



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Más allá del intestino: Detección precoz de riesgo metabólico y hepático en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Beyond the gut: Early detection of metabolic and hepatic risk in patients with inflammatory bowel disease.

Alumna:

Marta Fernández Arquillué

Directores:

Samuel Jesús Martínez Domínguez
Fernando Gomollón García

Curso 2024-2025

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal	6
1.1.1. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	6
1.2. Importancia de la comorbilidad	7
1.3. MASLD: definición y contexto clínico	8
1.3.1. Epidemiología y evolución de la MASLD	8
1.3.2. MASLD y contexto metabólico	9
1.3.3. Diagnóstico de MASLD y fibrosis hepática.....	10
1.4. EII y MASLD	11
1.4.1. Introducción: una conexión emergente y relevante.....	11
1.4.2. Prevalencia de MASLD en pacientes con EII	12
1.4.3. Factores de riesgo e implicaciones clínicas de esta asociación	13
1.4.4. Mecanismos fisiopatológicos compartidos entre EII y MASLD	14
1.4.5. Cierre.....	17
2. HIPÓTESIS.....	18
3. OBJETIVOS	18
4. METODOLOGÍA	19
4.1. Diseño del estudio	19
4.2. Variables del estudio y definiciones	19
4.3. Requisitos éticos y legales.....	22
4.4. Plan de gestión de datos.....	23
4.5. Etapas de desarrollo y cronograma	23
4.6. Análisis estadístico	23
5. RESULTADOS.....	24
5.1. Características demográficas y de la EII de la muestra	24
5.2. Evolución de las características antropométricas y analíticas durante el periodo de seguimiento	26
5.3. Evolución de las comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento.....	27
5.4. Curso de la EII durante el periodo de seguimiento	28
5.5. Evolución de las comorbilidades metabólicas según la evolución de la EII.....	29
5.6. Evolución de las variables antropométricas y analíticas según la evolución de la EII	31
5.7. Características de la MASLD y la fibrosis de la muestra.....	34
5.8. Evolución de la MASLD y la fibrosis según la evolución de la EII	35
6. DISCUSIÓN	37
6.1. Resultados principales.....	37
6.2. Comparación con la literatura previa.....	37
6.3. Valor clínico y aplicabilidad	41
6.4. Limitaciones y fortalezas	42
6.5. Epílogo	44
7. CONCLUSIONES.....	45
8. BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXO I: Compromiso de confidencialidad	53
ANEXO II: Dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón	54
ANEXO III: Cuestionario PREDIMED	55
ANEXO IV: Cuestionario Godin	56
ANEXO V: Cuestionario IBDQ-9.....	57

ABREVIATURAS

5-ASA: Ácido 5-aminosalicílico
AST: Aspartato aminotransferasa
ALT: Alanina aminotransferase
Anti-TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral
Bi: Bilirrubina
CAP: parámetro de atenuación controlada
CI: Colitis indeterminada
CLP: Calprotectina
CU: Colitis ulcerosa
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
EC: Enfermedad de Crohn
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
ET: Elastografía de transición
FA: Fosfatasa alcalina
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
GGT: Gamma-glutamyl transferas
Godin: Cuestionario Godin de actividad física en el tiempo libre
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
IBDQ-9: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-9 sobre calidad de vida.
IC: Intervalo de confianza
iJAK: Inhibidores de janus kinasa
IL: Interleucina
IMC: Índice de masa corporal
IRC: Insuficiencia renal crónica
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
OR: Odds ratio
PCR: Proteína C reactiva
PREDIMED: Prevención con dieta Mediterránea
RMN: Resonancia magnética nuclear
TC: Tomografía computerizada

RESUMEN

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que, más allá de su impacto digestivo, se asocia con una creciente carga de comorbilidades metabólicas, entre ellas la enfermedad hepática grasa por disfunción metabólica (MASLD) y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones permitiría avanzar hacia una medicina personalizada en la EII, mejorando la estratificación del riesgo y la intervención precoz.

Hipótesis y objetivos: Los pacientes con una peor evolución clínica de la EII presentan una mayor prevalencia de MASLD y comorbilidades metabólicas. El objetivo del estudio es analizar la evolución hepática y metabólica de pacientes con EII y valorar si la necesidad de cambio de tratamiento o niveles medios elevados de calprotectina fecal pueden actuar como marcadores clínicos predictivos de mayor riesgo.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de una cohorte prospectiva de 154 pacientes con diagnóstico de EII, seguidos desde 2020 hasta 2025, en el Hospital Clínico Lozano Blesa. Se recogieron variables clínicas, analíticas y terapéuticas de la historia clínica electrónica; así como datos sobre presencia de MASLD, fibrosis hepática, medidas antropométricas y cuestionarios de estilo de vida en una visita presencial. Se compararon los resultados entre subgrupos definidos por mala evolución de la EII, según necesidad de cambio de tratamiento o calprotectina media $>250 \mu\text{g/g}$. Se realizaron análisis descriptivos y bivariados.

Resultados: Durante el seguimiento, la prevalencia de MASLD aumentó del 46,8% al 54% y la fibrosis hepática significativa del 11,1 al 13,6%. Se observó una incidencia acumulada relevante de comorbilidades: un 7,8% de hipertensión, un 5,2% de diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica alcanzó el 27,9%. Los pacientes con necesidad de cambio de tratamiento presentaron mayor colesterol total ($p=0,041$), mayor AST, ALT y FA ($p<0,001$), calprotectina más elevada ($p<0,001$) y peor calidad de vida ($p=0,006$). Aquellos con calprotectina media $>250 \mu\text{g/g}$ presentaron significativamente más casos de hipercolesterolemia con necesidad de tratamiento ($p=0,012$), y tendencia a más incidencia de prediabetes e hipertensión.

Conclusión: Los pacientes con EII presentan una elevada carga de comorbilidades metabólicas y hepáticas, especialmente aquellos con inflamación persistente o necesidad de escalada terapéutica. La calprotectina fecal y la necesidad de cambio de tratamiento podrían ser herramientas útiles para identificar subgrupos de mayor riesgo, lo que justifica un enfoque multidisciplinar e individualizado en el seguimiento clínico de la EII. Este estudio contribuye a reforzar el papel de la EII como condición sistémica con implicaciones clínicas más allá del intestino.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo (MASLD), comorbilidades metabólicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease that, beyond its digestive impact, is associated with an increasing burden of metabolic comorbidities, including metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and other cardiovascular risk factors (CVRF). Identifying patients at higher risk of developing these complications would allow progress toward personalized medicine in IBD, improving risk stratification and early intervention.

Hypothesis and aims: Patients with a poor clinical course of IBD have a higher prevalence of MASLD and metabolic comorbidities. The aim of this study is to analyze the hepatic and metabolic outcomes of patients with IBD and assess whether the need for treatment switching or elevated fecal calprotectin levels can act as clinical predictive markers of increased risk.

Materials and methods: An observational study was conducted in a prospective cohort of 154 patients diagnosed with IBD, followed from 2020 to 2025, at Hospital Clínico Lozano Blesa. Clinical, laboratory, and therapeutic variables were collected from the electronic medical record, as well as data on the presence of MASLD, liver fibrosis, anthropometric measurements, and lifestyle questionnaires during an in-person visit. Outcomes were compared between subgroups defined by poor IBD progression, according to the need of changing treatment or mean calprotectin >250 µg/g. Descriptive and bivariate analyses were performed.

Results: During follow-up, the prevalence of MASLD increased from 46.8% to 54%, and significant hepatic fibrosis rose from 11.1% to 13.6%. A relevant cumulative incidence of comorbidities was observed: 7.8% for hypertension, 5.2% for type 2 diabetes mellitus, and chronic kidney disease reached 27.9%. Patients requiring treatment escalation showed higher total cholesterol ($p=0.041$), elevated AST, ALT, and ALP levels ($p<0.001$), increased fecal calprotectin ($p<0.001$), and worse quality of life scores ($p=0.006$). Those with mean calprotectin levels >250 µg/g had significantly more cases of hypercholesterolemia requiring treatment ($p=0.012$), along with a trend toward increased incidence of prediabetes and hypertension.

Conclusion: Patients with IBD have a high burden of metabolic and liver comorbidities, especially those with persistent inflammation or in need of therapeutic escalation. Fecal calprotectin and treatment change could be useful tools to identify higher-risk subgroups, justifying a multidisciplinary and individualized approach to clinical follow-up for IBD. This study contributes to reinforcing the role of IBD as a systemic condition with clinical implications beyond the gut.

Keywords: Inflammatory bowel disease (IBD), metabolically associated fatty liver disease (MASLD), metabolic comorbidities, cardiovascular risk factors (CVRF).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La **enfermedad inflamatoria intestinal (EII)** engloba un conjunto de patologías inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, entre las que se incluyen la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). Estas enfermedades se caracterizan por un curso clínico fluctuante, con períodos alternantes de actividad y remisión, y pueden conducir, a largo plazo, a una destrucción progresiva e irreversible del tracto digestivo (1).

Desde el punto de vista **anatomopatológico**, la EC puede afectar a cualquier segmento del aparato digestivo, presentando un patrón de afectación discontinua y de tipo transmural. En contraste, la CU se limita exclusivamente al colon, con afectación típica continua y confinada a la mucosa (2).

Ambas entidades muestran una **clínica heterogénea**, el síntoma más frecuente es la alteración del ritmo o la consistencia de las deposiciones, así como el dolor abdominal. Otros síntomas habituales incluyen la rectorragia, síntomas rectales, la pérdida de peso o incluso la presencia de masa abdominal (3,4).

Además, las **manifestaciones extraintestinales** —como las cutáneas, articulares u oftalmológicas— así como la enfermedad perianal, representan una parte fundamental del espectro clínico de estas enfermedades (4).

La **importancia clínica y social de la EII** no se limita a su cronicidad o a la morbilidad directa derivada de la inflamación intestinal, sino que también reside en su considerable repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes, la productividad laboral y la carga económica asociada. En concreto, en 2020 se estimó que el **coste sanitario** total atribuible a los pacientes con EII fue de 164 millones de euros en España. En este sentido, el coste medio anual por paciente fue de aproximadamente 4.200 €, cifra que supera en más de 3,4 veces el gasto medio anual de la población sin EII (5).

1.1.1. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La epidemiología de la EII ha experimentado transformaciones significativas en las últimas décadas, reflejando no solo cambios en su distribución geográfica, sino también en su carga asistencial y social.

Kaplan y Ng propusieron un modelo de **evolución epidemiológica global** de la EII compuesto por cuatro fases: emergencia (primeros casos), aceleración, meseta y desaceleración (6,7). Mientras regiones tradicionalmente de alta incidencia como América del Norte y Europa Occidental —con tasas de 20,2 por 100000 para CU y 12,7 por 100000 para EC— están cerca de alcanzar la fase de **meseta**, otras zonas del mundo en desarrollo, como Asia, Sudamérica, África o Europa del Este, están actualmente en fases de **aceleración** (8,9)

En el ámbito nacional, Chaparro et al. estimaron una **incidencia en España de 16 casos por cada 100000 personas-año** para el conjunto de la EII (10). De hecho, se estima que **la prevalencia de la EII podría alcanzar el 1%** de la población en países occidentales para el año 2030 (6,11).

1.2. Importancia de la comorbilidad

En las últimas décadas, el **concepto de comorbilidad** ha adquirido una importancia creciente en el abordaje de enfermedades crónicas, al reconocerse su impacto sobre el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes (12). La presencia de comorbilidades se ha asociado con un **deterioro de la calidad de vida, mayor consumo de recursos sanitarios, aumento de costes asistenciales y mayor riesgo de mortalidad** (13–15). Frente a esta realidad, resalta la importancia de los modelos asistenciales centrados en el paciente, con un enfoque integral y multidisciplinar (16).

Este planteamiento cobra especial **relevancia en la EII**, patología inmunomediada crónica que, lejos de limitarse al aparato digestivo, presenta un componente sistémico, con manifestaciones extraintestinales y diversas comorbilidades. Estudios recientes han identificado entre las comorbilidades más frecuentes la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y anemia ferropénica (17), todas ellas con capacidad para condicionar la evolución clínica, la actividad inflamatoria y la elección terapéutica en pacientes con EII (18).

En un estudio poblacional canadiense, los **pacientes con EII presentaban una media de 1,6 enfermedades crónicas frente a 1,3 en la población general**, diferencia que se amplificaba en mayores de 65 años (2,6 vs 1,8) (17). De forma similar, el estudio IBSSEN documentó un incremento de la prevalencia de comorbilidades del 17% al diagnóstico al 47% tras dos décadas de evolución (1).

Dentro de este contexto, el **riesgo cardiovascular** merece una atención especial. La EII se ha relacionado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso (19–21). Desde mediados de los años noventa, se considera un posible factor de riesgo cardiovascular (FRCV)

independiente (22), con especial énfasis en los eventos cerebrovasculares, cuya incidencia es superior en menores de 50 años (OR 1,26; IC95%: 1,05–1,66) (23–25).

Todo ello refuerza la necesidad de un enfoque clínico global en la EII, que incluya la evaluación y manejo de factores de riesgo cardiometabólicos. En este sentido, la evidencia creciente que vincula la EII con MASLD pone de manifiesto la complejidad sistémica de esta enfermedad y la urgencia de estrategias clínicas que trasciendan el aparato digestivo.

1.3. MASLD: definición y contexto clínico

La enfermedad hepática grasa por disfunción metabólica, conocida como *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)*, se define como la presencia de esteatosis hepática en más del 5% del parénquima, en el contexto de disfunción metabólica. Se trata de una entidad de elevada prevalencia a nivel global — aún en aumento—, cuya importancia clínica radica en su potencial evolución hacia formas progresivas de daño hepático, así como en su estrecha asociación con enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

La MASLD representa una forma de afectación hepática crónica que puede variar desde la esteatosis simple hasta la cirrosis. Aunque la presencia aislada de grasa en el hígado no implica necesariamente mal pronóstico, la progresión hacia inflamación o esteatohepatitis, y especialmente el desarrollo de fibrosis, se asocian claramente con un aumento de la **morbimortalidad** (26,27).

Merece la pena aclarar que esta entidad ha sufrido **cambios en su nomenclatura**, en gran parte debido a la complejidad de su naturaleza. Previamente denominada NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) basándose en la exclusión diagnóstica; en el 2023, las principales sociedades hepatológicas propusieron el término actual de MASLD, que enfatiza la disfunción metabólica como eje central de la enfermedad. Este nuevo marco resulta más inclusivo y coherente con la evidencia actual y datos recientes, como los del estudio europeo LITMUS, que avalan esta transición, mostrando que el 98% de los pacientes previamente diagnosticados de NAFLD cumplen criterios de MASLD (28–30).

1.3.1. Epidemiología y evolución de la MASLD

La MASLD ha emergido en las últimas décadas como una de las principales amenazas de salud pública a nivel mundial. Actualmente, representa la **principal causa de enfermedad hepática crónica**, y se estima que afecta a entre el 25% y el 30% de la población global (31). Se trata de una enfermedad con curso clínico frecuentemente asintomático, infradiagnosticada en sus fases

iniciales, pero con potencial de evolucionar hacia formas graves de daño hepático y complicaciones sistémicas relevantes.

La **prevalencia de MASLD** ha seguido una evolución claramente **ascendente** desde la década de los noventa. En ese momento, se estimaba que la afectación oscilaba en torno al 20% de la población adulta, mientras que en la actualidad se sitúa un 10% por encima. Por otra parte, se estima que entre el 11-17% tienen **fibrosis significativa** (30,32, 33).

Además, la MASLD constituye hoy en día una de las **principales causas de trasplante hepático**; siendo ya la primera causa en Estados Unidos entre mujeres y personas de edad avanzada. Este hecho, que anteriormente era atribuido principalmente a la infección por virus hepatotropos, ha cambiado radicalmente en los últimos años, con un ascenso progresivo de las formas metabólicas como etiología principal del daño hepático terminal (31,33). Esta tendencia se ha visto igualmente reflejada en cuanto al **hepatocarcinoma**; donde un estudio publicado en 2023, identificó la MASLD como el factor de riesgo más frecuente en cinco de los seis países latinoamericanos evaluados (34), con tendencias similares en países europeos (35).

