prospectivo. Las características de la cohorte al inicio del periodo de seguimiento fueron publicadas(60,61). Para este análisis, los participantes se han dividido en dos subgrupos según la necesidad de intensificación o cambios en el tratamiento de la EII durante el periodo de seguimiento, como marcador de presencia de actividad de la enfermedad, ya que esta se detecta integrando múltiples factores de forma global (clínica, marcadores analíticos, pruebas de imagen o endoscópicas).

3.2 Criterios de inclusión y de exclusión

Los participantes del estudio son pacientes consecutivos, mayores de edad (> 18 años), pertenecientes a la unidad de consultas externas de EII del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, y diagnosticados de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o colitis indeterminada. Los criterios de exclusión utilizados inicialmente fueron:

- Consumo significativo de alcohol (>20 g/d en mujeres y >30 g/d en hombres)
- Embarazo
- Negativa a participar en el estudio
- Diagnóstico de enfermedad hepática crónica distinta a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (como enfermedades víricas, genéticas o autoinmunes).

Todos los participantes han firmado un consentimiento informado por escrito.

3.3 Variables

A cada uno de los participantes se le ha realizado una entrevista clínica, se le ha revisado la historia médica, se le han tomado medidas antropométricas y se le ha extraído una muestra de sangre en ayunas. También se ha evaluado la presencia o progresión de esteatosis y fibrosis hepática mediante elastografía transitoria.

Las variables demográficas recolectadas de cada participante incluyen:

- Edad: media +/- desviación estándar (DE), en años
- Sexo: masculino/femenino, n (%)
- Consumo de alcohol: sí/no, n (%)
 - Cantidad de alcohol consumido: mediana y rango, en Unidades de Bebida Estándar (UBE)
 - Patrón de consumo de alcohol: anual/semestral/trimestral/mensual/quincenal/semanal/diario, n (%)
 - Regularidad de consumo de alcohol: regular/irregular, n (%)
- Tabaquismo: nunca/exfumador/fumador pasivo/ fumador activo, n (%)
- Consumo de drogas: sí/no, n (%)
- Fallecimiento: sí/no, n (%)
- Causa de la muerte: causa, n (%)

Se han calculado los años de seguimiento, expresándose como mediana y rango.

Se ha estudiado también la presencia de diferentes comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipemia, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Para cada una de ellas se ha valorado si habían sido diagnosticadas previamente y, en cuyo caso, si han requerido escalada en el tratamiento durante el seguimiento; o si por el contrario han sido diagnosticadas a lo largo de este periodo, observándose si los nuevos individuos diagnosticados han estado recibiendo o no tratamiento para las mismas. En el caso de la insuficiencia renal, se ha valorado también el grado; en los participantes con DM II, se ha observado la existencia de complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía, neuropatía); y en los individuos con enfermedad cardiovascular se ha valorado el tipo. Se han calculado las frecuencias absolutas y relativas para todas estas variables.

Se ha recopilado, a su vez, información sobre las características de la EII en los integrantes del estudio:

- Tipo: EC/CU/CI, n (%)
- Localización (EC): ileal/cólica/ileo-cólica, n (%)
- Patrón (EC): inflamatorio/estenosante/penetrante, n (%)
- Enfermedades perianal (EC): sí/no, n (%)
- Harvey (EC): puntuación menor o mayor/igual a 5 puntos, n (%)
- Extensión (CU): proctitis/colitis izquierda/colitis extensa, n (%)

- Mayo parcial (CU): puntuación menor o mayor/igual a 2 puntos, n (%)
- Manifestaciones extraintestinales: no/articulares periféricas/espondiloartritis/cutáneas /oftalmológicas, n (%)
- Cirugías previas: sí/no, n (%)
- Tratamientos previos: ninguno/fármaco/s, n (%)
- Tratamiento actual: ninguno/fármaco/s, n (%)

Además, se han recogido datos sobre el curso de la EII a lo largo del periodo de seguimiento:

- Brote/s durante el seguimiento: sí/no, n (%)
- Número de brotes: media +/- DE
- Tiempo hasta el 1er brote durante el seguimiento: mediana y rango, en meses
- Tipo de 1er brote: leve/moderado/grave, n (%)
- Ingreso a causa de la EII durante el seguimiento: sí/no, n (%)
- Tratamiento con corticoides sistémicos por la EII durante el seguimiento: sí/no, n (%)
- Tratamiento con corticoides de baja disponibilidad por la EII durante el seguimiento: sí/no, n (%)
- Cirugía por la EII durante el seguimiento: sí/no/dilatación endoscópica, n (%)
- Necesidad de un 1er cambio o intensificación del tratamiento durante el seguimiento: sí/no, n (%)
- Necesidad de intensificación del nuevo tratamiento: sí/no, n (%)
- Necesidad de un 2º cambio de tratamiento durante el seguimiento: sí/no, n (%)

Como mediciones antropométricas se ha estudiado el peso (kg), la talla (m) y los perímetros de brazo (cm), cintura (cm) y cadera (cm); calculándose a partir de ellas los siguientes índices:

- Índice de masa corporal (IMC): media +/- DE, en kg/m² y
- Índice cintura-cadera: mediana y rango, en cm

En la sangre extraída en ayunas se ha analizado:

- Glucosa basal: media +/- DE, en mg/dl
- Hemoglobina glicada: media +/- DE, en %
- Albúmina: media +/- DE, en g/dl
- Creatinina: media +/- DE, en mg/dl
- Colesterol total: media +/- DE, en mg/dl
- Colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad): mediana y rango, en mg/dl

- Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad): media +/- DE, en mg/dl
- Triglicéridos: media +/- DE, en mg/dl
- Bilirrubina total: media +/- DE, en mg/dl
- Aspartato aminotransferasa (AST): mediana y rango, en UI/L
- Alanina aminotransferasa (ALT): media +/- DE, en UI/L
- Gamma-glutamil transferasa (GGT): mediana y rango, en UI/L
- Fosfatasa alcalina (FA): mediana y rango, en UI/L
- Proteína C reactiva (PCR): mediana y rango, en mg/L
- Calprotectina: mediana y rango, $\mu\text{g/g}$
- Plaquetas: media +/- DE, $10^3/\text{mm}^3$

Asimismo, se les han realizado a los pacientes estudiados los siguientes cuestionarios: PREDIMED, para valorar la adherencia a la dieta mediterránea; Godin score, para valorar el nivel de actividad física; e IBDQ-9 (cuestionario corto de calidad de vida para enfermedad inflamatoria intestinal), para valorar la calidad de vida. Se ha definido como buena adherencia a la dieta mediterránea obtener una puntuación de 9 o más en el cuestionario PREDIMED; y como vida activa presentar una puntuación de 24 o más en el Godin score. Se han calculado los puntos totales para cada uno (expresados como media +/- DE) y las frecuencias relativas y absolutas para la adherencia o no a la dieta mediterránea y para el seguimiento o no de una vida activa.

Finalmente, se ha valorado la presencia de EHGNA y fibrosis hepática significativa al inicio y al final del periodo de seguimiento, diagnosticadas mediante elastografía transitoria, así como la existencia de progresión, regresión o estabilidad en los individuos estudiados durante este periodo. De nuevo, para estas variables se han calculado las frecuencias absolutas y relativas.

3.4 Criterios diagnósticos y definiciones

El diagnóstico de EII se ha basado en los criterios establecidos por la Organización Europea de Crohn y Colitis(62,63). La remisión clínica se ha definido como una puntuación parcial Mayo ≤ 1 para CU o un índice de Harvey-Bradshaw ≤ 4 para EC. La localización y extensión de la EII se ha clasificado según el sistema Montreal para la EC (ileal, colónica, ileocolónica, enfermedad superior aislada) o CU (proctitis, colitis izquierda, colitis extensa).

Tras ≥ 4 horas de ayuno, a todos los participantes, gastroenterólogos cualificados les han realizado una elastografía transitoria, para la cual se ha utilizado un FibroScan 430 Mini (Echosens).