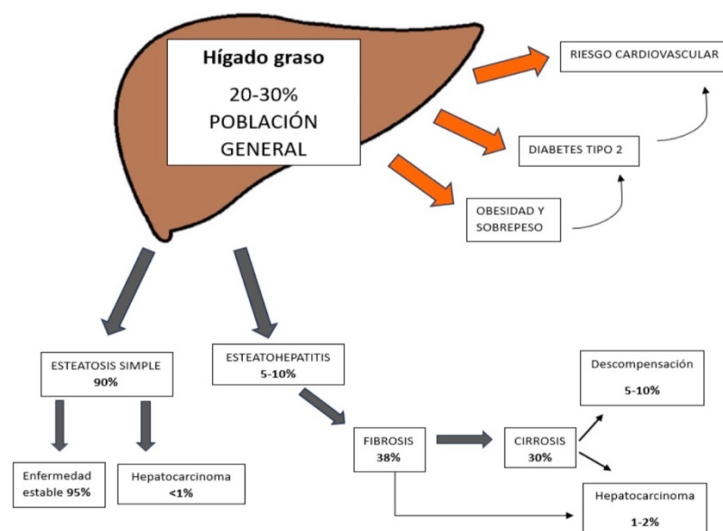


Figura 1. Historia natural de la MASLD. El riesgo de descompensación y de desarrollo de hepatocarcinoma se estima en 10 años del desarrollo de cirrosis hepática (36).

1.3.2. MASLD y contexto metabólico

La expansión de la MASLD es inseparable del aumento global de las enfermedades metabólicas. Existe una **relación bidireccional y sinérgico** entre MASLD, obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DM2). Así se refleja en en pacientes con DM2, donde la prevalencia de MASLD supera el 55% (37); y en individuos con obesidad, donde oscila entre el 58% y el 74% (68).

Inversamente, entre pacientes con MASLD, se ha descrito una prevalencia de diabetes del 23%, hipertensión del 39% y obesidad del 51% (28,38).

Más allá de su impacto hepático, la MASLD se reconoce como un **factor de riesgo cardiovascular independiente**, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes (39,40). Actuando así el hígado como un “órgano centinela” del estado metabólico general.

Esta interrelación es **especialmente relevante en la EII**, donde factores comórbidos como obesidad, síndrome metabólico y MASLD pueden contribuir de forma decisiva al incremento del riesgo cardiovascular (19,40–42). Por tanto, es esencial adoptar un enfoque integral en el manejo de la EII, considerando no solo la actividad inflamatoria intestinal, sino también los factores de riesgo cardiometabólicos que condicionan la evolución y pronóstico global del paciente.

1.3.3. Diagnóstico de MASLD y fibrosis hepática

El diagnóstico de la MASLD y de la fibrosis hepática supone un reto clínico, especialmente en estadios iniciales, dada su alta prevalencia, curso silente y potencial reversibilidad.

La **biopsia hepática** sigue considerándose el “gold standard” para ambas entidades, aunque su carácter invasivo limita su uso a casos seleccionados (60,61).

Entre las técnicas de imagen, la **ecografía abdominal** es la herramienta más utilizada para el cribado de esteatosis, con buena sensibilidad para enfermedad moderada-grave(38,62–65). La **tomografía computarizada (TC)** no se emplea rutinariamente debido a su coste y exposición a radiación (65), mientras que la **resonancia magnética (RM)**, mediante técnicas como *proton density fat fraction*, constituye el “gold standard” no invasivo, aunque limitada a entornos especializados (66,67).

La **elastografía de transición (ET)** permite estimar de forma no invasiva la cantidad de grasa y fibrosis hepática.

La **ET con parámetro de atenuación controlada (CAP)** ha mostrado una buena correlación con la gravedad de la esteatosis hepática. Un metaanálisis de 2017 identificó un punto de corte óptimo para el diagnóstico de esteatosis en **248 dB/m**, con áreas bajo la curva (AUC) de 0,82 para cualquier grado de esteatosis y de 0,86 para esteatosis superior al 22%. Según los valores de CAP, la esteatosis puede clasificarse en cuatro grados: S0: <248 dB/m; S1: 248–279 dB/m; S2: 280–299 dB/m y S3: ≥300 dB/m (38,68). Cabe destacar que su precisión puede verse influida

por factores como la etiología de la enfermedad hepática, la presencia de diabetes o la obesidad, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar sus resultados (68).

En la evaluación de la fibrosis, la **ET controlada por vibraciones (kPa)** también se ha consolidado como la técnica de referencia no invasiva, con valores de corte validados para los diferentes grados de fibrosis; F0–F1: <8,2 kPa; **F2: 8,2–9,6 kPa**; F3: 9,7–13,5 kPa y F4: ≥13,6 kPa; mostrando áreas bajo la curva de entre 0,77 a 0,89 según el mismo (69). No obstante, su interpretación también puede verse condicionada por factores técnicos y clínicos (70).

Complementariamente, **índices serológicos** como el Fatty Liver Index (FLI), el Hepatic Steatosis Index (HSI), el FIB-4, el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el APRI aportan información adicional, aunque su precisión es limitada y suelen requerir confirmación con técnicas de imagen (62,70).

En conjunto, la combinación de métodos serológicos e imagen constituye la estrategia más coste-efectiva y accesible en la práctica clínica para la detección precoz de MASLD y fibrosis (62).

1.4. EII y MASLD

1.4.1. Introducción: una conexión emergente y relevante

La EII y la MASLD han sido consideradas tradicionalmente como entidades clínicas independientes. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un creciente interés en explorar su **posible relación**, no solo por su coexistencia clínica, sino por la convergencia de factores fisiopatológicos, metabólicos, inmunológicos y ambientales que parecen entrelazarlas de manera significativa.

La EII, se ha relacionado clásicamente con complicaciones hepáticas como la colangitis esclerosante primaria. No obstante, cada vez son más los estudios que apuntan a un **incremento de comorbilidades metabólicas en estos pacientes**, entre ellas la obesidad, el síndrome metabólico, el riesgo cardiovascular y, de forma especialmente destacada, la **MASLD**. Como ya se ha mencionado, esta enfermedad, está aumentando de forma alarmante en la población general, pero esto parece **aún más destacable en personas con EII**, lo cual ha generado una línea de investigación creciente que intenta comprender la magnitud real de esta asociación y los mecanismos que la sustentan (35,44,45).

Pese a la aparición de estudios relevantes en las dos últimas décadas, la **evidencia sigue siendo heterogénea** y en muchos casos limitada por el tamaño muestral o el diseño metodológico lo que impide establecer conclusiones definitivas. La variabilidad en las cifras de prevalencia, así como

las discrepancias en cuanto a los factores de riesgo implicados, refuerzan la necesidad de seguir investigando esta posible conexión, tanto desde un punto de vista clínico como fisiopatológico.

En este contexto, el presente trabajo pretende aportar evidencia sobre esta relación en una cohorte bien caracterizada de pacientes con EII, explorando no solo la presencia de MASLD, sino también su gravedad y los factores que pueden influir en su aparición y evolución.

1.4.2. Prevalencia de MASLD en pacientes con EII

La relación entre la EII y la MASLD ha sido observada desde hace más de un siglo, cuando se reportó el caso de un paciente con CU y esteatosis hepática, lo que sentó el precedente de una posible conexión entre ambas enfermedades. Durante décadas, esta relación **fue considerada anecdótica**, pero en los últimos años ha emergido como un foco de interés clínico y científico, impulsado por el incremento de comorbilidades metabólicas —como obesidad, diabetes y riesgo cardiovascular— en pacientes con EII. En este contexto, la MASLD se presenta como un reflejo de esta carga metabólica creciente (71–74).

Diversos estudios han estimado la prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con EII, aunque los resultados han sido dispares. En **estudios clásicos** realizados entre los años 80 y los 2000, las **cifras** eran relativamente **bajas**: un 11% en pacientes con EC (75), un 4% en CU (76), o un 8,9% y 14% en EC y CU respectivamente (77). Sin embargo, esta tendencia ha cambiado con el tiempo.

Una revisión sistemática de 2021 que evaluó 27 estudios calculó una **prevalencia media del 32%** de enfermedad hepática grasa en pacientes con EII (IC95%: 24–40%), significativamente superior a la de la población general (25,2%, $p < 0,001$) (78).

Un análisis más reciente confirmó esta tendencia: la prevalencia de **MASLD en pacientes con EII fue del 42%, frente al 32,8% en la población general** emparejada por sexo, edad, IMC y presencia de diabetes. Además, el diagnóstico de EII se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar MASLD (OR ajustado: 1,99; $p < 0,001$) y fibrosis hepática (OR ajustado: 5,55; $p < 0,001$) (28).

En conjunto, se estima que la esteatosis hepática representa aproximadamente el **40,8% de las alteraciones hepáticas** detectadas en pacientes con EII (71,78).

- *Prevalencia de la fibrosis hepática*

A pesar de que la fibrosis es el principal factor pronóstico de MASLD, **su evaluación ha sido escasa** en muchos de los estudios centrados en pacientes con EII, especialmente en los más

antiguos. Con la llegada de técnicas no invasivas como la ET o los scores serológicos, algunos trabajos recientes han comenzado a abordar este aspecto, aunque persiste una gran variabilidad en cuanto a los métodos, puntos de corte y formas de reporte (28,61,79–81).

En los estudios que han valorado la fibrosis, algunos han hallado **relación con factores** como la duración de la EII, la actividad inflamatoria, el subtipo EC o el uso de inmunosupresores, mientras que otros no han identificado ningún factor relacionado más allá de los propios del síndrome metabólico (28,61,79–89).

1.4.3. Factores de riesgo e implicaciones clínicas de esta asociación

Distintos estudios han tratado de identificar los factores asociados al desarrollo de MASLD en esta población, aunque los resultados no siempre han sido consistentes. Se han identificado factores **metabólicos clásicos** como el IMC, la presencia de DM, y la edad avanzada, pero también **factores específicos de la EII**, como: la duración de la enfermedad, la actividad inflamatoria persistente, el subtipo de EII (CU vs EC), la presencia de complicaciones, el tratamiento inmunosupresor o biológico y las resecciones intestinales previas (31,71,78,83–85,90,91). Por ejemplo, se ha descrito que una EII complicada se asocia con un riesgo 1,7 veces mayor de desarrollar MASLD y el IMC con un riesgo 1,3 veces superior (28).

No obstante, otros estudios no han encontrado asociación significativa con estas variables o han atribuido el riesgo únicamente a los factores metabólicos, sin encontrar correlación con las características propias de la EII (86–88). Esta falta de uniformidad puede explicarse por la **heterogeneidad** en los diseños, las técnicas diagnósticas utilizadas y los puntos de corte empleados, así como por el hecho de que la mayoría de estudios no han sido controlados ni han contado con muestras amplia (84).

- *Estilo de vida, nutrición y composición corporal: el eslabón común*

Más allá de los factores clínicos tradicionales, aspectos relacionados con el estilo de vida parecen desempeñar un papel clave en la interacción entre MASLD y EII. Se ha descrito una **baja actividad física** entre los pacientes con EII (92,93), así como una alta prevalencia de malnutrición —hasta un 50%, especialmente en EC— atribuida a la propia inflamación, las resecciones intestinales o los hábitos alimentarios alterados (94).

Paralelamente, se ha observado una **baja adherencia a la dieta mediterránea**, pese a su asociación con beneficios tanto en la evolución de la EII como en la prevención de MASLD. Esta dieta, rica en polifenoles y compuestos antioxidantes, modula positivamente la microbiota, el sistema inmune y el estrés oxidativo (44,47,48,95–98).

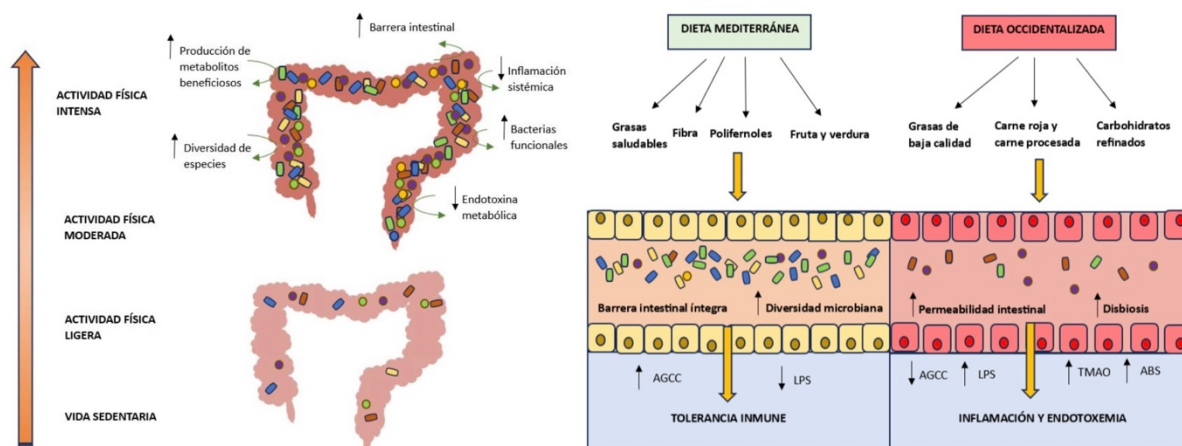


Figura 2. Impacto de la actividad física y de la dieta en la microbiota intestinal y el sistema inmune (36).

- *Riesgo cardiovascular: un impacto que trasciende el hígado*

Los pacientes con EII tienen también un mayor riesgo de desarrollar **factores de riesgo cardiovascular clásicos**, como 1,7 veces más riesgo de diabetes, 1,7 más veces riesgo de hipertensión arterial o 1,6 veces en el caso de la hipercolesterolemia (99). El aumento de la edad media, la obesidad (15–35% de prevalencia) (69) y la resistencia a la insulina actúan como puente fisiopatológico entre la EII y el desarrollo de MASLD, en un contexto en el que el hígado se convierte en órgano centinela y diana del desajuste metabólico e inflamatorio sistémico (45,73).

1.4.4. Mecanismos fisiopatológicos compartidos entre EII y MASLD

La relación entre la EII y la MASLD va más allá de una simple coexistencia clínica. Cada vez hay más evidencia de que ambas entidades comparten mecanismos fisiopatológicos profundamente entrelazados, donde confluyen la inflamación crónica, la disbiosis intestinal, las alteraciones de la barrera epitelial y el desajuste inmunometabólico. Esta interconexión explica en parte la elevada prevalencia de MASLD en pacientes con EII, y ofrece nuevas claves para entender su progresión y consecuencias sistémicas.

- *Inflamación sistémica: el eje común*

La EII es una enfermedad caracterizada por una **activación descontrolada del sistema inmune** frente a microorganismos intestinales comensales, que provoca daño tisular mediado por **células T**, disfunción de la inmunidad innata, y pérdida de tolerancia inmunológica. En este proceso participan vías proinflamatorias como Th1, Th2, Th9 y Th17, junto con la vía reguladora Treg (100).

A su vez, la MASLD, se origina en gran medida a partir de un estado de **inflamación crónica de bajo grado**, asociado a disfunción adipocitaria, resistencia a la insulina y lipotoxicidad hepática. Esta inflamación genera un entorno microambiental rico en **citoquinas** como TNF- α , IL-6 o IL-1 β , también presentes en la fisiopatología de la EII (101,102). Además, factores genéticos, como el **polimorfismo PNPLA3 I148M**, modulan la susceptibilidad individual (44).

Así, el **tejido adiposo** actúa como fuente de mediadores inflamatorios, contribuyendo a un circuito de retroalimentación entre metabolismo e inmunidad que afecta tanto al intestino como al hígado (101,102).

- *Disbiosis y barrera intestinal alterada: AGCC, LPS y ácidos biliares*

Uno de los puntos clave en esta relación es la **alteración de la microbiota intestinal**. La EII se asocia a una pérdida de diversidad bacteriana, con disminución de géneros beneficiosos como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus bromii*. Paralelamente, en pacientes con MASLD se han documentado un aumento de *Escherichia*, *Streptococcus* y *Prevotella*, junto con una reducción de *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Coprococcus* (49–56,103).

La disbiosis presente en ambas entidades genera una reducción en la producción de **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)** como el butirato, el propionato y el acetato, que son esenciales para mantener la **integridad de la barrera intestinal** y regular la inflamación local. Estos metabolitos son fundamentales para mantener la integridad de la barrera intestinal, reducir la inflamación y modular la respuesta inmune (49–57,103).

Como se ha mencionado previamente, la disbiosis, acentuada en pacientes que presentan ambas entidades, **aumenta la permeabilidad intestinal**, lo que permite el paso de productos bacterianos como los **lipopolisacáridos bacterianos (LPS)** a la circulación portal. Una vez en el hígado, los LPS se unen a los **receptores TLR4** expresados en las células de Kupffer (macrófagos hepatocitarios), activando rutas de transcripción como **NF- κ B** y estimulando la producción de citoquinas como IL-1 β , IL-12, CCL2, CCL5 y TNF- α . Esta activación, mucho más destacada en pacientes con las dos patologías, contribuye a la muerte de hepatocitos, la activación de células estrelladas hepáticas y, en última instancia, al desarrollo de fibrosis hepática (44,101,102).

Asimismo, la **disbiosis modifica la composición y metabolismo de los ácidos biliares**, reduciendo la proporción de ácidos biliares secundarios. Este desequilibrio altera la señalización a través de receptores como **TGR5**, con implicaciones en la sensibilidad a la insulina, la regulación inflamatoria hepática e intestinal (a través de la IL-1, IL-6 y TNF- α), así como en el metabolismo energético en músculo y tejido adiposo (50,58,59).

- Señalización hormonal, dieta y metabolismo energético

La microbiota intestinal también influye en la producción de **péptidos y hormonas gastrointestinales** que regulan el apetito y el metabolismo hepático, funciones que se ven alteradas en la EII y que podrían favorecer la aparición de MASLD (101,104). Estos cambios están estrechamente relacionados con el **estilo de vida**: dietas pobres en fibra y ricas en grasas saturadas, junto con la inactividad física, alteran el eje intestino-hígado, empeorando la composición microbiana, la función metabólica y la regulación inmunitaria.

En contraste, **dietas como la mediterránea**, ricas en polifenoles y fibra, han demostrado efectos antiinflamatorios e incluso reducción de metabolitos proaterogénicos como el óxido de trimetilamina urinario, un potencial factor de riesgo cardiovascular (105,106). Además, el **estilo de vida** saludable, el ejercicio físico regular y los ritmos circadianos adecuados se han asociado con una mayor diversidad microbiana y mejor regulación inmunometabólica (107–111).

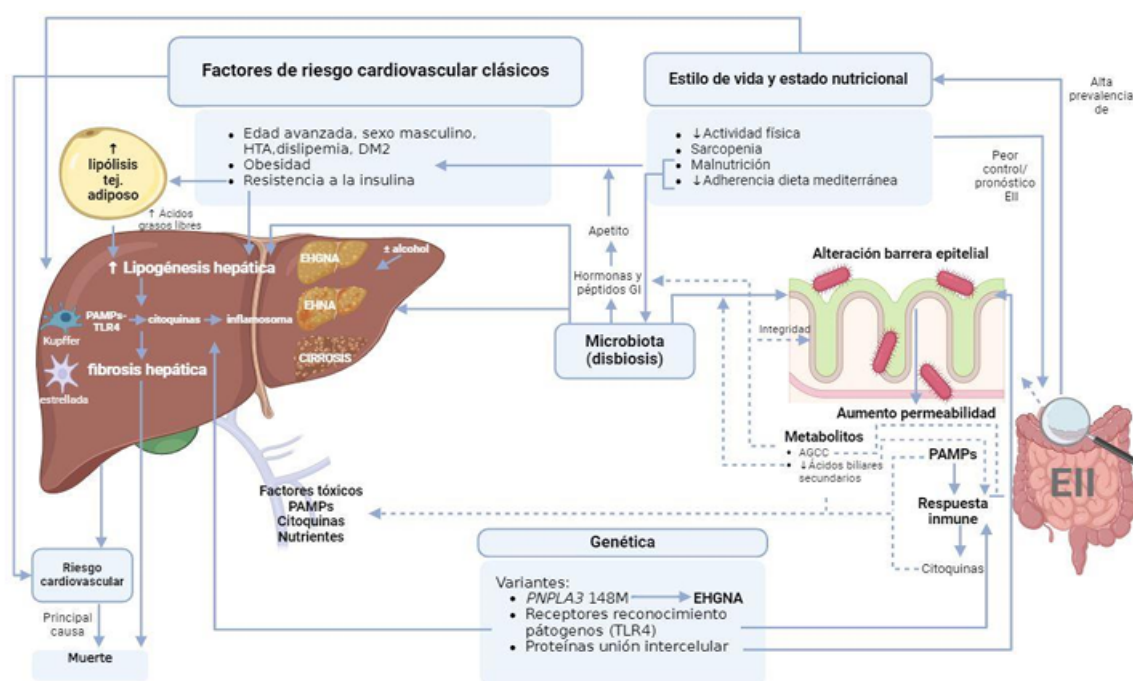


Figura 3. Nexos de unión entre la fisiopatología de la EII y de la MASLD (112).

EII (Enfermedad inflamatoria intestinal), HTA (Hipertensión arterial), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), TLR-4 (Toll-like receptor 4), PNPLA3 148M (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns), AGCC (Ácidos grasos de cadena corta), EHGNA (Enfermedad hepática grasa no alcohólica) término superponible a MASLD, EHNA (Esteatohepatitis no alcohólica).

Como **resumen**, la **Figura 1** ilustra los principales mecanismos compartidos entre ambas enfermedades. Esta interacción multidimensional entre intestino e hígado, mediada por el sistema inmune y la microbiota, constituye el eje común que explica la alta prevalencia de MASLD en pacientes con EII.

1.4.5. Cierre

Cada vez hay más evidencia de que la EII y la MASLD no deben considerarse enfermedades independientes, sino **entidades interconectadas** que comparten mecanismos fisiopatológicos complejos y factores de riesgo comunes. El aumento de la prevalencia de MASLD en pacientes con EII, junto con su asociación a fibrosis significativa y peor pronóstico, refuerza la necesidad de adoptar un **enfoque clínico integral**. Factores como la disbiosis, la inflamación crónica o el sedentarismo crean un contexto propicio para su desarrollo conjunto. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la variabilidad en los métodos diagnósticos dificultan extraer conclusiones firmes. Por ello, estudios como el presente son fundamentales para seguir caracterizando esta asociación y avanzar hacia una **medicina más personalizada y de carácter preventivo**.

2. HIPÓTESIS

Los pacientes con una **peor evolución clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal**, definida por necesidad de escalada de tratamiento o niveles elevados de calprotectina fecal, presentan una **mayor prevalencia e incidencia de enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo y de comorbilidades metabólicas**, en comparación con aquellos con buena evolución clínico-analítica. Además, la necesidad de escalada de tratamiento y la calprotectina media elevada podrían actuar como marcadores clínicos útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo metabólico.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal: Analizar la asociación entre la evolución clínica de la EII y el desarrollo de MASLD y comorbilidades metabólicas, y valorar el potencial valor predictivo de la necesidad de escalada de tratamiento y de los niveles de calprotectina fecal media como herramientas de estratificación clínica.

Objetivos secundarios:

- Describir la evolución longitudinal de la MASLD y de las comorbilidades metabólicas (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, insuficiencia renal crónica) en la cohorte de pacientes con EII.
- Analizar la influencia del estilo de vida (adherencia a dieta mediterránea y nivel de actividad física) sobre la evolución de comorbilidades metabólicas en la población con EII.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un **estudio observacional de una cohorte longitudinal, ambispectivo**. La cohorte está compuesta por 154 pacientes diagnosticados de EII en seguimiento en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, y que pertenecen a una cohorte más amplia de 741 pacientes con EII. En 2020 se recogieron variables clínicas, analíticas, hepáticas y terapéuticas de estos pacientes, incluyendo un estudio hepático mediante elastografía de transición (Fibroscan®), cuyos resultados están publicados (113). En el año 2025 se está realizando una reevaluación clínica de esta misma cohorte, con actualización de datos clínicos, –incluyendo una analítica reciente–, y repetición de elastografía de transición y recogida de información a través de cuestionarios validados sobre calidad de vida, alimentación y actividad física.

Participantes en el estudio: población y muestra

La **población de estudio** está formada por pacientes adultos con diagnóstico confirmado de EII en seguimiento en la unidad de EII del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se han incluido todos aquellos que participaron en la recogida sistemática de datos en 2020 y que han sido reevaluados en 2025.

- **Tamaño muestral:** 154 pacientes.
- **Criterios de inclusión:**
 - Diagnóstico confirmado de EII.
 - Edad ≥ 18 años
 - Participación en la recogida de datos de 2020.
 - Reevaluación clínica completa en 2025.
- **Criterios de exclusión:**
 - Consumo de alcohol de riesgo (20 g/día en mujeres y 30 g/día en hombres).
 - Hepatitis vírica activa o hepatopatías crónicas no relacionadas con MASLD.
 - Abandono del seguimiento clínico o falta de consentimiento informado.

4.2. Variables del estudio y definiciones

El estudio incluyó un amplio conjunto de variables clínicas, analíticas, hepáticas, metabólicas, inflamatorias y de estilo de vida. Estas se recogieron de forma sistemática a partir de las historias clínicas electrónicas del hospital y la visita presencial con los pacientes en 2020 y 2025, en las que se realizó la elastografía de transición y se administraron los cuestionarios.

1. Variables sociodemográficas

Se recogieron las principales variables sociodemográficas de cada paciente, incluyendo:

- **Edad (en años).**
- **Sexo (hombres/mujeres),** registrado según el sexo biológico asignado al nacer.

2. Variables relacionadas con la EII

Se recopilaban múltiples variables clínicas relacionadas con la EII, tanto de carácter diagnóstico como evolutivo y terapéutico:

- **Tipo de EII:** EC, CU o CI.
- **Localización y extensión de la enfermedad según la clasificación de Montreal:** tracto superior, ileal, ileo-cólica, cólica en EC o extensa, izquierda y proctitis en CU.
- **Patrón evolutivo para EC:** inflamatorio, estenosante o fistulizante.
- **Manifestaciones extraintestinales:** espondiloartritis, otra afectación articular, dermatológica u ocular.
- **Tratamiento actual:** tipo de tratamiento al momento de la reevaluación.
- **Tratamientos previos:** Todos los tratamientos que ha llevado el paciente previamente, exceptuando los pautados en el momento actual.
- **Número de brotes** desde la primera valoración.
- **Hospitalizaciones por EII,** registradas como sí/no.
- **Cirugías digestivas relacionadas con la EII,** registradas como sí/no, tanto antes de la primera visita, como desde entonces hasta la actualidad.
- **Índice de actividad clínica,** medido mediante el índice de Harvey-Bradshaw en EC y el índice de Mayo parcial en CU. Se ha considerado remisión clínica un índice de Harvey-Bradshaw ≤ 5 puntos y un índice de Mayo parcial ≤ 1 punto.
- **Corticodependencia,** definida como necesidad de corticoides mantenida durante más de 3 meses o recaída tras retirada, recogida como sí/no.
- **Necesidad de corticoides sistémicos o locales:** tanto previo a la primera visita como durante el seguimiento hasta el momento actual, recogido como sí/no.

3. Variables hepáticas

Este bloque recogió información específica sobre la afectación hepática de los pacientes, con énfasis en la detección de MASLD, combinando técnicas de imagen, bioquímica y algoritmos validados.

- **Elastografía de transición:** La exploración fue realizada por el mismo gastroenterólogo entrenado, con los pacientes habiendo permanecido en ayunas al menos 4 horas, y cumpliendo requisitos de al menos 10 mediciones válidas en un mismo punto, cumpliendo un IQR/mediana inferior al 30%.

- **Diagnóstico de MASLD:** Índice CAP (dB/m). Se consideró presente si existía evidencia de esteatosis hepática ($CAP \geq 248$ dB/m) (38,68) y se descartaron otras causas (alcohol, hepatitis vírica, hepatopatía autoinmune). Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- **Diagnóstico de fibrosis hepática significativa (kPa):** Se ha considerado F2 o superior en caso de ≥ 8 kPa. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).

4. Variables cardiovasculares

Este grupo de variables ha permitido caracterizar el perfil metabólico y cardiovascular de los pacientes con EII, así como analizar su relación con el desarrollo o progresión de MASLD:

- **Índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2**
- **Índice cintura cadera:** relación entre perímetro de cintura y cadera.
- **Perfil lipídico completo:** Colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL).
- **Glucosa en ayunas,** medida en mg/dL.
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c),** en %.
- **Diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipemia (hipercolesterolemia, HDL bajo, hipertrigliceridemia), insuficiencia renal crónica:** codificados como no, diagnóstico al inicio, escalada de tratamiento, nuevo diagnóstico durante seguimiento sin tratamiento o nuevo diagnóstico durante seguimiento con tratamiento.
- **Presencia de eventos cardiovasculares** (infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca) o **cerebrovasculares** (ictus, AIT), codificados como no, diagnóstico al inicio o nuevo diagnóstico durante seguimiento.

5. Variables inflamatorias y bioquímicas

Estas variables han permitido caracterizar el perfil inflamatorio sistémico, hepático e intestinal de los pacientes, así como evaluar parámetros bioquímicos de interés pronóstico:

- **Proteína C reactiva (PCR) (mg/L).**
- **Albúmina sérica** en g/dL.
- **Calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$):** Valor en primera y segunda visita y valor medio durante el seguimiento. Se consideró elevado >250 $\mu\text{g/g}$ de acuerdo con las guías AGA (114,115).
- **Plaquetas:** número de plaquetas por mm^3 .
- **Creatinina sérica:** función renal (mg/dL).
- **Enzimas hepáticas (U/L):** AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanina aminotransferasa). GGT (gamma-glutamyl transpeptidasa) y FA (fosfatasa alcalina).
- **Bilirrubina total** expresada en mg/dL.

6. Hábitos tóxicos, estado nutricional, actividad física y calidad de vida

En este bloque fueron recogidas variables relacionadas con los hábitos de vida que pueden influir en el desarrollo y progresión de MASLD y en la evolución de la EII:

- **Consumo de alcohol significativo:** definido como >20 g/día mujeres y >30 g/día en hombres. Variable dicotómica sí/no.
- **Periodicidad de consumo de alcohol:** clasificado como diario, semanal, quincenal, mensual, trimestral, anual o nunca. Variable cualitativa ordinal.
- **Tabaquismo:** clasificado como nunca fumador, exfumador o fumador activo. Variable cualitativa ordinal.
- **Consumo de otras sustancias:** sí/no consumo de cannabis, benzodiacepinas u otras.
- **Cuestionario PREDIMED:** valora la adherencia a la dieta mediterránea mediante un cuestionario validado de 14 ítems (**Anexo III**). Se recogió la puntuación total (0–14). Se consideró baja adherencia a la dieta mediterránea si la puntuación fue <9. Variable cuantitativa discreta.
- **GODIN Score:** evalúa la actividad física semanal en función del tiempo dedicado a ejercicio ligero, moderado e intenso (**Anexo IV**). Godin ≥ 24 se considera estilo de vida activo. Variables cuantitativa continua.
- **Cuestionario IBDQ-9 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - versión corta):** herramienta validada que evalúa la calidad de vida relacionada con la EII a través de 9 ítems (**Anexo V**). La puntuación total oscila entre 9 y 63, siendo mayor cuanto mejor es la calidad de vida percibida. Variable cuantitativa continua.

8. Eventos clínicos finales

Este bloque reunió información sobre desenlaces clínicos graves o terminales, incluyendo la mortalidad y otros eventos clínicos relevantes documentados durante el periodo de seguimiento:

- **Fallecimiento:** se registró la condición vital del paciente en el momento del cierre del estudio (vivo/fallecido). Variable cualitativa dicotómica.
- **Causa de muerte:** en caso de fallecimiento, se consignó la causa principal registrada en la historia clínica o certificado de defunción. Variable cualitativa nominal.

4.3. Requisitos éticos y legales

El proyecto cumple con el Reglamento (UE) 2016/679 (Reglamento General de Protección de Datos - RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales. Todos los pacientes han firmado un **consentimiento informado específico**. El proyecto ha sido consentido por la **dirección del Hospital Clínico Lozano Blesa** con su consecuente compromiso de confidencialidad (**Anexo I**) y ha sido aprobado por el **Comité de Ética de la Investigación de**

Aragón (CEICA: PI23/589) (Anexo II). Los datos se han pseudonimizado desde el comienzo, antes de cualquier análisis estadístico.