Se ha diagnosticado EHGNA cuando se ha obtenido un parámetro de atenuación controlada ≥ 248 dB/m. Se ha considerado fibrosis hepática significativa si la rigidez hepática era ≥ 8 kPa(64,65). Además, se ha definido la existencia de progresión a lo largo del seguimiento cuando un paciente sin EHGNA o fibrosis significativa ha sido diagnosticado de tales condiciones por un aumento en el valor del CAP (pasando de ser menor de 248 dB/m a ser mayor) o de la rigidez hepática (pasando de ser menor de 8 kPa a ser mayor). La regresión se ha definido como lo contrario a lo anterior y la estabilidad cuando no ha cambiado el diagnóstico del paciente durante el seguimiento.

3.5 Análisis estadístico y declaración ética

Las variables cualitativas han sido presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se han analizado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad. Se ha utilizado la media \pm desviación estándar para distribuciones normales, y la mediana y el rango para distribuciones no normales. La relación entre variables categóricas se ha evaluado con la prueba de chi-cuadrado o Fisher, y para las variables cuantitativas se ha empleado la prueba t de Student (para datos independientes o para datos apareados), el test de Wilcoxon o la U de Mann-Whitney, según correspondiera. Un valor de $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. El análisis estadístico se ha realizado con la versión 2.6.44 de Jamovi (<https://www.jamovi.org/>).

El estudio ha sido aprobado por la dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Anexo I) y el Comité de Ética de Aragón (código PI23/589) (Anexo II), y se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

4. Resultados

4.1 Características de la muestra

4.1.1 Características demográficas

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se detallan en la Tabla 1.

Al analizar la distribución de los participantes por sexo se ha observado un total de 34 mujeres y de 34 varones, representando un 50% del total tanto las mujeres como los varones. La edad media de los participantes analizados fue de $55,1 \pm 13,2$ años.

Se ha seguido a los participantes del estudio durante una mediana de 4,4 años, con rango 3,5-5,3 años. Durante el seguimiento han fallecido 2 de los 68 participantes, lo cual representa un 2,9% del total. Las causas de su fallecimiento han sido en ambos casos tumores originados fuera del aparato digestivo, sin relación directa con la EII.

En cuanto a los hábitos tóxicos, se ha observado que un 88% de los participantes han consumido alcohol durante el seguimiento, si bien, de entre ellos solo el 15% lo ha consumido regularmente y a diario. En cuanto al tabaco, el 31% de los individuos estudiados no ha fumado nunca y el 49% eran exfumadores, siendo solo un 21% los que han fumado de forma activa o pasiva durante el seguimiento. Finalmente, solo uno de los 68 participantes ha consumido drogas no legales, representando un porcentaje de la muestra del 1,5%.

4.1.2 Características relacionadas con la EII

La información recopilada de los participantes del estudio sobre la EII aparece en la Tabla 2, concretándose en detalle los tratamientos recibidos para la misma en la Tabla 3.

El tipo de EII más frecuentemente observado ha sido la CU (53%), seguido de la EC (46%) y de la CI (1,5%). De entre los participantes con CU, se ha registrado en el 44% la existencia de colitis izquierda, en el 33% de colitis extensa y en el 22% de proctitis. Además, el 100% de los individuos con CU se encontraba en remisión clínica en la última revisión según la puntuación del índice de Mayo parcial (0 o 1).

A su vez, en el caso de la EC, la localización y el patrón más comúnmente registrados han sido respectivamente la ileo-cólica, en el 52% de los participantes con EC, y el inflamatorio, en el 45% de los individuos con EC, siendo este último el patrón más leve. Cabe decir que solo un 26% de

estos participantes ha presentado enfermedad perianal y el 97% se encontraba en remisión clínica en la última revisión según la puntuación del índice de Harvey (<5).

Tabla 1. Características demográficas de la muestra.

Variable (n=68)	Valor
Edad al final del seguimiento (años), media ± DE	55,1 ± 13,2
Mujeres , n (%)	34 (50)
Tiempo de seguimiento (años), mediana (rango)	4,4 (3,5-5,3)
Fallecidos durante el seguimiento	2 (2,9)
<i>Causa de la muerte (n=2)</i>	
Tumores no digestivos, n (%)	2 (100)
Consumo de alcohol durante el seguimiento	60 (88,2)
UBE, mediana (rango)	2 (0-30)
<i>Patrón de consumo</i>	
Anual, n (%)	4 (5,9)
Semestral, n (%)	5 (7,3)
Trimestral, n (%)	8 (11,8)
Mensual, n (%)	9 (13,2)
Quincenal, n (%)	7 (10,3)
Semanal, n (%)	17 (25)
Diario, n (%)	10 (14,7)
<i>Regularidad de consumo</i>	
Regular, n (%)	10 (14,7)
Irregular, n (%)	50 (73,5)
Hábitos tabáquicos durante el seguimiento	
Exfumador, n (%)	33 (48,5)
Fumador activo, n (%)	13 (19,1)
Fumador pasivo, n (%)	1 (1,5)
Nunca, n (%)	21 (30,9)
Consumo de drogas durante el seguimiento , n (%)	1 (1,5)

DE: Desviación estándar. UBE: Unidad de bebida estándar.

Tabla 2. Características de la muestra relacionadas con la EII.

Variable	Valor
Tipo de enfermedad (n=68)	
CI, n (%)	1 (1,5)
CU, n (%)	36 (52,9)
EC, n (%)	31 (45,6)
EC (n=31)	
<u>Localización EC</u>	
Cólica, n (%)	3 (9,7)
Ileal, n (%)	12 (38,7)
Ileo-cólica, n (%)	16 (51,6)
<u>Patrón EC</u>	
Estenosante, n (%)	11 (35,5)
Inflamatorio, n (%)	14 (45,2)
Penetrante, n (%)	6 (19,3)
<u>Enfermedad perianal, n (%)</u>	8 (25,8)
<u>Harvey < 5 puntos, n (%)</u>	30 (96,8)
CU (n=36)	
<u>Extensión CU</u>	
Colitis extensa, n (%)	12 (33,4)
Izquierda, n (%)	16 (44,4)
Proctitis, n (%)	8 (22,2)
<u>Mayo parcial < 2 puntos, n (%)</u>	36 (100,0)
Manifestaciones extraintestinales (n=68)	
Articulares periféricas, n (%)	4 (5,9)
Cutáneas + Articulares periféricas, n (%)	2 (2,9)
Espondiloartritis, n (%)	13 (19,1)
Oftalmológicas, n (%)	1 (1,5)
Cirugía intestinal previa, n (%) (n=68)	17 (25)

CI: Colitis indeterminada. CU: Colitis ulcerosa. DE: Desviación estándar.

EC: Enfermedad de Crohn.

Tabla 3. Tratamientos previos y actuales para la EI en los individuos de la muestra

Variable	Valor
Tratamientos previos (n=68)	
Ningún tratamiento, n (%)	27 (39,7)
5-ASA, n (%)	3 (4,4)
Tiopurinas, n (%)	11 (16)
Anti-TNF, n (%)	14 (20,6)
Tiopurinas + Anti-TNF, n (%)	4 (5,9)
Tiopurinas + Anti-TNF + Vedolizumab, n (%)	2 (3)
Tiopurinas + Anti-TNF + Vedolizumab + Tofacitinib, n (%)	1 (1,5)
Tiopurinas + MTX + Anti-TNF + Ustekinumab + Vedolizumab, n (%)	1 (1,5)
Tiopurinas + Ustekinumab + Risankizumab + Vedolizumab + Upadacitinib, n (%)	1 (1,5)
Anti-TNF + Ustekinumab, n (%)	3 (4,4)
Anti-TNF + Vedolizumab + Ustekinumab, n (%)	1 (1,5)
Tratamiento actual (o hasta fallecimiento) (n=68)	
Ningún tratamiento, n (%)	10 (14,7)
5-ASA, n (%)	25 (36,7)
Tiopurinas, n (%)	3 (4,4)
Anti-TNF, n (%)	14 (20,7)
Risankizumab, n (%)	3 (4,4)
Tofacitinib, n (%)	1 (1,5)
Ustekinumab, n (%)	3 (4,4)
Vedolizumab, n (%)	2 (2,9)
Upadacitinib, n (%)	4 (5,9)
Tiopurinas + Anti-TNF, n (%)	2 (2,9)
MTX + Vedolizumab, n (%)	1 (1,5)

5-ASA: Ácido 5-aminosalicílico. MTX: Metotrexato.