4.4. Plan de gestión de datos

Todos los datos generados en el proyecto se almacenan en **formato digital** (.xlsx) y han sido debidamente **pseudonimizados**. Su almacenamiento se realiza en ordenadores del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. El **acceso a la base de datos** está limitado a los miembros del equipo investigador. La **titularidad** de los datos pertenece al equipo investigador, y su uso queda estrictamente limitado a los fines del estudio, sin posibilidad de reutilización sin autorización expresa. Los datos se conservarán durante al menos cinco años, conforme a la normativa sobre **conservación** de datos científicos.

4.5. Etapas de desarrollo y cronograma

El proyecto se desarrolló en tres grandes fases, a lo largo de 9 meses (octubre 2024 - junio 2025), con la siguiente distribución temporal y funcional:

<i>Etapas</i>	<i>Periodo</i>	<i>Actividades principales</i>
<i>1. Preparación</i>	Oct - Nov 2024	Revisión de la base de datos 2020, planificación logística, validación de variables.
<i>2. Recogida de datos</i>	Dic 2024 - May 2025	Reevaluación clínica, recogida de encuestas, realización de elastografía de transición, revisión de historia clínica.
<i>3. Análisis y cierre</i>	May - Jun 2025	Depuración de la base de datos, análisis estadístico, redacción de resultados.

4.6. Análisis estadístico

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 **categorías** 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/>).

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas y de la EII de la muestra

La cohorte incluyó **154 pacientes con EII (Tabla 1)**, con una distribución equilibrada por sexo (50% mujeres) y una **edad media** al final del seguimiento de $49,9 \pm 12,8$ años. Los pacientes tuvieron un **tiempo de seguimiento** cuya mediana fue de 4,42 años (rango: 3,35-5,37). De estos pacientes, el 67% de los pacientes refirió consumo de **alcohol** durante el seguimiento, sin tener ninguno un consumo considerado de riesgo. Sobre el patrón, predominó el consumo mensual o menor (40%), seguido del semanal (44%). En cuanto al **tabaquismo**, un 16% eran fumadores activos, mientras que un 57% eran exfumadores. Solo un 0,7% refería consumo de **drogas ilegales**. En el periodo de seguimiento, **fallecieron** cuatro pacientes (2,6%), todos ellos por causas oncológicas no digestivas: dos por cáncer de próstata metastásico, uno por glioblastoma y otro por carcinoma metastásico con primario no filiado.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra.

Variable (n=154)	Valor
Edad al final del seguimiento (años), media \pm DE	49,9 \pm 12,8
Mujeres , n (%)	77 (50)
Tiempo de seguimiento (años), mediana (rango)	4,42 (3,35-5,37)
Fallecidos durante el seguimiento	4 (2,6)
<i>Causa de la muerte (n=4)</i>	
Tumores no digestivos, n (%)	4 (100)
Consumo de alcohol durante el seguimiento	103 (66,9)
UBE, mediana (rango)	2 (0-30)
<i>Patrón de consumo</i>	
Mensual o menor, n (%)	39 (40,2)
Quincenal o semanal, n (%)	45 (43,7)
Diario, n (%)	19 (18,4)
Hábitos tabáquicos durante el seguimiento	
Nunca, n (%)	40 (26)
Exfumador, n (%)	87 (56,5)
Fumador pasivo, n (%)	2 (1,3)
Fumador activo, n (%)	25 (16,2)
Consumo de drogas durante el seguimiento , n (%)	1 (0,7)

DE (Desviación estándar), UBE (Unidad de bebida estándar).

En cuanto a las **características clínicas relacionadas con la EII (Tabla 2)**, el 55% de los pacientes presentaba **CU**, el 45% **EC** y un 1,9% colitis inclasificable. En los pacientes con EC, la **localización** más frecuente fue ileocólica (52%) y el **patrón** inflamatorio predominó (52%) sobre los demás. Además, un cuarto de los pacientes con EC presentó **enfermedad perianal**. Por otro lado, en los pacientes con CU, la **extensión** más frecuente fue la colitis extensa (42%). En el momento de la recogida de datos, el 97% de los pacientes con EC se encontraba en **remisión** clínica según el índice de Harvey-Bradshaw (≤ 5 puntos), y el 94% de los pacientes con CU según

el índice de Mayo parcial (<2 puntos). En cuanto a **manifestaciones extraintestinales**, se observaron con mayor frecuencia las espondiloartropatías (14%), seguidas de las articulares periféricas (5,8%), y en menor medida cutáneas y oftalmológicas. Casi un cuarto de los pacientes había requerido **cirugía** intestinal previa.

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

Variable	Valor
Tipo de enfermedad (n=154)	
CI, n (%)	3 (1,9)
CU, n (%)	84 (54,5)
EC, n (%)	67 (43,5)
EC (n=67)	
<u>Localización EC</u>	
Cólica, n (%)	7 (10,4)
Ileal, n (%)	25 (37,3)
Ileo-cólica, n (%)	35 (52,2)
<u>Patrón EC</u>	
Estenosante, n (%)	20 (29,9)
Inflamatorio, n (%)	35 (52,2)
Penetrante, n (%)	12 (17,9)
<u>Enfermedad perianal, n (%)</u>	17 (25,4)
<u>Harvey ≤ 5 puntos, n (%)</u>	65 (97)
CU (n=84)	
<u>Extensión CU</u>	
Colitis extensa, n (%)	37 (42,5)
Izquierda, n (%)	32 (36,8)
Proctitis, n (%)	18 (20,6)
<u>Mayo parcial < 2 puntos, n (%)</u>	79 (94)
Manifestaciones extraintestinales	
Articulares periféricas, n (%)	9 (5,8)
Cutáneas + Articulares periféricas, n (%)	2 (1,3)
Espondiloartritis, n (%)	22 (14,3)
Oftalmológicas, n (%)	1 (0,7)
Cirugía intestinal previa, n (%)	33 (21,4)

CI (Colitis indeterminada), CU (Colitis ulcerosa), EC (Enfermedad de Crohn).

En cuanto a los **tratamientos utilizados (Tabla 3)**, aproximadamente un tercio de los pacientes no había requerido tratamiento más allá del diagnóstico, mientras que el 6,5% fue tratado exclusivamente con 5-ASA. Entre los inmunomoduladores, las tiopurinas se utilizaron en el 18% de los casos. El 22% recibió tratamiento con Anti-TNF en algún momento, y un 15% recibió terapias combinadas con otros biológicos (Ustekinumab, Vedolizumab o Risankizumab). En cuanto al **tratamiento actual**, en torno a un tercio seguía en tratamiento con 5-ASA, mientras que el 21% recibía Anti-TNF y un 9,1% tanto Ustekinumab como iJAK. El 15% no recibía tratamiento activo en ese momento.

Tabla 3. Tratamientos previos y actuales de la muestra.

Variable (n=154)	Valor
Tratamientos previos	
Ningún tratamiento, n (%)	54 (35,1)
5-ASA, n (%)	10 (6,5)
Tiopurinas ± 5-ASA, n (%)	28 (18,2)
Metotrexate ± 5-ASA/tiopurinas, n (%)	4 (2,6)
Anti-TNF ± 5-ASA/tiopurinas, n (%)	34 (22,1)
Anti-TNF + Ustekinumab ± 5-ASA/tiopurinas, n (%)	9 (5,8)
Anti-TNF + Vedolizumab ± 5-ASA/tiopurinas, n (%)	7 (4,6)
Otras combinaciones de biológicos, n (%)	7 (4,6)
Tratamiento actual (o hasta fallecimiento)	
Ningún tratamiento, n (%)	23 (15)
5-ASA, n (%)	55 (35,7)
Tiopurinas ± 5-ASA, n (%)	4 (2,6)
Anti-TNF, n (%)	33 (21,4)
Ustekinumab, n (%)	14 (9,1)
Vedolizumab ± Metotrexate (%)	4 (2,6)
iJAK ± 5-ASA/tiopurinas, n (%)	14 (9,1)
Risankizumab ± tiopurinas, n (%)	7 (4,5)

5-ASA (Ácido 5-aminosalicílico), anti-TNF (Inhibidores del factor de necrosis tumoral), iJAK (Inhibidores de la tirosín kinasa).

5.2. Evolución de las características antropométricas y analíticas durante el periodo de seguimiento

Durante el periodo de seguimiento, se observaron cambios estadísticamente significativos en varios **parámetros antropométricos y analíticos (Tabla 4)**. El **IMC** aumentó de forma significativa (mediana de 25,6 a 26,4 kg/m², $p < 0,001$), así como el índice de cintura-cadera. También se evidenció un aumento significativo en el **colesterol** total (de 187 a 192 mg/dl, $p = 0,009$), en las enzimas hepáticas **AST y ALT y FA** ($p < 0,001$). No se observaron cambios significativos en el perfil glucémico, niveles de triglicéridos, HDL, LDL, GGT, PCR o calprotectina fecal.

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

Variable	Valor basal	Valor al final del seguimiento	p-valor
IMC (kg/m²), mediana (rango)	25,6 (18,4-37,4)	26,4 (16,6-41,8)	<0,001
Índice cintura-cadera, mediana (rango)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-3,4)	0,002
Glucosa en ayunas (mg/dl), mediana (rango)	95 (71-176)	96 (73-265)	0,260
Hemoglobina glicada (%), media ± DE	5,7 ± 0,6	5,8 ± 0,6	0,162
Creatinina (mg/dl), mediana (rango)	0,82 (0,4-1,6)	0,82 (0,4-1,6)	0,193
Albúmina (g/dl), mediana (rango)	4,1 (1,9-5,1)	4 (2,5-4,8)	0,001
Colesterol total (mg/dl), mediana (rango)	187 (95-282)	192 (56-276)	0,009
Triglicéridos (mg/dl), mediana (rango)	95 (36-678)	95 (29-710)	0,445
HDL (mg/dl), media ± DE	57,5 ± 16,1	59,4 ± 16,5	0,015
LDL (mg/dl), mediana (rango)	108,6 (15,4-193)	110,2 (28-1331)	0,086
Bi total (mg/dl), mediana (rango)	0,5 (0,1-3,5)	0,5 (0,1-3,4)	0,261
AST (UI/L), mediana (rango)	20 (12-137)	23 (12-131)	<0,001

Continuación Tabla 4.

Variable	Valor basal	Valor al final del seguimiento	p-valor
ALT (UI/L) , mediana (rango)	18 (7-93)	22 (5-126)	<0,001
GGT (UI/L) , mediana (rango)	19 (7-1372)	20 (5-983)	0,721
FA (UI/L) , mediana (rango)	67 (17-217)	74 (7-1663)	<0,001
Plaquetas (10³/mm³) , mediana (rango)	241 (89-503)	266 (39-606)	<0,001
PCR (mg/L) , mediana (rango)	2 (0,0-37,4)	1,9 (0,1-68)	0,154
Calprotectina (µg/g) , mediana (rango)	92 (3,8-9842)	95,5 (19,5-6087)	0,852

DE (Desviación estándar), IMC (Índice de masa corporal), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), BI (Bilirrubina), AST (Aspartato aminotransferasa), ALT (Alanina aminotransferasa), GGT (Gamma glutamiltransferasa), FA (Fosfatasa alcalina), PCR (Proteína C reactiva). Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en **negrita** en la tabla.

5.3. Evolución de las comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento

Durante el seguimiento, se observó un incremento progresivo de múltiples **comorbilidades metabólicas** en la cohorte, como se observa en la **Tabla 5** y en la **Figura 4**. La insuficiencia renal pasó de estar presente en el 5,8% de los pacientes al diagnóstico a un 34% al final del seguimiento, correspondiendo el 87% de las mismas a un grado 2. La HTA mostró un aumento acumulado del 20%, necesitando un 5,8% un aumento en el tratamiento. La DM2 también se incrementó, pasando de un 3,3% al inicio a un 8,5% al sumar nuevos casos, más un 4,6% de escaladas terapéuticas. Asimismo, se observó un aumento de las dislipidemias: el 11% de los pacientes requirió intensificación del tratamiento por hipercolesterolemia y esta se diagnosticó de novo en un 12% más de los pacientes; y un 14% fue diagnosticado de HDL bajo durante el seguimiento. La hipertrigliceridemia también mostró un crecimiento notable, diagnosticándose en un 5,9% más de los pacientes y escalándose el tratamiento en un 3,9% de los mismos. Además, durante el seguimiento un paciente sufrió un evento cardiovascular, en concreto, un SCACEST y dos sufrieron un evento cerebrovascular, un ictus hemorrágico y otro isquémico.

Tabla 5. Evolución de las comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento.

Variable (n=154)	n (%)
Insuficiencia renal	
Diagnóstico al inicio	9 (5,8)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	43 (27,9)
Enfermedad cardiovascular	
Diagnóstico al inicio	7 (4,6)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	1 (0,7)
Enfermedad cerebrovascular	
Diagnóstico al inicio	2 (1,3)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	2 (1,3)
HTA	
Diagnóstico al inicio	18 (11,7)
Escalada de tratamiento	9 (5,8)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	12 (7,8)

Continuación Tabla 5.

Variable (n=154)	n (%)
Prediabetes	
Diagnóstico al inicio	1 (0,7)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	10 (6,5)
DM2	
Diagnóstico al inicio	5 (3,3)
Escalada de tratamiento	7 (4,6)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	8 (5,2)
Hipercolesterolemia	
Mismo tratamiento que al inicio	19 (12,3)
Escalada de tratamiento durante el seguimiento	17 (11)
Nuevo diagnóstico sin tratamiento	6 (3,9)
Nuevo diagnóstico con tratamiento	13 (8,4)
HDL bajo	
Diagnóstico al inicio	9 (5,8)
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento	21 (13,6)
Hipertrigliceridemia	
Mismo tratamiento que al inicio	11 (7,1)
Escalada de tratamiento durante el seguimiento	6 (3,9)
Nuevo diagnóstico sin tratamiento	6 (3,9)
Nuevo diagnóstico con tratamiento	3 (2)

HTA (Hipertensión arterial), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), HDL (Lipoproteínas de alta densidad).

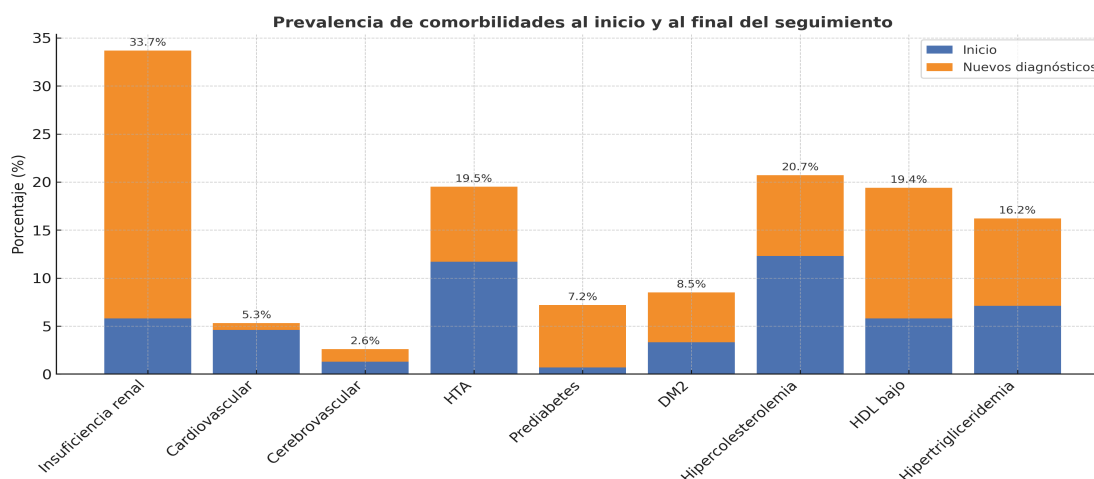


Figura 4. Prevalencia de comorbilidades al inicio y al final del seguimiento.

HTA (Hipertensión arterial), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), HDL (Lipoproteínas de alta densidad).