En cuanto a manifestaciones extraintestinales, solo un 29% del total de integrantes del estudio ha tenido tales manifestaciones, siendo la más frecuente la espondiloartritis, presente en el 19% del total. El 25% del total de participantes ha requerido de cirugía intestinal previamente al inicio del estudio por motivo de la EII.

Relacionado con el tratamiento, el 40% del total de integrantes del estudio no ha recibido ningún tratamiento previo al actual y de entre los fármacos previos más utilizados, los más frecuentes han sido las tiopurinas (29% del total). Además, el 40% del total de individuos estudiado han sido tratados con fármacos biológicos previamente, siendo los más comunes los fármacos anti-TNF alfa (38% del total). Finalmente, en cuanto el tratamiento actual, solo un 15% del total de participantes no sigue ningún tratamiento y, entre los que lo siguen, se ha registrado como fármacos más utilizados los salicilatos (43% del total), seguidos de los anti-TNF (24% del total). Asimismo, en total, el 44% de los integrantes del estudio recibían un fármaco biológico o más en su tratamiento actual.

4.2 Evolución de las características antropométricas y variables analíticas durante el periodo de seguimiento

4.2.1 Medidas antropométricas

Se ha encontrado entre los integrantes del estudio un IMC menor al inicio que al final del periodo de seguimiento, con significación estadística ($25,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ versus $27,2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$). De la misma forma, también se ha observado un índice cintura-cadera con diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del periodo de seguimiento ($9,1 (7,2-34,1)$ mm versus $9,2 (7,4-12,1)$ mm, $p=0,026$), siendo mayor al final (Tabla 4).

4.2.2 Variables analíticas

En cuanto al perfil lipídico, solo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del periodo de seguimiento en el caso del colesterol total ($189,7 \pm 35,0$ mg/dl versus $198,2 \pm 37,6$ mg/dl, $p=0,032$), con valores más altos al final. No se han visto variaciones significativas en los valores de triglicéridos, HDL o LDL, así como tampoco en el caso de la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicada.

En relación con las enzimas hepáticas, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del periodo de seguimiento en el caso de la AST ($18 (12-36)$ UI/L versus $23 (12-131)$ UI/L, $p < 0,001$), de la ALT ($18,5 \pm 8,3$ UI/L versus $25,4 \pm 12,3$ UI/L, $p < 0,001$)

y de la FA (66 (20-149) UI/L versus 74,5 (7-1663) UI/L, $p < 0,001$), siendo también los valores mayores al final del seguimiento.

En cuanto a parámetros asociados a actividad inflamatoria como la PCR o la calprotectina, se ha observado una tendencia hacia un aumento ligero de los valores entre el inicio y el final del seguimiento, pero sin significación estadística. En este caso, todos los datos mencionados en el apartado 4.2 aparecen detallados en la Tabla 4.

4.3 Evolución de los factores de riesgo metabólico y de otras comorbilidades durante el periodo de seguimiento

A largo del periodo de seguimiento, se ha diagnosticado insuficiencia renal crónica en un 27% de los participantes del estudio, frente al 7,4% que ya la presentaba al inicio del estudio. Sin embargo, solo el 13 % de todos ellos tiene un grado 3 de insuficiencia renal crónica, es decir, un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m².

Solo el 1,5% de los integrantes del estudio ha desarrollado una enfermedad cardiovascular durante el periodo de seguimiento, tratándose en todos los casos de síndrome coronario agudo con elevación del ST. Tampoco nadie ha desarrollado una enfermedad cerebrovascular durante este periodo de tiempo.

De los 68 participantes del estudio, un 10% ha desarrollado HTA durante el tiempo de seguimiento.

En relación con la DM II, el 7,4% han desarrollado la enfermedad durante el seguimiento. Sin embargo, ninguno de los participantes diagnosticados de DM II ha tenido complicaciones relacionadas con la misma durante este tiempo.

La hipercolesterolemia estaba presente en el 27% de los participantes del estudio antes del inicio del mismo, si bien, el 56% de estos ha requerido de aumentos en la dosis o cambios en el tratamiento durante el seguimiento. Además, también ha habido un 6,4% de participantes que ha desarrollado hipercolesterolemia durante este periodo. Un 19% de los individuos estudiados ha sido diagnosticado de niveles bajos de colesterol HDL a lo largo del seguimiento y un 3% de hipertrigliceridemia.

Toda la información desarrollada en este apartado se presenta detallada en la Tabla 5.

Tabla 4. Evolución de características antropométricas y variables analíticas durante el periodo de seguimiento.

Variable (n=68)	Valor basal	Valor al final del seguimiento	p-valor
IMC (kg/m ²), media ± DE	25,6 ± 4,3	27,2 ± 4,6	<0,001
Índice cintura-cadera (mm), mediana (rango)	9,1 (7,2-34,1)	9,2 (7,4-12,1)	0,026
Glucosa en ayunas (mg/dl), media ± DE	98,2 ± 15,2	98,8 ± 16,2	0,735
Hemoglobina glicada (%), media ± DE	5,9 ± 0,7	5,8 ± 0,6	0,633
Creatinina (mg/dl), media ± DE	1 ± 0,0	1 ± 0,0	0,278
Albúmina (g/dl), media ± DE	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,4	0,601
Colesterol total (mg/dl), media ± DE	189,7 ± 35,0	198,2 ± 37,6	0,032
Triglicéridos (mg/dl), media ± DE	115,5 ± 97,4	115,0 ± 93,8	0,930
HDL (mg/dl), media ± DE	59,4 ± 16,3	60,1 ± 16,9	0,382
LDL (mg/dl), mediana (rango)	113 (28-185)	111,5 (47,7-1331)	0,071
Bilirrubina total (mg/dl), media ± DE	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,072
AST (UI/L), mediana (rango)	18 (12-36)	23 (12-131)	<0,001
ALT (UI/L), media ± DE	18,5 ± 8,3	25,4 ± 12,3	<0,001
GGT (UI/L), mediana (rango)	19 (8-117)	19,5 (5-983)	0,134
FA (UI/L), mediana (rango)	66 (20-149)	74,5 (7-1663)	<0,001
Plaquetas (10 ³ / mm ³), media ± DE	257,5 ± 71,4	261,7 ± 72,4	<0,001
PCR (mg/L), mediana (rango)	1,9 (0,0-37,4)	2,3 (0,2-33,8)	0,958
Calprotectina (µg/g), mediana (rango)	86,5 (3,8-4274)	88,5 (24-4313)	0,677

ALT: Alanina aminotransferasa. AST: Aspartato aminotransferasa. DE: Desviación estándar. FA: Fosfatasa alcalina. GGT: Gamma-glutamyl transferasa. HDL: Lipoproteína de alta densidad. IMC: Índice de masa corporal. LDL: Lipoproteína de baja densidad. PCR: Proteína C reactiva. * Se ha utilizado la media ± desviación estándar y la prueba t de student para datos apareados para las variables cuantitativas con distribución normal. En cambio, se ha usado la mediana, el rango y el test de Wilcoxon para las variables cuantitativas con distribución no normal. Los valores de p en negrita indican que existe significación estadística: p <0,05.

Tabla 5. Evolución de comorbilidades metabólicas durante el seguimiento.

Variable (n=68)	n (%)
Insuficiencia renal	
Diagnóstico al inicio	5 (7,4)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	18 (26,5)
Enfermedad cardiovascular	
Diagnóstico al inicio	2 (2,9)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	1 (1,5)
Enfermedad cerebrovascular	0 (0)
HTA	
Diagnóstico al inicio	7 (10,3)
Escalada de tratamiento	3 (4,4)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	7 (10,3)
Prediabetes	
Diagnóstico al inicio sin progresión	1 (1,5)
DM II	
Diagnóstico al inicio	3 (4,4)
Escalada de tratamiento	2 (2,9)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	5 (7,4)
Hipercolesterolemia	
Mismo tratamiento que al inicio	8 (11,8)
Escalada de tratamiento durante el seguimiento	10 (14,7)
Nuevo diagnóstico con tratamiento	4 (5,9)
Nuevo diagnóstico sin tratamiento	1 (1,5)
HDL bajo	
Diagnóstico al inicio	4 (5,9)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	13 (19,1)

Variable (n=68) (Continuación Tabla 5)	n (%)
Hipertrigliceridemia	
Escalada de tratamiento durante el seguimiento	3 (4,4)
Nuevo diagnóstico con tratamiento	1 (1,5)
Nuevo diagnóstico sin tratamiento	1 (1,5)

DM II: Diabetes mellitus tipo 2. HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HTA: Hipertensión arterial.