5.4. Curso de la EII durante el periodo de seguimiento

En cuanto a la **evolución clínica de la EII (Tabla 6)** durante el seguimiento, casi la mitad de los pacientes presentó al menos un brote, con una media de $1,7 \pm 1,2$ brotes, siendo en aproximadamente dos tercios de los casos de carácter leve. Ocho pacientes (5,2%) requirieron ingreso hospitalario por la EII. En cuanto al manejo terapéutico, un uno de cada diez precisó tratamiento con corticoides sistémicos y un 6,5% con corticoides de baja disponibilidad. Se realizaron seis cirugías intestinales (3,9%) y dos dilataciones endoscópicas (1,3%). En total, el

26% de los pacientes necesitó una escalada de tratamiento, de los cuales un 35% requirió una intensificación de este posterior, y un 73% de ellos terminó necesitando un segundo cambio terapéutico.

Tabla 6. Curso de la EII durante el periodo de seguimiento.

Variable	Valor
Brotes, n (%)	70 (45,5)
Número de brotes, media \pm DE	1,7 \pm 1,2
<i>Tipo de primer brote (n= 70)</i>	
Leve, n (%)	48 (68,6)
Moderado, n (%)	19 (27,1)
Grave, n (%)	3 (4,3)
Ingreso a causa de la EII, n (%)	8 (5,2)
Necesidad de corticoides sistémicos a causa de la EII, n (%)	16 (10,4)
Necesidad de corticoides de baja disponibilidad a causa de la EII, n (%)	10 (6,5)
Necesidad de tratamiento quirúrgico a causa de la EII	
Sí, n (%)	6 (3,9)
Dilatación endoscópica, n (%)	2 (1,3)
Necesidad de escalada de tratamiento, n (%)	40 (26)
<i>Intensificación en tiempo o dosis del nuevo tratamiento, n (%) (n=40)</i>	14 (35)
Necesidad de 2ª escalada de tratamiento, n (%) (n=40)	29 (72,5)

DE (Desviación estándar), EII (Enfermedad inflamatoria intestinal).

5.5. Evolución de las comorbilidades metabólicas según la evolución de la EII

Al comparar la **carga de comorbilidades metabólicas entre pacientes que necesitaron escalada de tratamiento frente a aquellos que no lo requirieron (Tabla 7.1)**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, se aprecian algunas tendencias de interés clínico. El 18% de los pacientes con necesidad de escalada de tratamiento fue diagnosticado de hipercolesterolemia durante el seguimiento y precisó tratamiento, frente al 5,3% del grupo sin cambio ($p=0,105$). Del mismo modo, la proporción de nuevos diagnósticos de HTA fue algo mayor en el grupo con escalada (13% vs. 6,2%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,121$). Otras comorbilidades como la DM2, la insuficiencia renal o la dislipidemia (HDL bajo, hipertrigliceridemia) no mostraron diferencias relevantes entre los grupos.

Tabla 7.1. Evolución de las comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento según necesidad o no de cambio de tratamiento.

Variable	No necesidad de escalada de tratamiento (n=114)	Necesidad de escalada de tratamiento (n=40)	p-valor
Edad al final del seguimiento (años), media \pm DE	54,2 \pm 17,6	52,3 \pm 12,8	0,529
Sexo			
Mujeres, n (%)	61 (53,5)	16 (40)	0,116
Tiempo de seguimiento (años), mediana (rango)	4,4 (3,4-5,3)	4,4 (3,4-5,4)	0,862

Continuación Tabla 7.1.

Variable	No necesidad de escalada de tratamiento (n=114)	Necesidad de escalada de tratamiento (n=40)	p-valor
Insuficiencia renal			0,518
Diagnóstico al inicio, n (%)	8 (7,1)	1 (2,5)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	29 (25,9)	13 (32,5)	
Enfermedad cardiovascular			0,676
Diagnóstico al inicio, n (%)	6 (5,4)	1 (2,5)	
Enfermedad cerebrovascular			0,709
Diagnóstico al inicio, n (%)	1 (0,9)	1 (2,5)	
Diagnóstico durante seguimiento, n (%)	2 (1,8)	0 (0)	
HTA			0,121
Diagnóstico al inicio, n (%)	17 (15)	1 (2,5)	
Escalada de tratamiento, n (%)	7 (6,2)	2 (5)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	7 (6,2)	5 (12,5)	
Prediabetes			0,797
Diagnóstico al inicio sin progresión, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	7 (6,3)	3 (7,5)	
DM2			0,663
Diagnóstico al inicio, n (%)	2 (1,8)	3 (7,3)	
Escalada de tratamiento, n (%)	6 (5,4)	1 (2,4)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	6 (5,4)	2 (4,9)	
Hipercolesterolemia			0,105
Mismo tratamiento que al inicio, n (%)	16 (14,3)	3 (7,5)	
Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%)	15 (13,4)	2 (5)	
Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%)	6 (5,3)	7 (17,5)	
Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	5 (4,4)	1 (2,5)	
HDL bajo			0,818
Diagnóstico al inicio, n (%)	8 (7,2)	1 (2,6)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	15 (13,5)	6 (15,4)	
Hipertrigliceridemia			0,960
Mismo tratamiento que al inicio, n (%)	9 (8)	2 (5)	
Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%)	5 (4,5)	1 (2,5)	
Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%)	2 (1,8)	1 (2,5)	
Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	5 (4,5)	1 (2,5)	

DE (Desviación estándar), HTA (Hipertensión arterial), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), HDL (Lipoproteínas de alta densidad). Se utilizaron la media \pm 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05.

Al comparar la **aparición de comorbilidades entre los grupos según si la calprotectina (CLP) media fue elevada o no** a lo largo del seguimiento (Tabla 7.2), se observó una asociación significativa entre inflamación persistente (CLP > 250 μ g/g) y la aparición de hipercolesterolemia tratada. El 15% de los pacientes con calprotectina elevada fueron diagnosticados de hipercolesterolemia durante el seguimiento y precisaron tratamiento hipolipemiente, frente al 3,2% del grupo con niveles más bajos (p=0,012). Aunque no se encontraron diferencias significativas en el resto de comorbilidades, se observó una mayor proporción de nuevos diagnósticos de HTA (12% vs. 3,2%) y prediabetes (11% vs. 4,8%) en el grupo con inflamación activa. No se hallaron diferencias relevantes en la aparición de DM2, insuficiencia renal o HDL bajo e hipertrigliceridemia.

Tabla 7.2. Evolución de las comorbilidades metabólicas durante el periodo de seguimiento según calprotectina media elevada o no.

Variable	CLP <250 µg/g (n= 63)	CLP >250 µg/g (n= 65)	p- valor
Edad al final del seguimiento (años), media ± DE	54,8 ± 11,2	50,9 ± 21,4	0,215
Sexo			
Mujeres, n (%)	33 (52,4)	34 (52,3)	0,993
Tiempo de seguimiento (años), mediana (rango)	4,3 (3,4-5,2)	4,3 (3,4-5,4)	0,953
Insuficiencia renal			0,270
Diagnóstico al inicio, n (%)	5 (7,9)	2 (3,1)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)			
Enfermedad cardiovascular			0,440
Diagnóstico al inicio, n (%)	2 (3,2)	5 (7,7)	
Enfermedad cerebrovascular			0,496
Diagnóstico al inicio, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	
Diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	0 (0)	2 (3,1)	
HTA			0,149
Diagnóstico al inicio, n (%)	10 (15,9)	6 (9,2)	
Escalada de tratamiento, n (%)	4 (6,3)	2 (3,1)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	2 (3,2)	8 (12,3)	
Prediabetes			0,262
Diagnóstico al inicio sin progresión, n (%)	0 (0,0)	1 (1,5)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	3 (4,8)	7 (10,8)	
DM II			0,835
Diagnóstico al inicio, n (%)	2 (3,2)	2 (3,1)	
Escalada de tratamiento, n (%)	3 (4,8)	2 (3,1)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	4 (6,3)	2 (3,1)	
Hipercolesterolemia			0,012
Mismo tratamiento que al inicio, n (%)	7 (11,3)	9 (13,8)	
Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%)	8 (12,9)	5 (7,7)	
Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%)	2 (3,2)	10 (15,4)	
Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	6 (9,7)	0 (0)	
HDL bajo			0,196
Diagnóstico al inicio, n (%)	1 (1,6)	6 (9,5)	
Nuevo diagnóstico durante el seguimiento, n (%)	9 (14,5)	9 (14,3)	
Hipertrigliceridemia			0,519
Mismo tratamiento que al inicio, n (%)	4 (6,3)	5 (7,7)	
Escalada de tratamiento durante el seguimiento, n (%)	3 (4,8)	1(1,5)	
Nuevo diagnóstico con tratamiento, n (%)	0 (0)	2 (3,1)	
Nuevo diagnóstico sin tratamiento, n (%)	4 (6,3)	2 (3,1)	

DE (Desviación estándar), HTA (Hipertensión arterial), DM2 (Diabetes mellitus tipo 2), HDL (Lipoproteínas de alta densidad). Se utilizaron 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en **negrita en la tabla**.

5.6. Evolución de las variables antropométricas y analíticas según la evolución de la EII

En cuanto a las **variables antropométricas, analíticas y de estilo de vida**, al comparar los **pacientes que requirieron escalada de tratamiento con los que no (Tabla 8.1)**, los primeros presentaron niveles significativamente más elevados de calprotectina fecal (mediana de 664,6 vs.

138 µg/g; $p < 0,001$), en comparación con aquellos que no precisaron modificar su tratamiento. También, se objetivaron niveles más bajos de colesterol total ($181,5 \pm 40,1$ vs $196,3 \pm 37,9$ mg/dl; $p = 0,041$) en el grupo con necesidad de escalada de tratamiento. Además, se observó una peor calidad de vida en el grupo con necesidad de cambio de tratamiento (mediana de 47 vs. 53 puntos; $p = 0,006$). Variables como el colesterol LDL y la AST presentaron diferencias entre grupos cercanos a conseguir la significación estadística ($p = 0,062$ y $0,190$ respectivamente). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en el IMC, , índice cintura-cadera, perfil glucémico, triglicéridos, HDL, ni en marcadores hepáticos.

Tabla 8.1. Evolución de los parámetros antropométricos, analíticos y estilo de vida en función de necesidad o no de cambio de tratamiento.

Variable	No escalada de tratamiento (n=114)	Escalada de tratamiento (n=40)	p-valor
IMC al inicio del seguimiento (kg/m ²), mediana (rango)	25,4 (18,4-36,6)	26 (18,4-37,4)	0,774
IMC al final del seguimiento (kg/m ²), mediana (rango)	26,4 (16,6-41,8)	27,2 (19,2-39,6)	0,279
Índice cintura-cadera al inicio del seguimiento (mm), media \pm DE	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,344
Índice cintura-cadera al final del seguimiento (mm), mediana (rango)	0,9 (0,8-3,4)	0,9 (0,7-1,1)	0,335
Glucosa ayunas (mg/dl), mediana (rango)	97 (73-265)	92 (74-191)	0,326
Hemoglobina glicada (%), media \pm DE	5,9 \pm 0,5	5,7 \pm 0,8	0,579
Colesterol total (mg/dl), media \pm DE	196,3 \pm 37,9	181,5 \pm 40,1	0,041
Triglicéridos (mg/dl), mediana (rango)	94 (29-698)	103 (39-710)	0,671
HDL (mg/dl), mediana (rango)	57,7 (24,7-106)	60,1 (30,4-165)	0,728
LDL (mg/dl), mediana (rango)	115 (46,7-194)	103,7 (28-1331)	0,062
Bi total (mg/dl), mediana (rango)	0,5 (0,1-1,8)	0,5 (0,2-3,4)	0,671
AST (UI/L), mediana (rango)	23 (12-131)	24 (15-71)	0,190
ALT (UI/L), mediana (rango)	20 (6-983)	19 (5-142)	0,761
GGT (UI/L), mediana (rango)	21 (5-220)	19,5 (8-983)	0,696
FA (UI/L), mediana (rango)	74 (7-1663)	75 (14-125)	0,570
Plaquetas (10 ³ /mm ³), mediana (rango)	264 (39-606)	270 (122-423)	0,873
PCR (mg/L), mediana (rango)	2 (0,12-16,2)	1,6 (0,2-68)	0,585
Calprotectina (µg/g), mediana (rango)	138 (19,5-2294)	664,6 (43,5-6087)	<0,001
Cuestionarios			
<u>PREDIMED (Dieta mediterránea)</u>			
Puntos totales, mediana (rango)	9 (3-13)	9 (5-14)	0,823
<u>Godin score (Actividad física)</u>			
Puntos totales, mediana (rango)	21 (0-80)	21 (0-56)	0,479
<u>IBDQ-9 (Calidad de vida)</u>			
Puntos totales, mediana (rango)	53 (26-63)	47 (19-60)	0,006

DE (Desviación estándar), IMC (Índice de masa corporal), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), BI (Bilirrubina), AST (Aspartato aminotransferasa), ALT (Alanina aminotransferasa), GGT (Gamma glutamiltransferasa), FA (Fosfatasa alcalina), PCR (Proteína C reactiva), PREDIMED (Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea), Godin score (Cuestionarios sobre actividad física en el tiempo libre), IBDQ-9 (Cuestionario sobre calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal). Se utilizaron la media \pm 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en **negrita** en la tabla.

Al analizar los mismos **parámetros antropométricos, metabólicos y de estilo de vida en función de la calprotectina fecal media (Tabla 8.2)**, se encontró que los pacientes con calprotectina media >250 µg/g presentaban una tendencia a mayores niveles de PCR (mediana de 2 vs. 1,6 mg/L; p=0,050) y LDL (mediana de 115 vs. 103,7 mg/dl; p=0,059), así como menor adherencia a la dieta mediterránea (8,6 vs. 9,2; p=0,170). Sin embargo, los niveles de colesterol total fueron significativamente más bajos en el grupo con inflamación activa (182 vs. 199,9 mg/dl; p=0,009). No se observaron diferencias significativas en otras variables.

Tabla 8.2. Evolución de los parámetros antropométricos, analíticos y estilo de vida en función de calprotectina media elevada o no.

Variable	CLP <250 µg/g (n= 63)	CLP >250 µg/g (n= 65)	p-valor
IMC al inicio del seguimiento (kg/m ²), media ± DE	26,7 ± 3,7	25,2 ± 4,8	0,977
IMC al final del seguimiento (kg/m ²), mediana (rango)	26,5 ± 5,2	26,7 ± 7,2	0,756
Índice cintura-cadera al inicio del seguimiento (mm), media ± DE	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,154
Índice cintura-cadera al final del seguimiento (mm), media ± DE	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,848
Glucosa ayunas (mg/dl), mediana (rango)	96 (73-145)	95 (76-265)	0,678
Hemoglobina glicada (%), media ± DE	5,8 ± 0,6	5,6 ± 0,6	0,476
Colesterol total (mg/dl), media ± DE	199,9 ± 38,2	182 ± 37,2	0,009
Triglicéridos (mg/dl), mediana (rango)	95 8(43-698)	101 (29-469)	0,895
HDL (mg/dl), mediana (rango)	59 (30,4-106)	57,8 (32,3-165)	0,361
LDL (mg/dl), mediana (rango)	115 (47,7-186)	103,7 (42,1-131)	0,059
Bi total (mg/dl), mediana (rango)	0,5 (0,2-1,8)	0,5 (0,1-3,4)	0,477
AST (UI/L), mediana (rango)	23 (12-71)	23 (13-131)	0,641
ALT (UI/L), mediana (rango)	23,5 (5,62)	19 (10-117)	0,207
GGT (UI/L), mediana (rango)	19 (8-181)	18 (6-983)	0,815
FA (UI/L), mediana (rango)	74 (38-169)	75 (7-1663)	0,959
Plaquetas (10 ³ / mm ³), mediana (rango)	270 (119-414)	264 (39-606)	0,494
PCR (mg/L), mediana (rango)	1,6 (0,1-17,4)	2 (0,2-68)	0,050
Calprotectina (µg/g), mediana (rango)	59 (19,5-245)	744,6 (261-6087)	<0,001
Cuestionarios			
<u>PREDIMED (Dieta mediterránea)</u>			
Puntos totales, media ± DE	9,2 ± 2,1	8,6 ± 2,3	0,170
<u>Godin score (Actividad física)</u>			
Puntos totales, mediana (rango)	21 (0-80)	18 (0-62)	0,134
<u>IBDQ-9 (Calidad de vida)</u>			
Puntos totales, mediana (rango)	51 (26-62)	52,5 (19-63)	0,591

DE (Desviación estándar), IMC (Índice de masa corporal), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), BI (Bilirrubina), AST (Aspartato aminotransferasa), ALT (Alanina aminotransferasa), GGT (Gamma glutamiltransferasa), FA (Fosfatasa alcalina), PCR (Proteína C reactiva), PREDIMED (Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea), Godin score (Cuestionarios sobre actividad física en el tiempo libre), IBDQ-9 (Cuestionario sobre calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal). Se utilizaron 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en negrita en la tabla.

5.7. Características de la MASLD y la fibrosis de la muestra

En relación con la **afectación hepática (Tablas 9.1 y 9.2)**, se observó un aumento en la prevalencia de MASLD durante el seguimiento, pasando del 47% al 54% de los pacientes. Esto representa una incidencia acumulada del 7,2% de nuevos casos en la cohorte. En cuanto a la fibrosis significativa, en ambos momentos las cifras rondaron uno de cada diez pacientes afectados de MASLD, siendo las mismas ligeramente menores al final del seguimiento (10% vs. 9,3%).

Tabla 9.1. Evolución de MASLD durante el periodo de seguimiento.

Variable (n=150)	Valor
MASLD al inicio del seguimiento, n (%)	70 (46,7)
MASLD al final del seguimiento, n (%)	81 (54)
MASLD estable durante el seguimiento, n (%)	113 (75,3)
Progresión a MASLD durante el seguimiento, n (%)	24 (16,0)
Regresión de MASLD significativa durante el seguimiento, n (%)	13 (8,7)

MASLD (Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica). Se excluyen los fallecidos por no tener datos de seguimiento.

Tabla 9.2. Evolución de fibrosis significativa durante el periodo de seguimiento.

Variable (n=81)	Valor
Fibrosis significativa al inicio del seguimiento, n (%)	9 (11,1)
Fibrosis significativa al final del seguimiento, n (%)	11 (13,6)
Fibrosis significativa estable durante el seguimiento, n (%)	73 (90,1)
Progresión a fibrosis significativa durante el seguimiento, n (%)	5 (6,2)
Regresión de fibrosis significativa durante el seguimiento, n (%)	3 (3,7)

Así queda reflejado de manera visual en la Figura 5.

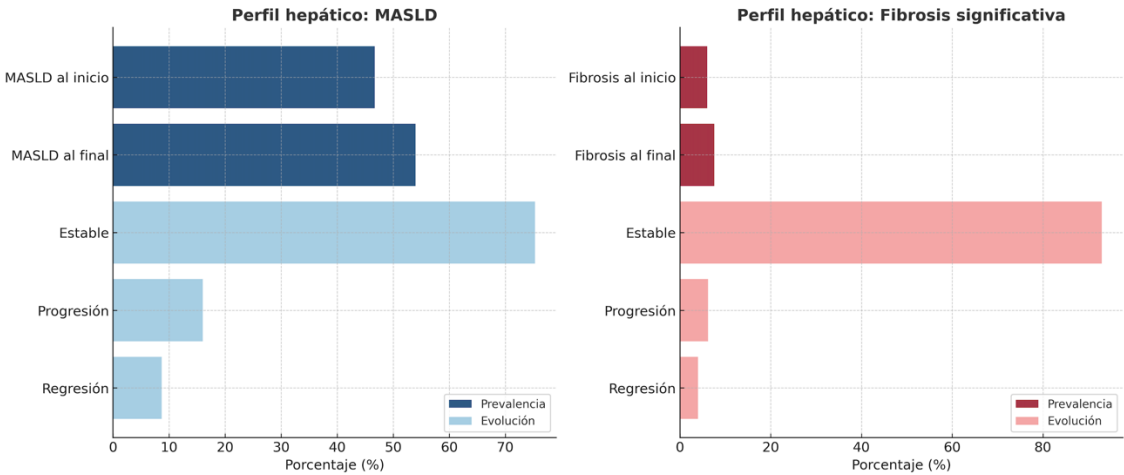


Figura 5. Evolución de MASLD y fibrosis hepática significativa durante el seguimiento.

MASLD (Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica).

5.8. Evolución de la MASLD y la fibrosis según la evolución de la EII

En la **Tabla 10.1** se compara la evolución de la MASLD y la fibrosis significativa de los pacientes con EII que requirieron escalada terapéutica durante el seguimiento ($n = 40$) frente a aquellos que no la necesitaron. Al inicio del seguimiento, la **prevalencia de MASLD** fue similar en ambos grupos (48,2% sin escalada vs 42,5% con escalada; $p = 0,534$), y esta proporción se mantuvo sin cambios significativos al final del seguimiento ($p = 0,534$).

En cuanto a la **evolución de la MASLD**, se observó una tendencia a mayor progresión en el grupo con escalada de tratamiento (25,0% vs 12,8%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,168$).

Respecto a la **fibrosis hepática significativa**, la prevalencia fue baja en ambos grupos tanto al inicio como al final del seguimiento (al final del seguimiento 14,3% en el grupo de no escalada vs 12% en el grupo que precisó escalada; $p = 1,000$). En términos de evolución de la fibrosis, también se observaron cifras similares, con estabilidad en la mayoría de pacientes (89–92%) y un pequeño porcentaje de progresión (7,1% sin escalada vs. 4% con escalada).

Tabla 10.1. Evolución de la MASLD y la fibrosis hepática en función de necesidad o no de cambio de tratamiento.

Variable	No escalada de tratamiento (n=112)	Escalada de tratamiento (n=40)	p-valor
MASLD al inicio del seguimiento			0,534
Sí, n (%)	54 (48,2)	17 (42,5)	
MASLD al final del seguimiento			0,534
Sí, n (%)	54 (48,2)	17 (42,5)	
Evolución de la MASLD durante el seguimiento			0,168
Regresión, n (%)	11 (10,1)	2 (5,0)	
Estable, n (%)	84 (77,1)	28 (70,0)	
Progresión, n (%)	14 (12,8)	10 (25,0)	
	(n=56)	(n=25)	
Fibrosis hepática significativa al inicio del seguimiento			1,000
Sí, n (%)	6 (10,7)	3 (12)	
Fibrosis hepática significativa al final del seguimiento			1,000
Sí, n (%)	8 (14,3)	3 (12,0)	
Evolución de la fibrosis hepática durante el seguimiento			1,000
Regresión, n (%)	2 (3,6)	1 (4,0)	
Estable, n (%)	50 (89,3)	23 (92,0)	
Progresión, n (%)	4 (7,1)	1 (4,0)	

MASLD (Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica). Se utilizaron la media \pm 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en negrita en la tabla.

Los resultados de la **Tabla 10.2** muestran que la **prevalencia de MASLD** al inicio y al final del seguimiento fue similar entre pacientes con niveles bajos de calprotectina fecal y aquellos con niveles elevados sin diferencias estadísticamente significativas (42,9% vs 47,7%, $p = 0,583$).

En cuanto a la **evolución de la MASLD**, tanto el grupo con CLP <250 como el grupo con CLP >250 µg/g presentaron un porcentaje muy similar de progresión (en torno al 18% en ambos), con una proporción mayoritaria de casos, y una pequeña proporción de regresión (<10%). Tampoco se observaron diferencias significativas en esta variable ($p = 0,866$).

Respecto a la **fibrosis hepática significativa**, su prevalencia fue baja en ambas categorías, si bien algo mayor en el grupo con calprotectina elevada al final del seguimiento (6,1% en CLP <250 vs 8,6% en CLP >250, $p = 1,000$), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente relevantes en la evolución de la fibrosis hepática, pero sólo se observó una tendencia a la mayor progresión en el grupo de calprotectina elevada (3,0% vs 5,7%; $p = 1,000$).

Tabla 10.2. Evolución de la MASLD y la fibrosis hepática en función de calprotectina media elevada o no.

Variable	CLP <250 µg/g (n= 63)	CLP >250 µg/g (n= 65)	p-valor
MASLD al inicio del seguimiento			0,583
Sí, n (%)	27 (42,9)	31 (47,7)	
MASLD al final del seguimiento			0,583
Sí, n (%)	27 (42,9)	31 (47,7)	
Evolución de la MASLD durante el seguimiento			0,866
Regresión, n (%)	4 (6,5)	6 (9,5)	
Estable, n (%)	47 (75,8)	46 (73,0)	
Progresión, n (%)	11 (17,7)	11 (17,5)	
	(n=33)	(n=35)	
Fibrosis hepática significativa al inicio del seguimiento			1,000
Sí, n (%)	2 (6,1)	3 (8,6)	
No, n (%)			
Fibrosis hepática significativa al final del seguimiento			1,000
Sí, n (%)	2 (6,1)	3 (8,6)	
No, n (%)			
Evolución de la fibrosis hepática durante el seguimiento			1,000
Regresión, n (%)	1 (3)	2 (5,7)	
Estable, n (%)	31 (93,9)	31 (88,6)	
Progresión, n (%)	1 (3)	2 (5,7)	

MASLD (Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica). Se utilizaron la media \pm 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. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05, señalados en **negrita** en la tabla.

6. DISCUSIÓN

6.1. Resultados principales

La relación entre la EII y las comorbilidades metabólicas, particularmente la MASLD, ha ganado una **relevancia creciente en la literatura científica** en los últimos años. Tradicionalmente vistas como entidades independientes, la EII es ahora cada vez más reconocida como una **condición sistémica** con múltiples manifestaciones extraintestinales y comorbilidades que impactan la salud global y el pronóstico de los pacientes.

El presente estudio prospectivo de cohorte longitudinal, realizado en una población bien caracterizada de pacientes con EII seguidos en nuestro centro, aporta **evidencia sobre la evolución de la carga metabólica y hepática, específicamente sobre la MASLD y la fibrosis asociada**, a lo largo de un período de seguimiento de aproximadamente 4,4 años.

Observamos un incremento significativo en la prevalencia de MASLD, pasando del 46,8% al inicio al 54% al final del seguimiento, con una incidencia acumulada del 7,2% de nuevos casos en nuestra cohorte. Paralelamente, se registraron cambios estadísticamente significativos en parámetros antropométricos y analíticos clave, incluyendo un aumento del IMC y el índice cintura-cadera, colesterol total, y enzimas hepáticas (AST, ALT, FA), junto con la aparición de nuevas comorbilidades como HTA, DM2 y dislipemia durante el seguimiento. Un hallazgo destacable fue la asociación significativa entre la inflamación persistente, evaluada mediante calprotectina fecal elevada, y la aparición de hipercolesterolemia con necesidad de tratamiento.

Todo esto, sugiere una clara tendencia hacia el desarrollo de una importante comorbilidad metabólica en los pacientes con EII.

6.2. Comparación con la literatura previa

- *Comorbilidades metabólicas en pacientes con EII*

Los pacientes con EII presentan un perfil de riesgo metabólico cada vez más relevante, como ya ha sido ampliamente documentado en la literatura.

La prevalencia creciente de **sobrepeso y obesidad** se refleja también en aquellos con EII, en los que se han reportado tasas de sobrepeso del 20-40% y de obesidad entre el 15-40%. Nuestros resultados son consistentes con estos datos: observamos un aumento significativo del IMC durante el seguimiento, con un incremento de la mediana de 25,6 a 26,4 kg/m² (p<0,001), reflejando una tendencia hacia la ganancia ponderal progresiva en esta población. Este hallazgo

refuerza la evidencia previa que muestra cómo los pacientes con EII, pese a su tradicional consideración como población con bajo riesgo metabólico, comparten en la actualidad los mismos patrones obesogénicos que la población general. Factores como la mejora de los tratamientos que permiten mayor control de la inflamación y la reducción del catabolismo, junto con hábitos de vida subóptimos, pueden explicar este cambio de paradigma (116,117).

En cuanto al **perfil lipídico**, nuestros datos revelaron un notable aumento de la hipercolesterolemia con necesidad de tratamiento a lo largo del seguimiento (del 5,3% al 18%; $p=0,041$, en pacientes con necesidad de escalada de tratamiento de la EII; y 3,2% frente a 15%; $p=0,012$ en pacientes con calprotectina media elevada). Estos resultados son coherentes con la hipótesis de que la inflamación crónica sistémica en la EII puede contribuir a la disfunción metabólica, presentando en un mayor porcentaje cifras lo suficientemente elevadas como para necesitar de intervención terapéutica, reflejándose esto posteriormente en cifras más bajas de colesterol en el grupo de peor evolución ($181,5 \pm 40,1$ vs. $196,3 \pm 37,9$; $p=0,041$ según escalada o no de tratamiento y $182 \pm 37,2$ vs. $199,9 \pm 38,2$; $p=0,009$ según calprotectina media elevada o no). Esto concuerda con estudios previos cuyos resultados sugerían que el componente inflamatorio de la EII se asocia con la aceleración del proceso aterosclerótico y la aparición de alteraciones lipídicas (19,118).

A nivel del **metabolismo glucémico**, se observó una tendencia al aumento de alteraciones durante el seguimiento, con un incremento de la prevalencia de prediabetes y DM2 (con 10 nuevos diagnósticos de prediabetes (6,5%) y 8 de DM2 (5,2%). Aunque nuestros datos no confirmaron una asociación estadísticamente significativa entre mala evolución de la EII y desarrollo de alteraciones glucémicas, los resultados sugieren una tendencia que podría significación estadística en estudios con mayor potencia. La coexistencia de inflamación crónica, MASLD y alteraciones glucémicas en muchos de estos pacientes resulta concordante con los hallazgos en la literatura previa y la fisiopatología solapada de estas entidades (119,120).

Sobre los **marcadores de inflamación**, se han visto niveles más elevados de calprotectina en el grupo con necesidad de escalada de tratamiento (138 vs 664,6; $p<0,001$), encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Por lo que la valoración conjunta de ambos indicadores (necesidad o no de escalada terapéutica y calprotectina media elevada o no) parece apropiada como guía para valorar la evolución de estos pacientes.

Respecto a la **HTA**, en nuestra cohorte se observó una tendencia al aumento de nuevos diagnósticos durante el seguimiento, con una prevalencia del 11,7% inicial y un 7,8% de nuevos

casos, aunque sin alcanzar significación estadística. Si bien, esta tendencia no se vió claramente definida por una peor evolución de la EII, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral (121).

- Prevalencia y evolución de MASLD en pacientes con EII

Como ya se ha mencionado en múltiples ocasiones a lo largo de este estudio, la **MASLD** constituye una de las comorbilidades metabólicas más relevantes en pacientes con EII, y así se ha reflejado en nuestra cohorte, donde la prevalencia inicial fue del 46,8%, con un aumento al 54% al final del seguimiento; valores considerablemente superiores a los encontrados en otros estudios como el de Lin A, et al. o Rodríguez-Duque JC, et.al.; donde la población general contaba con una prevalencia en torno al 25-30% y los pacientes con EII situada entre el 32-42% (28,78).

Este hallazgo es consistente con la literatura reciente que sugiere una prevalencia creciente, basada en el sumatorio de la inflamación crónica y la disbiosis intestinal que comparten estados dos entidades. Así, nuestros resultados son coherentes con los reportados por Saroli-Palumbo et al., quienes recomendaron el cribado sistemático de MASLD en pacientes con EII tras constatar su alta prevalencia, independientemente de los FRCV tradicionales. Sin embargo, contrastan parcialmente con el estudio de Martínez-Domínguez et al., que no halló diferencias significativas en la prevalencia de MASLD entre pacientes con EII y controles sanos. Esta discrepancia podría explicarse, como han sugerido varios autores, por la influencia de variables como los hábitos dietéticos, el nivel de actividad física o la composición de la microbiota intestinal, factores que no siempre se controlan en los estudios disponibles (112,113).

Además, cabe destacar que estudios recientes muestran que incluso pacientes con EII y peso normal presentan una incidencia elevada de MASLD respecto a la población general. Nuestros hallazgos refuerzan esta idea, dado que la progresión de MASLD en nuestra cohorte no se limitó a los pacientes con sobrepeso u obesidad, sino que se observó en un contexto de ganancia ponderal progresiva y de perfil metabólico alterado, incluso en pacientes sin obesidad franca (113).

En cuanto a la relación de esta prevalencia con la evolución de la EII, fue mayor en el grupo de calprotectina media elevada, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística (47,7% vs 42,9%; $p=0,583$).