4.4 Curso de la EII durante el seguimiento

Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el estudio (47%) han presentado uno o más brotes durante el seguimiento. La media de brotes presentados por paciente durante este tiempo ha sido de $1,5 \pm 1,2$, siendo la mediana de tiempo hasta la aparición del primer brote de 14,6 meses, con rango (2,4-47,5) meses. De entre los participantes que han presentado uno o más brotes, en la mayor parte (68%) el primero de los brotes presentados ha sido leve, siendo grave solo en un 3,2% de los mismos.

Además, únicamente el 7,6% ha sido ingresado en el hospital con motivos relacionados con la EII y ha requerido tratamiento con corticoides de baja disponibilidad durante este periodo de tiempo, así como solo el 9,1% ha necesitado tratamiento con corticoides sistémicos y solo el 4,5% ha requerido tratamiento quirúrgico por la EII.

El 29% de los participantes del estudio ha requerido cambios en las dosis o en los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII durante el seguimiento y de entre estos, en el 68% se ha tenido que realizar un segundo cambio de tratamiento. Los resultados desarrollados en este apartado aparecen en la Tabla 6.

4.5 Evolución de los factores de riesgo metabólico y otras comorbilidades en función del curso de la EII

Para el análisis se han hecho dos grupos en función de la necesidad o no de intensificación o cambios en el tratamiento de la EII durante el periodo de seguimiento.

4.5.1 Características demográficas

Se ha observado, al realizar el análisis, que un mayor porcentaje de hombres (63%) en comparación con las mujeres (37%), ha requerido intensificación o cambios de tratamiento a lo

largo del seguimiento, a pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la edad y el tiempo de seguimiento, fueron similares para ambos grupos de pacientes.

Tabla 6. Curso de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el seguimiento.

Variable	Valor
Brote/s, n (%) (n=66)	31 (47)
Número de brotes, media \pm DE	1,5 \pm 1,2
Tiempo hasta el 1er brote (meses), mediana (rango)	14,6 (-2,4-47,5)
<i>Tipo de primer brote (n= 31)</i>	
Leve, n (%)	21 (67,7)
Moderado, n (%)	9 (29,1)
Grave, n (%)	1 (3,2)
Ingreso a causa de la EII, n (%) (n=66)	5 (7,6)
Necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos a causa de la EII, n (%) (n=66)	6 (9,1)
Necesidad de tratamiento con corticoides de baja disponibilidad a causa de la EII, n (%) (n=66)	5 (7,6)
Necesidad de tratamiento quirúrgico a causa de la EII (n=66)	
No, n (%)	61 (92,4)
Sí, n (%)	3 (4,5)
Dilatación endoscópica, n (%)	2 (3)
Necesidad de un primer cambio o intensificación del tratamiento, n (%) (n=66)	19 (28,8)
<i>Intensificación en tiempo o dosis del nuevo tratamiento, n (%) (n=19)</i>	7 (36,8)
Necesidad de 2º cambio de tratamiento, n (%) (n=19)	13 (68,4)

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

4.5.2 Comorbilidades

A nivel numérico, los pacientes que han necesitado escalada de tratamiento han tenido un mayor porcentaje de nuevos diagnósticos, especialmente en el caso de la HTA (8,5% versus 16%), de la

DM II (6,4% versus 11%), de la hipertrigliceridemia (2,1% versus 5,3%), de la hipercolesterolemia (4,2% versus 16%) y del HDL bajo (15% versus 32%). Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos. A continuación, en la Tabla 7, aparece desarrollada la evolución de los factores de riesgo metabólicos y otras comorbilidades en función del curso de la EII.

Tabla 7. Evolución de los factores de riesgo metabólico y otras comorbilidades en función del curso de la EII.

Variable	No necesidad intensificación/cambios de tratamiento (n=47)	Necesidad intensificación/cambios de tratamiento (n=19)	p-valor
Edad al final del seguimiento (años), media ± DE	55,8 ± 12,2	52,7 ± 13,9	0,370
Sexo			0,129
Mujeres, n (%)	27 (57,4)	7 (36,8)	
Tiempo de seguimiento (años), mediana (rango)	4,4 (3,5-5,3)	4,4 (4-5,3)	0,955
Insuficiencia renal			0,903
Diagnóstico al inicio, n (%)	4 (8,5)	1 (5,3)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	12 (25,5)	5 (26,3)	
Enfermedad cardiovascular			1,000
Diagnóstico al inicio, n (%)	2 (4,3)	1 (5,3)	
HTA			0,229
Diagnóstico al inicio, n (%)	6 (12,8)	0 (0)	
Escalada de tratamiento, n (%)	3 (6,4)	0 (0)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	4 (8,5)	3 (15,8)	

Variable (Continuación Tabla 7)	No necesidad intensificación/cambios de tratamiento (n=47)	Necesidad intensificación/cambios de tratamiento (n=19)	p-valor
Prediabetes Diagnóstico al inicio sin progresión, n (%)	1 (2,1)	0 (0)	0,522
DM II Diagnóstico al inicio, n (%) Escalada de tratamiento, n (%) Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	1 (2,1) 2 (4,3) 3 (6,4)	1 (5,3) 0 (0) 2 (10,5)	0,668
Hipercolesterolemia Mismo tratamiento que al inicio, n (%) Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%) Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%) Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	5 (10,6) 8 (17,1) 1 (2,1) 1 (2,1)	2 (10,5) 2 (10,5) 3 (15,8) 0 (0)	0,345
HDL bajo Diagnóstico al inicio, n (%) Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	3 (6,4) 7 (14,9)	0 (0) 6 (31,6)	0,237
Hipertrigliceridemia Mismo tratamiento que al inicio, n (%) Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%) Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%) Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	5 (10,6) 2 (4,3) 0 (0) 1 (2,1)	2 (10,5) 1(5,3) 1 (5,3) 0 (0)	0,674

DE: Desviación estándar. DM II: Diabetes mellitus tipo 2. HDL: Lipoproteína de alta densidad. HTA: Hipertensión arterial. * Para las variables cualitativas se ha utilizado la prueba chi-cuadrado o Fisher. Para las variables cuantitativas se ha usado la media \pm desviación estándar y la prueba t de student para datos independiente en caso de distribución normal; y la mediana, el rango y el test de la U de Mann-Whitney en caso distribución no normal.

4.6 Evolución de los parámetros antropométricos, analíticos y estilo de vida en función del curso de la EII

4.6.1 Medidas antropométricas

Se ha encontrado que los pacientes que han necesitado cambios o intensificación del tratamiento durante el seguimiento presentaban de media un mayor IMC con respecto a los que no, tanto al inicio ($25,9 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ versus $26,8 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$) como al final ($26,8 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ versus $29,2 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$) de este periodo. No obstante, tales diferencias no son estadísticamente significativas. En el caso del perímetro cintura-cadera al inicio y al final del seguimiento, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, siendo la media y la mediana respectivamente numéricamente mayores en los participantes del estudio que han requerido cambios o intensificación del tratamiento durante el seguimiento ($9 \pm 0,7 \text{ mm}$ versus $9,5 \pm 1,1 \text{ mm}$ al inicio y $9 (7,9-34,1) \text{ mm}$ versus $9,8 (7,2-10,8)$ al final).

4.6.2 Variables analíticas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables analíticas analizadas entre los individuos estudiados que han requerido cambios en el tratamiento y los que no. A pesar de esto, sí que se han visto niveles mayores de calprotectina ($77 (24-4313) \mu\text{g/g}$ versus $243 (24-1427) \mu\text{g/g}$) en los participantes del estudio que han necesitado cambios en su tratamiento.

4.6.3 Cuestionarios de dieta mediterránea, actividad física y calidad de vida

Al analizar los resultados del cuestionario PREDIMED que valora la adherencia a la dieta mediterránea, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

De la misma forma, en el caso del Godin score que valora el nivel de actividad física tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, si bien, encontramos un mayor

porcentaje de individuos sedentarios en el grupo de los que han requerido cambios o intensificación de su tratamiento para la EII que en el grupo que no (74% versus 57%).