En cuanto a la **fibrosis hepática**, en nuestra cohorte la prevalencia pasó de un 11,1% al inicio a un 13,6% al final del seguimiento. Esta progresión, concuerda con los resultados de estudios previos como el de Martínez-Domínguez et al., que también observó un incremento de la fibrosis en pacientes con EII (113).

De nuevo, a la hora de relacionar estos hallazgos con la evolución de la EII, fue el grupo con calprotectina media elevada el que presentó mayor prevalencia (8,6% vs. 6,1%; $p=1,000$), con mayor tendencia a la progresión (5,7% vs. 3%; $p=1,000$).

- *Estilo de vida y su relación con comorbilidades metabólicas*

El estilo de vida constituye un factor determinante en la evolución metabólica y hepática de los pacientes con EII, tal y como refleja la literatura actual.

Estudios previos, como el de Chicco et al. y Alberger et al., destacan el bajo nivel de **adherencia a la dieta mediterránea** en pacientes con EII y sugieren que una dieta antiinflamatoria como esta, ejerce un efecto protector sobre la evolución metabólica y hepática. En nuestra cohorte, la adherencia a la dieta mediterránea no mostró una asociación significativa con la evolución favorable o no de la EII, ni con otras comorbilidades metabólicas; aunque sí se apreció una tendencia a la menor adherencia en el grupo de calprotectina media elevada ($8,6 \pm 2,3$ vs. $9,2 \pm 2,1$; $p=0,170$) que quizá pudiera alcanzar la significación estadística con un tamaño muestral mayor (122,123)

En el mismo sentido, la práctica de **ejercicio físico regular**, mostró en nuestra cohorte una tendencia al menor nivel de calprotectina media en pacientes físicamente activos, encontrándose valores del Godin Score de en torno al 21 en el grupo de calprotectina media normal vs. de 18 en el de calprotectina media elevada; $p=0,134$). Este hallazgo es consistente con la amplia evidencia que respalda el efecto beneficioso del ejercicio sobre el perfil cardiometabólico y hepático (124,125).

En cuando a la **calidad de vida**, sí que se objetivaron resultados estadísticamente significativos; en este caso, al hacer distinción según la evolución de la EII, aquellos que precisaron de escalada terapéutica presentaron una puntuación significativamente más baja en el cuestionario IBDQ-9 (47 vs. 53; $p=0,006$) lo que es esperable dadas las alteraciones metabólicas y comorbilidades que se han demostrado más frecuentemente en este grupo.

Estos resultados subrayan la necesidad de promover activamente intervenciones sobre el estilo de vida en pacientes con EII, no solo con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad, sino también para reducir el riesgo de comorbilidades metabólicas y hepáticas, en línea con las recomendaciones emergentes en medicina personalizada.

6.3. Valor clínico y aplicabilidad

Los resultados de nuestro estudio refuerzan la importancia clínica de la carga creciente de comorbilidades metabólicas y MASLD en pacientes con EII, incluso en aquellos en remisión clínica; y con ello, subrayan la necesidad urgente de integrar la evaluación hepática y metabólica como parte del manejo integral de estos pacientes.

La incorporación sistemática de la evaluación hepática (ET y scores no invasivos) permitiría una **detección precoz** de formas incipientes de MASLD, mejorar la estratificación del riesgo metabólico y hepático, e incorporar parámetros metabólicos en las decisiones terapéuticas. De este modo, se contribuiría a prevenir la progresión hacia fibrosis avanzada, eventos cardiovasculares y complicaciones metabólicas, con un impacto directo en la calidad de vida.

Esto apoyaría la implementación de un modelo de seguimiento proactivo, basado en técnicas coste-efectivas, que podría **reducir los costes** derivados de hospitalizaciones, tratamientos avanzados o cirrosis. La optimización del uso de recursos diagnósticos mediante cribado dirigido a pacientes en mayor riesgo de estas complicaciones, evitaría exploraciones innecesarias y priorizaría la atención a los pacientes con mayor riesgo.

Además, **a nivel social** mejoraría la autonomía y la calidad de vida de pacientes jóvenes con EII, reduciendo la carga de enfermedad crónica en esta población y aumentando la concienciación sobre la salud metabólica y hepática. El trabajo conjunto con asociaciones de pacientes (ACCU Aragón) y la elaboración de materiales divulgativos y sesiones formativas facilitarían la transferencia de este conocimiento a la práctica clínica y a la población.

Actualmente, las **guías clínicas no contemplan recomendaciones claras para el cribado sistemático de MASLD en pacientes con EII, a pesar de la creciente evidencia de su alta prevalencia y relevancia pronóstica**. Este constituye, por tanto, un **vacío asistencial** importante. Nuestro estudio aporta datos valiosos sobre prevalencia, evolución y factores asociados, y puede contribuir a elaborar futuras recomendaciones clínicas adaptadas a esta población.

La **utilización de técnicas no invasivas como la elastografía de transición** (CAP y kPa) se presenta como una herramienta factible, reproducible y coste-efectiva, que permite su integración en el circuito habitual de seguimiento de los pacientes con EII. Su implementación podría facilitar la detección precoz de pacientes con mayor riesgo, orientando un manejo más personalizado y multidisciplinar.

Además, el hallazgo de la **asociación entre inflamación persistente** (calprotectina media elevada) y **dislipemia** con necesidad de tratamiento sugiere que un control más estricto de la inflamación intestinal podría tener beneficios metabólicos sistémicos. Esto apoya la necesidad de un **enfoque terapéutico integral**, que no solo busque controlar la actividad intestinal, sino también optimizar el perfil metabólico y hepático del paciente.

Por otra parte, el **aumento del IMC** y la **incidencia de nuevas comorbilidades metabólicas** observadas durante el seguimiento refuerzan la necesidad de reforzar las **estrategias de consejo sobre estilo de vida**; insistiendo en la importancia de la adherencia a la dieta mediterránea y el ejercicio físico regular. La colaboración entre gastroenterólogos, nutricionistas y especialistas en actividad física resulta esencial para abordar estos factores modificables.

Aplicabilidad y transferencia

Los resultados de este estudio tienen una **aplicabilidad inmediata**: las herramientas diagnósticas utilizadas (ET y analítica estándar) están ya implantadas en la práctica clínica habitual. El conocimiento generado podría ser incorporado de forma rápida en unidades de EII o en comités multidisciplinares.

Además, de los resultados, podría derivarse un protocolo de seguimiento fácilmente transferible a otras unidades de EII. El desarrollo **de algoritmos de cribado personalizados** podría permitir incluso su escalado a nivel nacional, con el potencial de generar recomendaciones formales para la vigilancia metabólica y hepática en pacientes con EII.

Este estudio contribuye de manera significativa al avance del conocimiento sobre la interrelación entre la EII, la inflamación sistémica, el estilo de vida y el daño hepático subclínico. Proporciona una **base sólida para futuras investigaciones multicéntricas y para el diseño de estrategias de cribado e intervención más personalizadas**, que permitan mejorar el pronóstico global de los pacientes con EII y promover una atención verdaderamente integral.

6.4. Limitaciones y fortalezas

- Limitaciones

En primer lugar, el **tamaño muestral**, aunque adecuado para un estudio de cohorte en un único centro (154 pacientes), podría ser insuficiente para detectar asociaciones de menor magnitud o eventos poco frecuentes. El **período de seguimiento** (aproximadamente 4,4 años) podría no ser suficiente para observar una progresión significativa de la fibrosis hepática a estadios avanzados en una proporción elevada de pacientes, dado el curso habitualmente lento de esta complicación.

La **naturaleza observacional** del estudio impide establecer relaciones de causalidad definitivas. Asimismo, el análisis estadístico se basó en **comparaciones bivariadas**, sin incorporar análisis multivariantes que permitirían ajustar por posibles factores de confusión y estimar asociaciones independientes. Por tanto, los resultados deben interpretarse como asociaciones observacionales.

El **uso de técnicas no invasivas (CAP y kPa)** para la evaluación de la MASLD y la fibrosis, aunque constituye una fortaleza en cuanto a su aplicabilidad clínica, supone una limitación frente al diagnóstico histológico, que permitiría diferenciar con precisión esteatohepatitis y estadios histológicos de fibrosis. Además, la precisión de CAP y kPa puede verse influida por factores como la inflamación intestinal activa, el grado de obesidad, el contenido intestinal, o variaciones técnicas.

Algunas variables, como la presencia de **comorbilidades metabólicas o eventos cardiovasculares**, se obtuvieron a partir de historias clínicas, lo que podría introducir sesgo de información o subregistro.

Por último, al tratarse de un estudio realizado en un **único centro**, con una cohorte homogénea de pacientes seguidos en una unidad de EII especializada, la generalización de los resultados a otras poblaciones con diferente perfil sociodemográfico, carga inflamatoria o manejo clínico podría estar limitada.

- Fortalezas

Es uno de los pocos estudios **prospectivos** que evalúa la evolución de la MASLD, la fibrosis hepática y las comorbilidades metabólicas en una **cohorte bien caracterizada** de pacientes con EII y seguimiento longitudinal definido, aportando una visión dinámica de esta interacción compleja.

La cohorte es homogénea, con **seguimiento protocolizado y una elevada calidad de los datos** clínicos y de imagen. La evaluación de CAP y kPa fue realizada por un **único operador entrenado**, garantizando la estandarización de la técnica. La inclusión de variables relacionadas con el **estilo de vida** y la evaluación sistemática de marcadores de **inflamación intestinal**, como la calprotectina fecal, nos ha permitido explorar su asociación con desenlaces metabólicos y hepáticos, identificando señales relevantes como la relación entre inflamación intestinal persistente e hipercolesterolemia.

Otra fortaleza destacable es el uso de **herramientas no invasivas** validadas (CAP y kPa), ampliamente aplicables en la práctica clínica habitual, lo que facilita la traslación de los resultados

a la atención real de los pacientes. Además, es uno de los pocos estudios que ha evaluado la **incidencia** —y no solo la prevalencia transversal— de MASLD y fibrosis en pacientes con EII.

Por último, el hecho de que el estudio se haya desarrollado en un **entorno de práctica clínica real** refuerza la aplicabilidad de los hallazgos y permite generar hipótesis relevantes para futuros estudios multicéntricos y para el diseño de estrategias de medicina personalizada en esta población.

6.5. Epílogo

En definitiva, nuestro estudio confirma la **elevada prevalencia y el aumento** de la **MASLD y la creciente carga de comorbilidades metabólicas** en pacientes con EII a lo largo de un seguimiento a medio plazo. La **inflamación intestinal persistente**, presente en los casos con una evolución desfavorable, parece estar asociada con ciertas alteraciones metabólicas como la hipercolesterolemia. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una **vigilancia activa** de la MASLD y los factores de riesgo cardiometabólico en la población con EII, y refuerzan la pertinencia de un **abordaje integral y multidisciplinar** en su manejo clínico. La aplicación de **técnicas no invasivas** como la elastografía de transición se postula como una estrategia factible para el cribado y seguimiento.

Si bien nuestro estudio aporta evidencia prospectiva valiosa en un campo con conocimiento aún heterogéneo, **estos resultados deberían ser confirmados en estudios posteriores** con un mayor tamaño muestral que permita realizar análisis multivariantes para determinar la asociación independiente de los factores identificados, un seguimiento a más largo plazo para evaluar la progresión de la fibrosis y los eventos clínicos, y la inclusión de cohortes en diferentes ámbitos geográficos para mejorar la generalización.

Nuestro trabajo, no obstante, **resulta en un punto de partida relevante** para seguir profundizando en la compleja interrelación entre la EII y la salud cardiometabólica y hepática, y para orientar futuras estrategias de prevención y manejo personalizado en estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio demuestra que los **pacientes con una evolución clínica desfavorable de la EII**, definida por la necesidad de escalada terapéutica y/o niveles persistentemente elevados de calprotectina fecal, **presentan un perfil metabólico más alterado**, con una mayor prevalencia de hipercolesterolemia y una tendencia al desarrollo de otras comorbilidades como hipertensión o diabetes. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de **MASLD** ni de fibrosis hepática según estos marcadores, sí se evidenció una tendencia **a mayor progresión en el grupo de calprotectina elevada** (5,7% vs. 3%).
2. Se observó una elevada **prevalencia basal de MASLD, del 46,8%, con un incremento al 54%** durante el seguimiento, así como una prevalencia de **fibrosis significativa que aumentó del 11,1% al 13,6%** durante el seguimiento. La **incidencia acumulada de nuevas comorbilidades metabólicas también fue notable**, siendo el 9,1% en hipercolesterolemia, el 7,8% en la hipertensión, el 5,2% en el caso de la diabetes mellitus tipo 2 y hasta del 27,9% en el caso de la insuficiencia renal. Además durante el seguimiento se dio un caso de infarto de miocardio y dos de accidente cerebrovascular.
3. Se observó que **los pacientes con peor evolución clínica de la EII** según necesidad de escalada terapéutica presentaban una **menor calidad de vida autopercebida**, alcanzando esta diferencia significación estadística ($p=0,006$). Asimismo, se identificó una **menor adherencia a la dieta mediterránea y menor frecuencia de ejercicio físico regular** en el grupo de pacientes con calprotectina media elevada, si bien, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos hallazgos sugieren que la evolución inflamatoria activa de la EII podría asociarse a un estilo de vida más desfavorable y a un mayor deterioro del bienestar global.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Le Berre C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Can we change the natural course of inflammatory bowel disease? Vol. 16, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2023.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. The Lancet. 2017 Apr;389(10080):1741–55.
3. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016 Mar 1;10(3):239–54.
4. García G, Hinojosa del Val F. Enfermedad inflamatoria intestinal [4ª ed.] [Internet]. Available from: <https://rebiunoda.pro.baratznet.cloud:38443/OpacDiscovery/public/catalog/detail/b2FpOmNlbGVicmF0aW9uOmVzLmJhcmF0ei5yZW4vMjI4Njc2MjA>
5. Hepatología G, Garcia Sague B, Brunet Mas E, Vela E, Melcarne L, Patricia Llovet L, et al. Gastroenterología y Hepatología 46 (2023):S88–56-IMPACTO ECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN CATALUÑA Digitalization for the Sustainability of the Healthcare System (DS3), IDIBELL [Internet]. 2023. Available from: <https://www.elsevier.es/gastroenterologia>
6. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017 Feb 1;152(2):313–321.e2.
7. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. Vol. 18, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Research; 2021. p. 56–66.
8. 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. The Lancet. 2017 Dec;390(10114):2769–78.
9. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. Vol. 18, Clinical Gastroenterology and Hepatology. W.B. Saunders; 2020. p. 1252–60.
10. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-scale epidemiological study. J Clin Med. 2021 Jul 1;10(13).
11. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. Gastroenterology. 2019 Apr 1;156(5):1345–1353.e4.
12. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. J Can Assoc Gastroenterol. 2019 Feb 2;2(Supplement 1):S73–80.
13. Eyowas FA, Schneider M, Balcha SA, Pati S, Getahun FA. Multimorbidity and health-related quality of life among patients attending chronic outpatient medical care in Bahir Dar, Northwest Ethiopia: The application of partial proportional odds model. PLOS Global Public Health. 2022 Nov 1;2(11 November).
14. Hernández B, Reilly RB, Kenny RA. Investigation of multimorbidity and prevalent disease combinations in older Irish adults using network analysis and association rules. Sci Rep. 2019 Dec 1;9(1).
15. Carrasco-Ribelles LA, Roso-Llorach A, Cabrera-Bean M, Costa-Garrido A, Zabaleta-Del-Olmo E, Toran-Monserrat P, et al. Dynamics of multimorbidity and frailty, and their contribution to mortality, nursing home and home care need: A primary care cohort of 1 456 052 ageing people. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>
16. Pearson-Stuttard J, Ezzati M, Gregg EW. Multimorbidity—a defining challenge for health systems. Vol. 4, The Lancet Public Health. Elsevier Ltd; 2019. p. e599–600.
17. Mosli MH, Alsaifi M, Alsanee MN, Alhasani F, Ahmed M, Saadah O.