Finalmente, para el cuestionario IBDQ-9 que valora la calidad de vida en paciente con EII de nuevo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque la media de la puntuación total obtenida en el cuestionario ha sido menor en el grupo de los participantes que han necesitado cambios en su terapia para la EII ($47,1 \pm 10,8$ versus $49,9 \pm 7,4$), asociándose una menor puntuación a una menor calidad de vida. En la Tabla 8 se exponen todos los datos explicados en el apartado 4.6.

Tabla 8. Evolución de los parámetros antropométricos, analíticos y estilo de vida en función del curso de la EII

Variable	Escalada de tratamiento (n=47)	No escalada de tratamiento (n=19)	p-valor
IMC al inicio del seguimiento (kg/m ²), media \pm DE	25,9 \pm 4,1	26,8 \pm 4,7	0,431
IMC al final del seguimiento (kg/m ²), media \pm DE	26,8 \pm 4	29,2 \pm 5,4	0,054
Índice cintura-cadera al inicio del seguimiento (mm), media \pm DE	9 \pm 0,7	9,5 \pm 1,1	0,064
Índice cintura-cadera al final del seguimiento (mm), mediana (rango)	9 (7,9-34,1)	9,8 (7,2-10,8)	0,215
Glucosa ayunas (mg/dl), mediana (rango)	98 (73-142)	92 (74-145)	0,712
Hemoglobina glicada (%), media \pm DE	5,8 \pm 0,6	5,9 \pm 1,1	0,878
Colesterol total (mg/dl), media \pm DE	204,5 \pm 37,8	184,3 \pm 33,7	0,051
Triglicéridos (mg/dl), mediana (rango)	97,5 (29-698)	91,5 (39-325)	0,946
HDL (mg/dl), media \pm DE	62,7 \pm 16,4	55,7 \pm 18,2	0,144
LDL (mg/dl), mediana (rango)	119,5 (47,7-194)	101,3 (55,8-1331)	0,250
Bi total (mg/dl), mediana (rango)	0,5 (0,2-1,8)	0,5 (0,2-1,5)	0,782
AST (UI/L), mediana (rango)	23 (12-131)	24 (18-71)	0,331
ALT (UI/L), media \pm DE	24,9 \pm 13	26,9 \pm 11,1	0,551
GGT (UI/L), mediana (rango)	19,5 (8-983)	21 (5-220)	0,558
FA (UI/L), mediana (rango)	74 (7-1663)	76 (19-125)	0,530
Plaquetas (10 ³ /mm ³), media \pm DE	260,4 \pm 77,1	265,2 \pm 63,5	0,814
PCR (mg/L), mediana (rango)	2,1 (0,2-16,2)	4,6 (0,2-33,8)	0,394

Variable (Continuación Tabla 8)	Escalada de tratamiento (n=47)	No escalada de tratamiento (n=19)	p-valor
Calprotectina ($\mu\text{g/g}$), mediana (rango)	77 (24-4313)	243 (24-1427)	0,170
Cuestionarios			
<u>PREDIMED (Dieta mediterránea)</u>			0,689
Correcta adherencia, n (%)	28 (59,6)	12 (63,2)	
Puntos totales, media \pm DE	8,7 \pm 2,3	9 \pm 2,2	0,619
<u>Godin score (Actividad física)</u>			0,218
Activos, n (%)	20 (42,6)	5 (26,3)	
Puntos totales, media \pm DE	25,8 \pm 18,4	20,3 \pm 15,8	0,258
<u>IBDQ-9 (Calidad de vida)</u>			
Puntos totales, media \pm DE	49,9 \pm 7,4	47,1 \pm 10,8	0,234

ALT: Alanina aminotransferasa. AST: Aspartato aminotransferasa. Bi: Bilirrubina. DE: Desviación estándar. FA: Fosfatasa alcalina. GGT: Gamma-glutamil transferasa. HDL: Lipoproteína de alta densidad. IBDQ-9: Cuestionario corto de calidad de vida para enfermedad inflamatoria intestinal. IMC: Índice de masa corporal. LDL: Lipoproteína de baja densidad. PCR: Proteína C reactiva. * Para las variables cualitativas se ha utilizado la prueba chi-cuadrado o Fisher. Para las variables cuantitativas se ha usado la media \pm desviación estándar y la prueba t de student en caso de distribución normal; y la mediana, el rango y el test de la U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal.

4.7 Evolución de la EHGNA y la fibrosis hepática significativa

Tras el periodo de seguimiento, no se han producido cambios en el porcentaje de individuos estudiados con EHGNA (49%), manteniéndose la mayoría estables (82%).

Con respecto a la fibrosis hepática significativa ha sucedido algo similar, encontrando incluso un menor porcentaje de individuos con esta alteración al final del seguimiento (7,4% versus 6,1%), aunque la mayoría de participantes han permanecido estables (Tabla 9).

Además, no se ha encontrado que el grupo de pacientes que ha requerido escalada en el tratamiento presentase una mayor proporción de EHGNA y fibrosis hepática significativa al final del seguimiento con respecto al grupo que no, permaneciendo, en general, ambos grupos de pacientes estables durante este periodo de tiempo (Tabla 10).

Tabla 9. Evolución de la EHGNA y la fibrosis hepática significativa durante el seguimiento

Variable	Valor
EHGNA al inicio del seguimiento, n (%) (n=68)	33 (48,5)
EHGNA al final del seguimiento, n (%) (n=66)	32 (48,5)
Evolución de la EHGNA durante el seguimiento (n=66)	
Regresión, n (%)	6 (9,1)
Estable, n (%)	54 (81,8)
Progresión, n (%)	6 (9,1)
Fibrosis hepática significativa al inicio del seguimiento, n (%) (n=68)	5 (7,4)
Fibrosis hepática significativa al final del seguimiento, n (%) (n=66)	4 (6,1)
Evolución de la fibrosis/rigidez hepática durante el seguimiento (n=66)	
Regresión, n (%)	3 (4,5)
Estable, n (%)	61 (92,4)
Progresión, n (%)	2 (3)

CAP: Parámetro de atenuación controlada. EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Tabla 10. Evolución de la EHGNA y la fibrosis hepática significativa según el curso de la EII

Variable	No intensificación/ cambios de tratamiento (n=47)	Intensificación/ cambios de tratamiento (n=19)	p-valor
EHGNA al inicio del seguimiento, n (%)	22 (46,8)	10 (52,6)	0,668
EHGNA al final del seguimiento, n (%)	24 (51,1)	9 (47,4)	0,847
Evolución de la EHGNA durante el seguimiento			0,886
Regresión, n (%)	4 (8,5)	2 (10,5)	
Estable, n (%)	38 (80,9)	16 (84,2)	
Progresión, n (%)	5 (10,6)	1 (5,3)	
Fibrosis hepática significativa al inicio del seguimiento, n (%)	3 (6,4)	2 (10,5)	0,621
Fibrosis hepática significativa al final del seguimiento, n (%)	3 (6,4)	1 (5,3)	1,000
Evolución de la fibrosis/rigidez hepática durante el seguimiento			1,000
Regresión, n (%)	2 (4,3)	1 (5,3)	
Estable, n (%)	43 (91,4)	18 (94,7)	
Progresión, n (%)	2 (4,3)	0 (0)	

CAP: Parámetro de atenuación controlada. EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *

Se ha utilizado para estas variables cualitativas la prueba chi- cuadrado o el test de Fisher según correspondiese.

5. Discusión

El estudio realizado se ha centrado en valorar esencialmente la incidencia de EHGNA y otras comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento, así como su relación con el curso clínico de la EII en un grupo de pacientes que la padecen, seguidos durante una mediana de 4,4 años. Fundamentalmente, durante esta ventana de tiempo, se ha observado un incremento estadísticamente significativo de los valores de algunas medidas antropométricas como el IMC y el índice cintura-cadera, así como de algunos marcadores analíticos como el colesterol total, lo cual se puede relacionar con una tendencia hacia el desarrollo de síndrome metabólico y de EHGNA en esta población de pacientes.

Un detalle que recalcar previamente sobre las características de la muestra es el nivel de consumo de alcohol entre los individuos estudiados. Se ha encontrado que un 88% de los participantes han consumido alcohol durante el seguimiento y que de entre ellos el 15% lo ha consumido regularmente y a diario, aunque los gramos diarios de alcohol no han excedido el dintel para considerarlo consumo alcohólico de riesgo en ninguno de los casos. Aun así, es conocido que el alcohol puede favorecer tanto el deterioro hepático como la progresión de la EII(66). Los estudios realizados sobre el tema han encontrado que el consumo de alcohol se asocia generalmente con un aumento en la actividad inflamatoria en pacientes con EII, al alterar la microbiota intestinal, aumentar la permeabilidad intestinal y promover la activación inmunitaria(66). No obstante, también se ha observado que algunos tipos de alcohol, como el vino tinto, en cantidades moderadas podrían tener efectos antiinflamatorios, si bien es algo a interpretar con cautela(67).

En relación con las medidas antropométricas, se ha observado un aumento estadísticamente significativo del IMC ($25,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ versus $27,2 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$) y del índice cintura-cadera ($9,1 (7,2-34,1) \text{ mm}$ versus $9,2 (7,4-12,1) \text{ mm}$) al realizar el análisis. No es inesperado, ya que como se ha explicado previamente, el sobrepeso y la obesidad son actualmente los problemas nutricionales más comunes en personas con EII en los países desarrollados (se calcula que entre el 15 y el 40% de las personas con EII son obesas y entre el 20 y el 40% tienen sobrepeso según varias investigaciones), volviéndose la desnutrición un problema cada vez menos frecuente. Ello se debe en parte, como se ha mencionado, a los avances en el tratamiento y el control clínico de la EII, que han permitido un aumento de la supervivencia de estos pacientes, así como cambios en el estilo de vida hacia unos hábitos menos saludables(57,58).

Varios estudios, como el de *Vrdoljak et al*, muestran que los pacientes con EII presentan una baja adherencia a la dieta mediterránea a pesar de los efectos beneficiosos que presenta(68). También existen estudios que muestran una mayor tendencia hacia la vida sedentaria en individuos con EII, sobre todo en los que el control de la actividad de la enfermedad no es óptimo(69). En el presente estudio, se han usado el cuestionario PREDIMED, para valorar la adherencia a la dieta mediterránea; y el Godin score, para valorar el nivel de actividad física, viéndose también que un porcentaje importante de los participantes analizados no seguía una dieta mediterránea (38%) y no eran activos físicamente (60%). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que requirió intensificación o cambios de tratamiento durante el periodo de seguimiento y el grupo que no los requirió en ningún momento, tanto para el IMC como para el índice de cintura-cadera al inicio y al final de este periodo de tiempo. Sin embargo, en ambos casos se ha visto una mayor tendencia al alza a lo largo del seguimiento en el grupo que ha requerido escalada en el tratamiento.

Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas para la adherencia a la dieta mediterránea, según el cuestionario PREDIMED; y el nivel de actividad física, según el Godin score; si bien en el grupo que ha necesitado escalada en el tratamiento el porcentaje de participantes no activos es numéricamente mayor (57% en el grupo estable versus 74% en el grupo con cambios en el tratamiento), relacionándose también con la mayor tendencia al incremento del IMC en este grupo. En base a esto, habría que valorar si la menor actividad física es causa de un peor curso de la EII o si por el contrario es consecuencia del mismo. En ese sentido, son numerosos los estudios que corroboran que el sobrepeso/obesidad, junto con las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares refinados; y el estilo de vida sedentario se asocian a un peor curso de la EII, con mayor número de complicaciones, peor respuesta terapéutica y peor calidad de vida(57,58,70). De la misma forma, cabe tener en cuenta que también son factores que se asocian a un riesgo significativamente mayor de EHGNA y fibrosis hepática(41). Por todo ello, es esencial que se proporcione una adecuada educación dietética a los pacientes con EII y se fomente la actividad física en los mismos desde el diagnóstico de la enfermedad.

Cabe destacar que el bajo tamaño muestral disponible en el momento actual para el análisis de este trabajo ha podido influir en el hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, siendo probable que se encontraran si se aumentara el número de participantes, especialmente en aquellas variables cuyos p-valores se encuentran próximos a la significación estadística. Esto es aplicable también para el resto de variables valoradas en este estudio.

En cuanto al metabolismo de la glucosa, se ha encontrado fundamentalmente la existencia de un mayor número de nuevos diagnósticos de DMII en el grupo que ha requerido intensificación o cambios en el tratamiento (6,4% versus 11%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Varios estudios hasta la fecha han mostrado la existencia de niveles significativamente más altos de resistencia a la insulina en pacientes con EII, así como mayor riesgo de desarrollar DM II. Tal fenómeno se ha atribuido al estado de inflamación sistémica asociado a la EII, capaz de provocar una alteración en la homeostasis de la glucosa y en la función de las células beta pancreáticas(71,72). De la misma forma, la EHGNA también se asocia a la resistencia a la insulina y la DM II, siendo la primera uno de sus mecanismos fisiopatológicos como se ha explicado previamente(35). En un metaanálisis reciente, se ha corroborado que la DM II presenta también una influencia negativa en el curso de la EII, asociándose a un mayor riesgo de hospitalización y sepsis, así como a una peor calidad de vida y a unos mayores costes de atención médica. Sin embargo, en este metaanálisis no se ha encontrado que los pacientes con DM II presenten mayores complicaciones relacionadas con la EII o mortalidad(73).

A nivel del perfil lipídico, se ha observado entre los participantes del estudio un aumento estadísticamente significativo de los niveles de colesterol total ($189,7 \pm 35,0$ mg/dl versus $198,2 \pm 37,6$ mg/dl) a lo largo del seguimiento (presentando relación con el aumento del IMC durante este periodo mencionado previamente), aunque no ha sido así en el caso de los triglicéridos y el colesterol LDL, como tampoco se han encontrado niveles significativamente más bajos de colesterol HDL tras este tiempo. No obstante, durante este periodo un 6,4% de los individuos estudiados ha sido diagnosticado por primera vez de hipercolesterolemia y un 15% han requerido una escalada en el tratamiento durante el seguimiento, así como un 19% han sido diagnosticados también por primera vez de niveles bajos de colesterol HDL. Una posible causa que explique estos resultados podría ser la vigilancia más estrecha que se hace a los pacientes con EII, la cual permite detectar estas comorbilidades asintomáticas con mayor frecuencia que en la población general y aplicarles un tratamiento de forma más precoz, estando estos pacientes mejor controlados. De hecho, en este estudio, se ha encontrado que casi la totalidad de los participantes con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia estaban recibiendo tratamiento para ellas.

Consecuentemente, es posible deducir la existencia de una tendencia a la dislipemia en pacientes con EII, aunque también que suelen estar controlados de forma más óptima. Las investigaciones sobre este tema han demostrado la existencia de un mayor riesgo de dislipemia en individuos con EII, asociado al estado de inflamación crónica o los tratamientos utilizados(54).

La tendencia a la dislipemia en estos individuos se asocia también a un mayor riesgo de desarrollar EHGNA, siendo un nexo común entre ambas enfermedades(41).

Para profundizar más, otros estudios realizados sobre la asociación entre la dislipemia y la EII concluyen que los niveles de colesterol total y de colesterol LDL son menores en pacientes con EII en comparación con población sana, si bien los valores de colesterol HDL también son significativamente menores y existe una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia. No existe consenso, por el contrario, sobre si la dislipemia de forma independiente influye en el curso o la gravedad de la EII(74,75). En el presente estudio, tampoco se han visto diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con un curso más estable de la EII y el grupo que ha requerido cambios o intensificación en el tratamiento, si bien el porcentaje de nuevos diagnósticos de hipercolesterolemia (4,2% versus 16%), hipertrigliceridemia (2,1% versus 5,3%) y HDL bajo (15% versus 32%) ha sido mayor en el grupo que ha requerido escalada en el tratamiento. No obstante, los valores de colesterol total encontrados en el grupo que ha necesitado escalada de tratamiento han sido menores (pero con $p > 0,05$), si bien podría deberse a que se trata de pacientes con un control más estrecho. Por eso, se han de realizar más estudios para valorar correctamente el perfil y la influencia de las alteraciones en el metabolismo lipídico en individuos con EII.

Referente a otras comorbilidades como la insuficiencia renal crónica en grado 3 o más, la HTA, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades cerebrovasculares; la HTA es la que ha presentado una mayor frecuencia en nuestra muestra al final del seguimiento, afectando al 25% de los individuos estudiados (desarrollándola casi la mitad de estos durante el tiempo de seguimiento). En cuanto al resto, en este estudio la incidencia encontrada ha sido baja, posiblemente de nuevo por el bajo número de participantes de este y por el corto tiempo de seguimiento (4,4 años de mediana) con respecto al necesario para valorar adecuadamente algunas de estas variables. Además, para ninguna de ellas se han encontrado diferencias con significación estadística entre el inicio y el final del periodo de seguimiento.

Como contraste, en otros estudios realizados se ha comprobado la existencia de un mayor riesgo de HTA, así como insuficiencia renal (tanto de lesión renal aguda como de enfermedad renal crónica), enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en pacientes con EII(54,76). Es especialmente en los casos con actividad inflamatoria más persistente donde el riesgo de eventos isquémicos cardiovasculares y de accidentes cerebrovasculares es mayor, actuando como un factor de riesgo independiente(77). La mayor incidencia de factores de riesgo metabólico y algunos tratamientos utilizados en los pacientes con EII también influyen en el

mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en estos individuos, asociadas también con la EHGNA(41,75).

Por el contrario, no existen demasiados estudios que valoren la influencia de estas comorbilidades de forma independiente en el curso de la EII y en el análisis realizado en este trabajo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque en el caso de la HTA se ha encontrado una incidencia más alta de nuevos diagnósticos en el grupo que ha necesitado escalada en el tratamiento (8,5% versus 16%). Se trata, por tanto, de un campo a valorar para próximos estudios.

En cuanto a los marcadores analíticos de inflamación, se han visto niveles más altos de PCR (2,1 (0,2-16,2) mg/L versus 4,6 (0,2-33,8) mg/L) y, sobre todo, de calprotectina (77 (24-4313) µg/g versus 243 (24-1427) µg/g) en el grupo que ha necesitado escalada en el tratamiento, lo cual es congruente por la mayor actividad inflamatoria en estos pacientes. Por eso, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, es posible deducir que la valoración de ambos marcadores de forma conjunta es un correcto indicador para distinguir entre pacientes con EII con una mejor o peor evolución.

Relativo a la presencia de EHGNA y fibrosis hepática significativa, se ha encontrado que un 49% de los participantes del estudio presentaban EHGNA al final del seguimiento, lo cual representa casi la mitad de la muestra; y un 6,1% fibrosis significativa. No obstante, son porcentajes similares a los encontrados al inicio del seguimiento, permaneciendo la mayoría de las pacientes estables, con escasas regresiones y progresiones. Además, no se han encontrado diferencias numéricas ni estadísticamente significativas entre el grupo que ha requerido escalada en el tratamiento y el grupo que no. A partir de estos datos, es posible reafirmar la existencia de una alta prevalencia de EHGNA en pacientes con EII, similar a la que se encontró en la muestra de la que se extrajo el grupo de pacientes analizados en este trabajo antes de iniciar el seguimiento, la cual era de un 45%, mayor a la que se estima en la población general a nivel mundial que es de un 30%(27,60).

Una de las razones de encontrar una mayor frecuencia es el mayor riesgo de alteraciones metabólicas en estos pacientes junto a los propios mecanismos fisiopatológicos compartidos entre la EII y la EHGNA. Además, también se ha demostrado que la EII es un factor de riesgo independiente para la EHGNA(53). Por eso, es esencial vigilar en los pacientes con EII la aparición de esta complicación, aún en ausencia de factores de riesgo metabólico, no solo porque aumenta el riesgo cardiovascular en estos individuos, sino también porque se ha demostrado que influye negativamente en el curso de la EII (a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en el presente estudio), aumentando el riesgo de complicaciones y de

hospitalización, así como los costes de la atención médica, si bien no se ha visto que aumente la mortalidad por EII(49,53).

Finalmente, una vez valorados los factores de riesgo metabólico por separado y su asociación con la EII, cabe recalcar algunos aspectos del curso de la EII en los individuos de la muestra analizada. Casi la mitad de los pacientes estudiados ha presentado al menos un brote durante el seguimiento, aunque la mayoría han sido leves y prácticamente todos los participantes del estudio se encontraban en fase de remisión clínica en la última visita. Si esto se junta con la baja tasa de ingresos hospitalarios, el bajo uso de corticoides sistémicos y el bajo requerimiento de cirugía durante el seguimiento, todo apunta a un control clínico óptimo en esta muestra, aunque es importante recordar que el 29% ha requerido de cambios o intensificación del tratamiento durante este periodo. A pesar de que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para ningún factor de riesgo metabólico entre ambos grupos (con y sin cambios en el tratamiento), sí que los porcentajes de nuevos diagnósticos de algunos factores han sido mayores en el grupo con escalada del tratamiento y son múltiples los estudios, mencionados previamente, que demuestran su influencia negativa en el curso de la EII y la respuesta al tratamiento, especialmente cuando se asocian a EHGNA. Además, el hecho de que la mayoría de integrantes de esta muestra estuvieran diagnosticados y recibieran tratamiento para tales condiciones podría haber influido positivamente en un menor requerimiento de intensificaciones o cambios de tratamiento durante el seguimiento.

En resumen, recopilando todos los resultados y contrastándolos con los estudios previos realizados, la información extraída de este estudio refuerza la necesidad de realizar una evaluación sistemática de factores de riesgo metabólico, incluyendo el riesgo de EHGNA, en pacientes con EII, incluso en fases de remisión clínica. De tal forma, sería posible una detección más precoz y una intervención más efectiva de estos pacientes. No obstante, este trabajo es solo de un análisis preliminar y es necesario seguir aumentando la muestra del estudio y prolongar el seguimiento con el fin de confirmar todas las asociaciones mencionadas y establecer recomendaciones aplicables en la práctica clínica.

Limitaciones y fortalezas

Durante la realización de este estudio se han encontrado una serie de limitaciones. Entre ellas, cabe destacar el bajo tamaño muestral, dado que se trata de un análisis preliminar y se debe seguir aumentando el tamaño de la muestra para futuros análisis. También se ha de mencionar que el tiempo de seguimiento no es suficientemente largo para la valoración de algunas variables como la aparición de eventos cardio/cerebrovasculares. Además, durante el

seguimiento se ha producido el fallecimiento de dos individuos de la muestra, de forma que no se ha podido recopilar toda la información de ellos. Y, asimismo, se ha de nombrar la posible variabilidad en las diferentes mediciones realizadas a través de la elastografía de transición según el paciente y el operador.

No obstante, también es necesario recalcar las fortalezas de este estudio. Una de ellas es la ausencia de datos previos sobre seguimiento prospectivo de pacientes con EII para la valoración del riesgo de comorbilidades metabólicas. Además, para valorar la presencia de EHGNA y fibrosis hepática significativa se ha utilizado la elastografía transitoria en lugar de la ecografía hepática, siendo un método validado, con una buena correlación con la histología y que valora una cantidad de parénquima hepático mayor como se ha explicado previamente.

6. Conclusiones

- La incidencia de EHGNA y fibrosis hepática significativa fue del 9% y 3% durante una mediana de 4,4 años de seguimiento, sin embargo, la proporción de pacientes diagnosticados de EHGNA fue similar tanto al inicio como al final del periodo de seguimiento (49%). La incidencia de HTA, DM II e hipercolesterolemia fue del 10%, 7,4% y 7,4%, respectivamente. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar una evaluación sistemática de estas comorbilidades metabólicas para poder ser detectadas y controladas precozmente en los pacientes con EII.
- A lo largo del seguimiento se ha evidenciado una tendencia hacia el empeoramiento del estilo de vida en pacientes con EII, con baja adherencia a la dieta mediterránea y un alto porcentaje de sedentarismo. Estos cambios se correlacionan con la aparición de alteraciones metabólicas como dislipemia, aumento del IMC y del perímetro abdominal, lo que pone de manifiesto la importancia de intervenciones nutricionales y de actividad física desde fases tempranas del seguimiento.
- Aunque no se han hallado diferencias estadísticamente significativas al comparar la incidencia de comorbilidades metabólicas en función del curso clínico de la EII, la incidencia de HTA, DM II y dislipemia ha sido numéricamente superior en el grupo de pacientes que ha requerido escalada de tratamiento. Estos hallazgos sugieren que un curso desfavorable de la EII podría asociarse al desarrollo de comorbilidades metabólicas, por lo que es esencial integrar el correcto control de estas comorbilidades dentro del manejo global de la EII para no solo optimizar la respuesta terapéutica de la EII sino reducir a su vez las complicaciones metabólicas.

7. Bibliografía

1. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(10):1113–20.
2. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis*. 2024;18(2):3–15.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–78.
4. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66.
5. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):304–12.
6. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–65.
7. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979–86.
8. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:551.
9. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-659.e4.
10. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
11. Alkhatry M, Al-Rifai A, Annese V, Georgopoulos F, Jazzar AN, Khassouan AM, et al. First United Arab Emirates consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases: A 2020 Delphi consensus. *World J Gastroenterol*. 2020;26(43):6710–69.

12. Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, Nguyen NH, Siddique SM, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2023;165(6):1367–99.
13. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014–20.
14. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2022;71(12):2587–97.
15. Otte ML, Lama Tamang R, Papapanagiotou J, Ahmad R, Dhawan P, Singh AB. Mucosal healing and inflammatory bowel disease: Therapeutic implications and new targets. *World J Gastroenterol*. 2023;29(7):1157–72.
16. Sokic-Milutinovic A, Milosavljevic T. Inflammatory Bowel Disease: From Conventional Immunosuppression to Biologic Therapy. *Dig Dis*. 2024;42(4):325–35.
17. Nadpara N, Reichenbach ZW, Ehrlich AC, FriedenberG F. Current Status of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease: The Wealth of Medications. *Dig Dis Sci*. 2020;65(10):2769–79.
18. Balderramo D. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6743–51.
19. Fudman DI, McConnell RA, Ha C, Singh S. Modern Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: Practical Considerations and Positioning. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(3):454-468.
20. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, et al. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6966.
21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592–609.
22. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international

- expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9.
23. Lim GEH, Tang A, Ng CH, Chin YH, Lim WH, Tan DJH, et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(3):619-629.e7.
 24. Chen L. From metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Controversy and consensus. *World J Hepatol.* 2023; 15(12):1253–7.
 25. Song R, Li Z, Zhang Y, Tan J, Chen Z. Comparison of NAFLD, MAFLD and MASLD characteristics and mortality outcomes in United States adults. *Liver Int.* 2024;44(4):1051–60.
 26. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet.* 2024;404(10464):1761–78.
 27. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–47.
 28. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20–30.
 29. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999-2010.e8.
 30. Tang A, Ng CH, Phang PH, Chan KE, Chin YH, Fu CE, et al. Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD - A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(7):1750-1760.e12.
 31. Huang S, Bao Y, Zhang N, Niu R, Tian L. Long-term outcomes in lean and non-lean NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2024;85(1):134–41.
 32. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739–52.

33. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of. *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–62.
34. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1559–69.
35. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sci.* 2021;271:119220.
36. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537–64.
37. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation.* 2019;103(1):1–13.
38. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021;50:101-22.
39. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis.* 2021;41(3):225–34.
40. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51(2):679–89.
41. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):1003-100.
42. Geethakumari P, Kampa P, Parchuri R, Bhandari R, Alnasser AR, Akram A, et al. Accuracy of Ultrasonography vs. Elastography in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(10):29967.

43. Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):207–20.
44. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053–62.
45. Lazarus J, Calleja J, Crespo J, Romero M, Agustín S, Berenguer M, et al. EHGNA. Enfermedad de hígado graso no alcohólico: un estudio integral. Asociación Española para el Estudio del Hígado Fundación Gaspar Casal. 2022. 1–200.
46. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717–30.
47. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2023;165(4):1080–8.
48. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021;75(4):770–85.
49. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(6):168–85.
50. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835.
51. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263931.
52. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1657–69.
53. Rodríguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease

- Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):406-414.e7.
54. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):894–907.
 55. Navarro P, Gutiérrez-Ramírez L, Tejera-Muñoz A, Arias Á, Lucendo AJ. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(21).
 56. Martínez-Domínguez SJ. Aspectos diferenciales de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [tesis]. 2024.
 57. Kaazan P, Seow W, Yong S, Heilbronn LK, Segal JP. The Impact of Obesity on Inflammatory Bowel Disease. *Biomedicines*. 2023;11(12).
 58. Kim JH, Oh CM, Yoo JH. Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2023;29(12):1779–94.
 59. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, et al. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13).
 60. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, Refaie E, Callau P, et al. Crohn's disease is an independent risk factor for liver fibrosis in patients with inflammatory bowel disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med*. 2024;120:99–106.
 61. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego-Llera B, Callau P, Mendi C, et al. Inflammatory Bowel Disease Is an Independent Risk Factor for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(8):1274–83.
 62. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70.

63. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.
64. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). *Guía de práctica clínica. Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018;41(5):328–49.
65. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006–19.
66. White BA, Ramos GP, Kane S. The Impact of Alcohol in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(3):466–73.
67. Swanson GR, Tieu V, Shaikh M, Forsyth C, Keshavarzian A. Is moderate red wine consumption safe in inactive inflammatory bowel disease? *Digestion*. 2011;84(3):238–44.
68. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Tadin Hadjina I, Rušić D, Bukić J, et al. Mediterranean Diet Adherence and Dietary Attitudes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3429
69. Zhou Y, Liu H, Xu L, Zhang X, Xu F. Physical activity pattern and its influencing factors among patients with inflammatory bowel disease in East China. *BMJ Open*. 2024 ;14(12):e088445.
70. García-Mateo S, Martínez-Domínguez SJ, Gargallo-Puyuelo CJ, Arroyo Villarino MT, Laredo De La Torre V, Gallego B, et al. Lifestyle Can Exert a Significant Impact on the Development of Metabolic Complications and Quality Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(18):3983.
71. Jess T, Jensen BW, Andersson M, Villumsen M, Allin KH. Inflammatory Bowel Diseases Increase Risk of Type 2 Diabetes in a Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020;18(4):881-888.e1.
72. Doğan AN, Kahraman R, Akar T. Evaluation of insulin resistance and beta cell activity in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 ;26(11):3989–94.
73. Fuschillo G, Celentano V, Rottoli M, Sciaudone G, Gravina AG, Pellegrino R, et al. Influence

of diabetes mellitus on inflammatory bowel disease course and treatment outcomes. A systematic review with meta-analysis. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2023;55(5):580–6.

74. Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Hashash JG, Barrie A, Swoger J, et al. Association Between Long-Term Lipid Profiles and Disease Severity in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(3):865–71.
75. Chen H, Li W, Hu J, Xu F, Lu Y, Zhu L, et al. Association of serum lipids with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:e1198988.
76. Yang Y, Ludvigsson JF, Olén O, Sjölander A, Carrero JJ. Absolute and Relative Risks of Kidney and Urological Complications in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):138–46.
77. Le Gall G, Kirchgesner J, Bejaoui M, Landman C, Nion-Larmurier I, Bourrier A, et al. Clinical activity is an independent risk factor of ischemic heart and cerebrovascular arterial disease in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201991.

ANEXO I: Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación

1229



ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: Pablo Bueno Pinilla, con DNI 26059650Y, domiciliado en C/Mª Auxiliadora, 21, Zaragoza, dependiente de la Institución Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, con título de proyecto Enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Seguimiento prospectivo, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 17 de Octubre de 2024

Firma de la Dirección:

~~EL DIRECTOR DEL HOSPITAL~~

Fdo.:

Fdo.: Diego Rodríguez Menes



Firma del Solicitante:

Fdo.: Pablo Bueno Pinilla

ANEXO II: Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón
Informe sobre Trabajos académicos
TA24/20

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Título: Enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Seguimiento prospectivo.

Estudiante: Pablo Bueno Pinilla

Tutores: Samuel Jesús Martínez Domínguez, Fernando Gomollón García

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación:

Título: Enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Seguimiento prospectivo y caracterización etiopatogénica y experimental

Que ha sido previamente evaluado por el CEICA (PI23/589)

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B
Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2024.11.05
13:26:48 +01'00'
María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)