- Multimorbidity among inflammatory bowel disease patients in a tertiary care center: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2022 Dec 1;22(1).
18. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;4(8):643–54.
19. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, Hueb JC, de Paiva SAR, Sassaki LY. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:107–13.
20. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus E V. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan 2;12(1):26–35.
21. Nuñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2021 Mar;44(3):236–42.
22. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith SH, Pounder RE, Wakefield AJ, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. Vol. 38, *Gut.* 1996.
23. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The Incidence of Arterial Thromboembolic Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008 Jan;6(1):41–5.
24. Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Aug;16(8):1387–92.
25. Kirchgessner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingen M. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1261–8.
26. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2020 May;72(5):828–38.
27. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. Vol. 68, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 296–304.
28. Rodriguez-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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023 Feb 1;21(2):406–414.e7.
29. Wai-Sun Wong V, Kanwal F. On the Proposed Definition of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Vol. 19, *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders; 2021. p. 865–70.
30. Liebe R, Esposito I, Bock HH, vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. Vol. 74, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2021. p. 1455–71.
31. 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 Jan;8(1):20–30.
32. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P, Mishra A, Rafiq N, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut.* 2020 Mar;69(3):564–8.
33. Wong VWS, Ekstedt M, Wong GLH, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. Vol. 79, *Journal of Hepatology.* Elsevier B.V.; 2023. p. 842–52.
34. Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Ann Hepatol.* 2023 Mar 1;28(2).
35. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva G V, Giannini EG, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002–2033: the ITA.LI.CA database. *Gut.* 2023 Jan;72(1):141–52.
36. García Mateo S, Gomollón García F, Gargallo Puyuelo CJ, Lanás Arbeloa A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal y comorbilidades metabólicas: prevalencia, biomarcadores y estrategias de prevención. Zaragoza; 2024.

37. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):793–801.
38. Calleja JL TJ. EHGNA. Enfermedad del hígado graso no alcohólico: un estudio integral. Libroacadémico [Internet]. 2021;199. Available from: <http://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/download/27366/31037>
39. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1038–48.
40. Lee H, Lee Y ho, Kim SU, Kim HC. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021 Oct 1;19(10):2138–2147.e10.
41. López San Román A, Muñoz Antonio López San Román F, Ramón Cajal G, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease Comorbidity, the Context, definition. *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2723–33.
42. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 7868–81.
43. Drew L. Potentially reversable FIGHTING THE FATTY LIVER. 2017.
44. Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Non-Alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options. Vol. 119, *Cardiovascular Research.* Oxford University Press; 2023. p. 1787–98.
45. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 16, *Lipids in Health and Disease.* BioMed Central Ltd.; 2017.
46. Fujii H, Kawada N. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020.
47. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Feb 1;160(3):912–8.
48. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. Vol. 50, *Molecular Metabolism.* Elsevier GmbH; 2021.
49. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 19;17(4):223–37.
50. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. Vol. 132, *Chinese Medical Journal.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1610–4.
51. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Vol. 76, *Cellular and Molecular Life Sciences.* Birkhauser Verlag AG; 2019. p. 473–93.
52. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1275–83.
53. Facchin S, Vitulo N, Calgaro M, Buda A, Romualdi C, Pohl D, et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology and Motility.* 2020 Oct 1;32(10).
54. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128–39.
55. Chang P V., Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 11;111(6):2247–52.
56. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr 29;5.
57. Del Barrio M, Lavín L, Santos-Laso Á, Arias-Loste MT, Odriozola A, Rodríguez-Duque JC, et al. Faecal Microbiota Transplantation, Paving the Way to Treat Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 24, *International Journal of*

- Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
58. Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-Protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1421–32.
 59. Klindt C, Reich M, Hellwig B, Stindt J, Rahnenführer J, Hengstler JG, et al. The g protein-coupled bile acid receptor tgr5 (Gpbar1) modulates endothelin-1 signaling in liver. *Cells*. 2019 Nov 1;8(11).
 60. Marchesini G DCDJCANVRV et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
 61. Zhang Q, Liu S, Wu J, Zhu S, Wu Y, Wu S, et al. Non-alcoholic fatty liver degree and long-term risk of incident inflammatory bowel disease: A large-scale prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2024 Jul 20;137(14):1705–14.
 62. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep 1;75(3):659–89.
 63. Lee SS, Park H, Ho Park S. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2014;23(20):7392–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20>.
 64. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011 Dec;43(8):617–49.
 65. Iruzubieta P, González M, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J. Diagnosis and Characterization of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: *Liver Research and Clinical Management*. InTech; 2018.
 66. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018 Aug 1;155(2):307–310.e2.
 67. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019 Jul 21;29(7):3564–73.
 68. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1022–30.
 69. Johnson AM, Harmsen WS, Aniwan S, Tremaine WJ, Abu Dayyeh BK, Loftus E V. Prevalence and Impact of Obesity on Disease-specific Outcomes in a Population-based Cohort of Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 1;15(11):1816–23.
 70. Sanyal AJ, Castera L, Wong VWS. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. Vol. 21, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2023. p. 2026–39.
 71. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(8):1937–44.
 72. Kumarapperuma H, Wang R, Little PJ, Kamato D. Mechanistic insight: Linking cardiovascular complications of inflammatory bowel disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2024 Apr;34(3):203–11.
 73. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. Vol. 42, *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH; 2020.
 74. R Spagnuolo 1 LAACTLRMMCCFLPD. Multifaceted pathogenesis of liver steatosis in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(18):5818–25.
 75. Whorwell PJ, Hawkins R, Dewbury K, Wright R. Ultrasound survey of gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984 Oct;29(10):930–3.
 76. Broome U, Hultcrantz R. Liver histology and follow up of 68 patients with

- ulcerative colitis and normal liver function tests. Vol. 31, Gut. 1990.
77. G. RIEGLER RDGCS. Hepatobiliary Alterations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study. Scand J Gastroenterol. 1998 Jan 8;33(1):93–8.
78. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 27, Inflammatory Bowel Diseases. Oxford University Press; 2021. p. 947–55.
79. Sagami S, Ueno Y, Tanaka S, Fujita A, Hayashi R, Oka S, et al. Significance of non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease: A retrospective cohort study. Hepatology Research. 2017 Aug 28;47(9):872–81.
80. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Jun;23(6):998–1003.
81. Schröder T, Schmidt KJ, Olsen V, Möller S, Mackenroth T, Sina C, et al. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jun;27(6):698–704.
82. Chen J, Dan L, Tu X, Sun Y, Deng M, Chen X, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver function markers are associated with Crohn's disease but not Ulcerative Colitis: a prospective cohort study. Hepatol Int. 2023 Feb 1;17(1):202–14.
83. van Lingen E, Tushuizen ME, Steenhuis MEJ, van Deynen T, Martens J, Morales DDI, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease patients is associated with increased liver fat content and liver fibrosis during follow-up. Int J Colorectal Dis. 2022 Feb 17;37(2):349–56.
84. Trifan A, Stafie R, Rotaru A, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, et al. Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. J Clin Med. 2022 Oct 1;11(19).
85. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Sep;7(8):e279–85.
86. Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors. Inflamm Bowel Dis. 2018 Jun 8;24(7):1589–96.
87. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. Inflamm Bowel Dis. 2019 Jan 1;25(1):124–33.
88. Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. World J Gastroenterol. 2019 Oct 7;25(37):5676–86.
89. Veltkamp C, Lan S, Korompoki E, Weiss KH, Schmidt H, Seitz HK. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2022 May 1;11(9).
90. Ritaccio G, Stoleru G, Abutaleb A, Cross RK, Shetty K, Sakiani S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Common in IBD Patients However Progression to Hepatic Fibrosis by Noninvasive Markers Is Rare. Dig Dis Sci. 2021 Sep 1;66(9):3186–91.
91. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease article. Cell Death Dis. 2018 Feb 1;9(2).
92. Gravina AG, Pellegrino R, Palladino G, D'Onofrio R, Mammone S, Arboreto G, et al. Inflammatory bowel diseases patients suffer from significant low levels and barriers to physical activity: The “BE-FIT-IBD” study. World J Gastroenterol. 2023;29(41):5668–82.
93. 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 Sep 1;15(18).
94. Liu J, Ge X, Ouyang C, Wang D, Zhang X, Liang J, et al. Prevalence of

- Malnutrition, Its Risk Factors, and the Use of Nutrition Support in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Jun 1;28:S59–66.
95. Jaber M, Altamimi M, Altamimi A, Cavaliere S, De Filippis F. Mediterranean diet diminishes the effects of Crohn's disease and improves its parameters: A systematic review. *Nutr Health*. 2022 May 25;
 96. Papada E, Amerikanou C, Forbes A, Kaliora AC. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur J Nutr*. 2020 Apr 20;59(3):1115–21.
 97. Çelik K, Güveli H, Erzin YZ, Kenger EB, Özlü T. The Effect of Adherence to Mediterranean Diet on Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2023 Jul 1;34(7):714–9.
 98. Fiorindi C, Dinu M, Gavazzi E, Scaringi S, Ficari F, Nannoni A, et al. Adherence to mediterranean diet in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Dec;46:416–23.
 99. Agrawal T, Acquah I, Dey AK, Glassner K, Abraham B, Blankstein R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in a nationally representative adult population with inflammatory bowel disease without atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Prev Cardiol*. 2021 Jun 1;6.
 100. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. Vol. 53, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 379–89.
 101. Abenavoli L, Giubilei L, Procopio AC, Spagnuolo R, Luzzza F, Boccuto L, et al. Gut Microbiota in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Complex Interplay. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
 102. Ospino-Rodriguez M, Licon-Vera E, Raad-Sarabia M, Betancur-Vasquez C, Gomez-Alvarez L. Esteatohepatitis no alcohólica: De la fisiopatología al diagnóstico Non-alcoholic steatohepatitis: From pathophysiology to diagnosis.
 103. Bamola VD, Ghosh A, Kapardar RK, Lal B, Cheema S, Sarma P, et al. Gut microbial diversity in health and disease: experience of healthy Indian subjects, and colon carcinoma and inflammatory bowel disease patients. *Microb Ecol Health Dis*. 2017 Jan 1;28(1):1322447.
 104. Song Q, Zhang X. The Role of Gut–Liver Axis in Gut Microbiome Dysbiosis Associated NAFLD and NAFLD-HCC. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022.
 105. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016 Nov 1;65(11).
 106. Godny L, Dotan I. Is the Mediterranean Diet in Inflammatory Bowel Diseases Ready for Prime Time? *J Can Assoc Gastroenterol*. 2024 Feb 2;7(1):97–103.
 107. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 27;16(1):35–56.
 108. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1128/MMBR>
 109. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol*. 2017 Mar 6;8.
 110. Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, Gianfranceschi G, Liguori R, Antinozzi M, et al. Mediterranean diet, physical activity and gut microbiome composition: A cross-sectional study among healthy young italian adults. *Nutrients*. 2020 Jul 1;12(7).
 111. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zaccagnello SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015 Nov 1;64(11):1744–54.
 112. Martínez Domínguez SJ, Gomollón García F, Gargallo Puyuelo CJ. Aspectos diferenciales de la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. [Internet]. Zaragoza; 2024. Available from: <http://zaguan.unizar.es>
 113. 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 Feb;120:99–106.
114. 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 Dec;165(6):1367–99.
 115. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2023 Mar;164(3):344–72.
 116. Flores A, Burstein E, CIPHER DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci.* 2015 Aug 24;60(8):2436–45.
 117. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Dec;21(12):2857–63.
 118. Hernández-Camba A, Carrillo-Palau M, Ramos L, Hernández Alvarez-Buylla N, Alonso-Abreu I, Hernández-Pérez A, et al. Carotid Plaque Assessment Reclassifies Patients with Inflammatory Bowel Disease into Very-High Cardiovascular Risk. *J Clin Med.* 2021 Apr 13;10(8):1671.
 119. Jess T, Jensen BW, Andersson M, Villumsen M, Allin KH. Inflammatory Bowel Diseases Increase Risk of Type 2 Diabetes in a Nationwide Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020 Apr;18(4):881–888.e1.
 120. 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 Jun;26(11):3989–94.
 121. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Apr 4;21(4):21.
 122. Albenberg L, Brensinger CM, Wu Q, Gilroy E, Kappelman MD, Sandler RS, et al. A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares. *Gastroenterology.* 2019 Jul;157(1):128–136.e5.
 123. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jan 1;27(1):1–9.
 124. St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease #. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):68–76.
 125. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017 Oct;67(4):829–46.

ANEXO I: Compromiso de confidencialidad

1110



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

D/ Dña: MARTA FERNÁNDEZ ARQUILLUÉ, con DNI 25206981Q, domiciliado en ZARAGOZA, dependiente de la Institución HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO Blesa, con título de proyecto **"Enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Seguimiento prospectivo y caracterización etiopatogénica y experimental"**, 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 07 de ENERO de 2025

Firma del Director del Hospital

Fdo.: Diego Rodríguez Mena
DIRECCIÓN

Firma del Solicitante:

Fdo.: Marta Fernández Arquillué

Anexo III: PE-03-1_Z3(X)_Rev.C_Acuerdo de Confidencialidad.

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



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón
Informe sobre Trabajos académicos

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

CERTIFICA

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

Título: Enfermedad de hígado graso no alcohólica y fibrosis hepática en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio de cohortes prospectivo.

Estudiante: Marta Fernández Arquillué

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: 2025.01.09
15:35:06 +01'00'

María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO III: Cuestionario PREDIMED

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA PREDIMED-14 PTOS

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto	<input type="checkbox"/>
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	4 o más cucharadas = 1 punto	<input type="checkbox"/>
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.	2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto	<input type="checkbox"/>
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día = 1 punto	<input type="checkbox"/>
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g)	menos de 1 al día = 1 punto	<input type="checkbox"/>
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g)	menos de 1 al día = 1 punto	<input type="checkbox"/>
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	menos de 1 al día = 1 punto	<input type="checkbox"/>
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?	7 o más vasos a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g)	3 o más a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)	3 o más a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?	menos de 2 a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g)	3 o más a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)	Sí = 1 punto	<input type="checkbox"/>
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más a la semana = 1 punto	<input type="checkbox"/>

ANEXO IV: Cuestionario Godin

Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire

During a typical **7-Day period** (a week), how many times on the average do you do the following kinds of exercise for **more than 15 minutes** during your free time (write on each line the appropriate number).

Weekly leisure activity score = $(9 \times \text{Strenuous}) + (5 \times \text{Moderate}) + (3 \times \text{Light})$

	Times per week		Totals
a) STRENUOUS EXERCISE (HEART BEATS RAPIDLY) (e.g., running, jogging, hockey, football, soccer, squash, basketball, cross country skiing, judo, roller skating, vigorous swimming, vigorous long distance bicycling)		X9	
b) MODERATE EXERCISE (NOT EXHAUSTING) (e.g., fast walking, baseball, tennis, easy bicycling, volleyball, badminton, easy swimming, alpine skiing, popular and folk dancing)		X5	
c) MILD/LIGHT EXERCISE (MINIMAL EFFORT) (e.g., yoga, archery, fishing from river bank, bowling, horseshoes, golf, snow-mobiling, easy walking)		X3	
WEEKLY LEISURE-TIME ACTIVITY SCORE			

EXAMPLE

Strenuous = 3 times/wk

Moderate = 6 times/wk

Light = 14 times/wk

Total leisure activity score = $(9 \times 3) + (5 \times 6) + (3 \times 14) = 27 + 30 + 42 = 99$

Godin Scale Score	Interpretation
24 units or more	Active
14 – 23 units	Moderately Active
Less than 14 units	Insufficiently Active/Sedentary

Adapted from: Godin, G. (2011). The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire. Health & Fitness Journal of Canada, 4(1), 18-22.



ANEXO V: Cuestionario IBDQ-9

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA IBDQ-9

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre las últimas semanas?

1. Más frecuente que nunca
2. Extremadamente frecuente
3. Con mucha frecuencia
4. Moderado aumento de la frecuencia
5. Ligero aumento de la frecuencia
6. Aumento mínimo de la frecuencia
7. Normal, sin ningún cambio en la frecuencia

2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento las últimas 2 semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

3. ¿Cuánta energía ha tenido en las últimas dos semanas?

1. Ninguna
2. Muy poca
3. Poca
4. Cierta energía
5. Bastante energía
6. Mucha energía
7. Rebosante energía

4. ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso a causa de su problema intestinal durante las últimas 2 semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

5. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

7. ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar en las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

8. En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

9. ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz
2. Bastante insatisfecho, infeliz
3. Algo insatisfecho, descontento
4. Algo insatisfecho, contento
5. Bastante satisfecho, contento
6. Muy satisfecho, feliz
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz