



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

Papel de las lipoproteínas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa

*Role of lipoproteins in patients with inflammatory bowel disease with or without metabolic associated fatty liver disease*

Autora

**María Concepción Aso Gonzalvo**

Directores

Dr. Fernando Gomollón García

Dra. Carla Gargallo Puyuelo

Co-directores

Dra. Sandra García Mateo

Dr. Samuel Jesús Martínez Domínguez

Facultad de Medicina/ Universidad de Zaragoza

2021

## Agradecimientos

*En especial a mis directores y subdirectores por ayudarme y darme ánimos. Y, por supuesto, a Álvaro .*

## ÍNDICE

<b>1. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE EN INGLÉS Y ESPAÑOL .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
2.1 Comorbilidades en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. EHmet, EII y riesgo cardiovascular.....	6
2.2. Fisiopatología de la enfermedad CV en los pacientes con EII y EHmet.....	9
2.2.1. El papel de la arteriosclerosis.....	9
2.2.3. Disbiosis como eje conector entre EHmet, EII y enfermedad CV. ....	10
2.2.4 Tratamiento para la EII y riesgo CV.....	11
2.2.5 Cambios en el perfil lipídico en los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas. EII y EHmet.....	12
2.3 El papel de las lipoproteínas de baja densidad en la enfermedad CV.....	13
1.3.1 Test de Liposcale® para la cuantificación de lipoproteinas mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Papel en la práctica clínica. ....	16
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
4.1. Tipo de estudio .....	17
4.2. Definición de casos y controles.....	17
4.3. Selección de casos.....	17
4.4 Selección de controles .....	20
4.5. Variables a estudio .....	20
4.6. Definición de terminología.....	22
4.7. Test de Liposcale® .....	23
4.8.Tamaño muestral y análisis estadístico de los datos .....	24
4.9. Comité de Ética y financiación .....	25
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
5.1. Comparación entre grupos: controles y EII con y sin EHmet.....	25
5.2. Perfil de lipoproteínas.....	27
5.3. Resultados en formato visual. Gráficas de distribución de variables .....	30
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>37</b>
<b>ANEXO 1 - Cálculo del riesgo CV .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO 2 - Interpretación del test Liposcale.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 3 - Objetivo de lipoproteínas en función del riesgo cardiovascular del paciente.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO 4- Consentimiento informado .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO 5 - Informe del CEICA .....</b>	<b>49</b>

## 1. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

### RESUMEN (384 palabras)

**TÍTULO:** Papel de las lipoproteínas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa.

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la enfermedad metabólica asociada a hígado graso (EHmet) son dos entidades inmunomediadas cuya prevalencia ha aumentado a lo largo de las últimas décadas. Ambas se caracterizan por una inflamación crónica que podría aumentar el riesgo de dislipemia y aterogénesis y, por tanto, el cardiovascular (CV). Estudios recientes sugieren que sería relevante el estudio del tamaño y composición de las partículas lipoproteicas. La medición exhaustiva de estos parámetros todavía no se ha aplicado en la EII o en EHmet.

**HIPÓTESIS:** Enfermedades con inflamación crónica como la EII o EHmet aumentan el riesgo cardiovascular especialmente si ambas coexisten. Evaluar el perfil lipoproteico mediante el test de Liposcale® podría ser un biomarcador útil para detectar pacientes con un riesgo mayor.

**OBJETIVO:** Evaluar el perfil lipoproteico mediante el test de Liposcale® en pacientes con EII y EHmet, y compararlas con pacientes con EII sin EHmet y controles sanos para discernir si las características de las lipoproteínas se modifican con la coexistencia de ambas enfermedades, implicando un mayor riesgo CV y aparición de EHmet.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Tipo de estudio: Estudio clínico multicéntrico observacional analítico de casos y controles anidado en una cohorte. Grupo 1: 50 pacientes con EII sin EHmet. Grupo 2: 50 pacientes con EII + EHmet. La relación de casos y controles es de 2:1 emparejados por sexo y edad. El diagnóstico de EHmet se hizo mediante ecografía y parámetro de atenuación controlada. El riesgo CV se ha evaluado mediante el test de Liposcale® calibrado mediante la escala Framingham para población española y SCORE. El análisis estadístico se ha realizado a través de un laboratorio externo.

**RESULTADOS:** se observan diferencias significativas entre el perfil lipoproteico de pacientes con EII + EHmet y los dos grupos control. Pacientes con EHmet presentan niveles elevados de lipoproteínas pequeñas y densas, que se han relacionado con un aumento del riesgo aterogénico. En estos resultados no se ha tenido en cuenta el tipo de tratamiento ni la actividad de la EII. **CONCLUSIÓN:** un estudio más exhaustivo del perfil lipoproteico de pacientes con EII +/- EHmet podría ayudar a una mejor prevención primaria de eventos CV y de desarrollo o progresión de EHmet en estos pacientes.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal, Colitis ulcerosa (complicaciones, metabolismo), enfermedad de Crohn (complicaciones, metabolismo), Enteritis de Crohn, síndrome metabólico, sistema cardiovascular, enfermedad hepática grasa no alcohólica.

**ABSTRACT** (362 words)

**Title:** Role of lipoproteins in patients with inflammatory bowel disease (IBD) with or without metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). **Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are two different immunomediated disorders whose prevalence has been increased over last decade. Both are characterized by a chronic inflammation which might increase the risk of early atherogenic dyslipidemia and consequently, coronary and cerebrovascular disease. Recently, studies suggest that not only the number of lipoprotein but also the size of each one have been linked to cardiovascular disease. This methodology has not yet been applied to IBD or MAFLD. **Hypothesis:** Patients with chronic inflammatory diseases such as MAFLD and EII are at risk of CV events in the course of their illness, and this risk could be greater if both diseases coexist. To evaluate the lipoprotein profile of patients with IBD with or without MAFLD through Liposcale® test might constitute a useful biomarker to enable the detection of patients with high CV risk. **Aim:** To evaluate the lipoprotein profile assessed by the Liposcale® in patients with IBD with or without MAFLD in order to determine differences between lipoprotein profiles when the two entities coexist, implying a greater CV risk. **Material and methods:** We have performed a multicentric case-control study. **Cases:** Patients with IBD with or without MAFLD (groups 1 and 2). **Controls:** Individuals without IBD matched by sex and age with cases. Diagnosis of fatty liver disease has been made by ultrasound and Controlled Attenuation Parameter. CV risk has been evaluated by Liposcale®, calibrated Framingham score for Spanish population and SCORE. The results have been analyzed by an external laboratory. **Results:** a difference between lipoprotein profile in patients with IBD + MAFLD has been observed compared to healthy controls and patients with EII without MALFD. Patients with IBD + MALFD show increased levels of small and dense lipoproteins, which have been linked to atherogenic dyslipidemia and a greater CV risk. Type of treatment or IBD activity haven't been taken into account for the analysis. **Conclusion:** the evaluation of lipoprotein profile in IBD patients with or without MALFD could help to better prevent CV events and the development or progression of MALFD.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis (complications, metabolism), Crohn disease (complications, metabolism), Crohn's enteritis, metabolic syndrome, cardiovascular system, non-alcoholic fatty liver disease

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Comorbilidades en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. EHmet, EII y riesgo cardiovascular.

La enfermedad inflamatoria intestinal (**EII**) se trata de un **problema de salud** con impacto mundial e **incidencia creciente** que incluye dos grandes fenotipos: La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Las teorías etiopatogénicas más recientes apuntan a que una **disfunción del sistema inmune** en sujetos predispuestos genéticamente y bajo ciertas condiciones ambientales, facilitaría el **desequilibrio** en la integridad de la barrera epitelial gastrointestinal y por tanto en la relación microbioma-huésped, generando una **respuesta inflamatoria anómala**<sup>1</sup>.

La EII, igual que otras patologías de naturaleza inflamatoria como la artritis reumatoide (AR) o la psoriasis, están a menudo relacionadas no solo con afectación de otros órganos y sistemas (hepatobiliar, ocular, piel o articulaciones)<sup>2</sup>, sino también con un mayor riesgo de presentar comorbilidades.

En las últimas décadas, numerosos estudios realizados en pacientes con AR y psoriasis muestran una alta proporción de comorbilidades asociadas a estas patologías, tales como la enfermedad cardiovascular (CV), neoplasias, osteoporosis y desórdenes psíquicos<sup>3-7</sup>.

A pesar de que los estudios sobre comorbilidad en EII son más escasos que en las entidades citadas, ya en 1996 Hudson y sus colegas reportaron que la **EII** suponía un **factor de riesgo independiente para el incremento de riesgo CV**<sup>8</sup>. En el año 2008, *Bernstein et al*<sup>9</sup> mostraron también un incremento de riesgo para fenómenos tromboembólicos arteriales en la población con EII al compararla con sujetos sanos, destacando los cerebrales como más frecuentes en la EC (IRR 1.26; 95% IC (1,05-1,66)). Sin embargo, el grupo de *Anderson*<sup>10</sup> solo detectó este incremento de riesgo en los pacientes menores de 50 años, lo que se confirmó posteriormente en un estudio francés<sup>11</sup>, en el que la gravedad de la actividad inflamatoria actuó también como factor independiente.

En cuanto al sexo, una revisión sistemática de 4 estudios habla de un **mayor riesgo para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en las mujeres** con EII (OR 1,26, 95% CI 1,18- 1,35) pero no en los hombres (OR 1,05, 95% CI 0,92-1,21)<sup>12</sup>. A pesar de que el sexo femenino tiene menor riesgo de enfermedad coronaria que el masculino en la población general, parece que las mujeres con EII, presentan una mayor activación de la cascada inflamatoria, potenciándose la disfunción endotelial generada por ese estado inflamatorio por la presencia de hormonas femeninas<sup>13</sup>.

Un parámetro bioquímico que se sugiere asociado al incremento de riesgo CV es la **calprotectina**, que ha demostrado ser un **factor de riesgo independiente**<sup>14</sup> para estos eventos en algunos estudios, de manera que niveles elevados son también un factor predictor de padecer enfermedad CV recurrente de forma precoz<sup>15</sup>. Del mismo modo, valores incrementados de homocisteína han demostrado ser parte del proceso fisiopatológico de la arterosclerosis a través del incremento del estrés oxidativo y descenso de los niveles de óxido nítrico (NO). En los enfermos con EII, la **hiperhomocisteinemia es 4,6 veces más frecuente** que en sujetos sanos, especialmente en los momentos de enfermedad inflamatoria activa<sup>16</sup>.

El momento de la enfermedad inflamatoria en que **los eventos CV son más frecuentes** parece ser **el primer año tras el diagnóstico**, y el riesgo parece ser **mayor en** aquellos pacientes en **tratamiento con esteroides** frente a 5-aminosalicilatos (IRR=1,36; 95% CI, 1,22-1,51 y IRR=1,16; 95% CI 1,06-1,26 respectivamente; p=0,02)).

Un estudio prospectivo inglés que incluyó 13756 pacientes con EII, mostró también un incremento de riesgo CV de los pacientes frente a controles sanos (HR 3,4, 95% CI 2,7-4,3; p<0,001) con un riesgo absoluto de 2,6 por cada 1000 personas-año. Aunque este riesgo fue mayor durante los brotes de la enfermedad (riesgo absoluto de 9,0 por cada 1000 personas año), los pacientes con enfermedad estable también presentaban riesgo incrementado<sup>17</sup>.

A pesar de que la literatura habla de una mayor probabilidad de sufrir eventos CV en la población con EII respecto a la población general, un metaanálisis de 11 estudios con más de 14000 pacientes, no encontró un mayor riesgo de mortalidad por estos eventos que el de la población general (ratio de mortalidad estandarizada RMS 1,0, 95% CI 0,8-1,1 para pacientes con EC y RMS 0,9, 95% CI 0,8-1,0 para pacientes con CU)<sup>18</sup>.

Posteriormente, otros trabajos han señalado que quizá **la preexistencia de otros factores** como la obesidad, el síndrome metabólico o enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHmet), **puedan contribuir también de forma significativa** a este incremento de riesgo CV atribuido a los pacientes con EII <sup>19-21</sup>.

Cuando alguna de estas comorbilidades aparece, el manejo clínico de los pacientes que además pueden presentar un curso más tórpido de su enfermedad inflamatoria, supone un gran reto clínico por la necesidad de un enfoque integral. En el caso de la EII, la presencia de obesidad puede suponer un efecto deletéreo en el curso de la esta patología <sup>22</sup> puesto que el tejido adiposo por sí solo como órgano hormonalmente activo, es capaz de producir citoquinas inflamatorias<sup>20</sup>.

Algunos estudios epidemiológicos apuntan a un incremento paralelo de la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHmet) y EII, lo que hace pensar en la existencia de factores ambientales comunes a estas entidades.

**De hecho, ya se había descrito que el diagnóstico de EHmet en enfermos con EII es más prevalente que en la población sin EII (1,5-55%)<sup>23</sup>, de tal forma que autores como *Palumbo et al*<sup>24</sup> recomiendan cribado de esta entidad en los enfermos con EII, con objeto de poder identificar de forma precoz a aquellos pacientes con progresión histológica a esteatohepatitis y por tanto en riesgo de fibrosis hepática.**

En la década de los 90, *Berson* junto con su equipo propusieron que uno de los mecanismos mediante los cuales en algunos pacientes la EHmet es capaz de progresar y en otros no, es el fenómeno de peroxidación lipídica<sup>25</sup>. El mismo año, *Day y James*<sup>26</sup> proponen dos modelos diferentes de progresión de la enfermedad, que sugieren que este estrés oxidativo que se genera es el causante de la inflamación hepática.

De esta forma, se ha reportado una mayor relación entre EHmet, resistencia a la insulina determinada por el índice HOMA, y diabetes mellitus (DM). En esta línea de razonamiento, algunos autores consideran la EHmet como una manifestación del síndrome metabólico<sup>27</sup>. En las últimas décadas se está comenzando a considerar a la **EHmet como una manifestación hepática de un desorden metabólico sistémico o MAFLD, del inglés: metabolic associated fatty liver disease.**

Para el diagnóstico de esta compleja y nueva entidad, es preciso que se demuestre que la esteatosis hepática se acompaña de obesidad o sobrepeso, DM o evidencia de al menos dos alteraciones metabólicas de las que se citan a continuación: Incremento de la circunferencia de la cintura, prediabetes, estado inflamatorio sistémico definido como incremento de los valores de la proteína C reactiva, presión arterial elevada o toma de antihipertensivos, descenso de los niveles de HDL, incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos e índice HOMA  $\geq 2.5$ <sup>28</sup>.

**La inflamación** como eje de la fisiopatología de EHmet **ha sido tradicionalmente ignorada**, vinculando la gravedad de la enfermedad únicamente a la existencia de fibrosis histológica<sup>29</sup>. Sin embargo, y al igual que sucede en la EII, el estado inflamatorio que caracteriza a la EHmet puede ser crónico, con fases silentes y fases de actividad tal y como sucede en la EC, en la que tras períodos de actividad inflamatoria, pueden aparecer lesiones fibrosas que condicionen estenosis de la luz intestinal.

Aunque el diagnóstico de EHmet supone asumir la presencia de factores de riesgo CV tradicionales como DM u obesidad, estudios recientes apuntan a que **la esteatosis hepática por sí misma, constituye además un factor de riesgo independiente**, y este se incrementa conforme lo hace la gravedad de la enfermedad hepática<sup>27</sup>, de manera que los pacientes con enfermedad hepática grasa tienen un incremento de riesgo para síndrome coronario agudo (riesgo relativo (RR): 2.26; 95% CI: 1.04–4.92,  $p < 0.001$ ) que la población general<sup>30</sup>. Así, **la enfermedad CV constituye hoy día la principal causa de muerte de estos pacientes**<sup>31</sup>.

## 2.2. Fisiopatología de la enfermedad CV en los pacientes con EII y EHmet.

### 2.2.1. El papel de la arteriosclerosis.

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica de curso progresivo, que se caracteriza por una acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias condicionando la pérdida de su elasticidad. Sus lesiones precursoras consisten en depósitos subendoteliales de macrófagos cargados de moléculas de colesterol. Estas lesiones pueden encontrarse en los grandes vasos a partir de la primera década de la vida. Posteriormente, las formaciones de lípidos y células inmunes constituyen verdaderas placas que se localizan en la capa íntima de las grandes y medianas arterias<sup>32</sup>.

Las placas que se generan pueden ser extremadamente complejas, con calcificaciones, ulceraciones en su superficie e incluso presentar hemorragias debido a la ruptura de pequeños vasos que provienen de la capa media y crecen dentro de la lesión. Aunque las lesiones pueden crecer lo suficiente como para extenderse a lo largo de todo el vaso, suponen un verdadero problema cuando generan una oclusión total de su luz debido a la génesis de un trombo en su superficie o bien porque este ha migrado y se comporta como un émbolo que ocluye sus porciones distales.

**Una de las claves fisiopatológicas** de la arteriosclerosis tanto en los pacientes con EII como con EHmet<sup>21</sup> **es la existencia de inflamación sistémica de forma crónica**. De hecho, la arteriosclerosis se está comenzando a considerar como una enfermedad inflamatoria crónica *per se*, en la que las células inmunes son capaces de atravesar las paredes arteriales como respuesta a las señales generadas por las células endoteliales<sup>33</sup>.

Los pacientes con EII se caracterizan además por una disfunción plaquetaria, lo cual juega un papel crucial en el desarrollo de aterotrombosis. La primera vez que se describió esta alteración fue a finales de la década de los 60, cuando se correlacionó

el incremento del número de plaquetas con la intensidad de la actividad inflamatoria<sup>34</sup>. **El número de plaquetas** no solo **está aumentado** (trombocitosis reactiva), sino que además estas se caracterizan por un **mayor tamaño y mayor densidad (incremento del volumen plaquetar medio: VMP)**, lo que se correlaciona también con la intensidad de la actividad inflamatoria. Esto es así puesto que las plaquetas de mayor tamaño son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las de menor tamaño, y esto se traduce en un **mayor potencial trombótico** debido al aumento de tromboxano A2 y B2 por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Las plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos- $\alpha$  que pueden liberar estas sustancias protrombóticas entre las que se incluyen: Factor plaquetario, selectina-P, y factor derivado del crecimiento plaquetario, un factor quimiotático y mitogénico que contribuye a la proliferación vascular neointimal<sup>35,36</sup>.

Por todo ello, parece que los pacientes con EII están sometidos a un incremento de riesgo de padecer lesiones arteroscleróticas avanzadas de forma precoz, como ya se ha evidenciado en estudios realizados en pacientes con AR o lupus eritematoso sistémico<sup>37,38</sup>. De esta forma, el control de la actividad inflamatoria de los pacientes supone una herramienta importante en el control de riesgo cardiovascular.

### **2.2.3. Disbiosis como eje conector entre EHmet, EII y enfermedad CV.**

Otro de los nexos que une la fisiopatología de la EHmet, la EII y la enfermedad CV es la disbiosis. La alteración de la microbiota intestinal ha sido descrita tanto en la enfermedad hepática grasa como en la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en pacientes que han sufrido eventos cardiovasculares o cerebrovasculares. Las alteraciones en la homeostasis del microbioma intestinal, a veces inducidas por una mala alimentación, predisposición genética o de etiología desconocida, pueden condicionar importantes consecuencias a nivel sistémico. Por ejemplo, la carne roja es rica en L-carnitina, metabolizada por la microbiota intestinal en trimetilamina (TMA), que se transporta a la circulación sistémica y es oxidada a nivel hepático en trimetilamina N-óxido (TMAO) por una monooxigenasa. La producción de TMAO, se asocia a la génesis de arteriosclerosis así como mayor riesgo de trombosis por hiperreactividad plaquetaria. Este biomarcador, también ha sido propuesto para el diagnóstico de la EII. **La microbiota de una dieta rica en grasas** que caracteriza a la EHmet, se caracteriza por una **sobreexpresión de lipopolisacáridos** que inducen un **estado proinflamatorio denominado endotoxemia metabólica** y como consecuencia, un microbioma con niveles de ácidos grasos de cadena corta, butirato y ácido retinoico disminuidos, tal y como sucede en la EII<sup>39-42</sup>.

### 2.2.4 Tratamiento para la EII y riesgo CV

El tratamiento empleado EII puede disminuir el riesgo CV debido a un mejor control de la actividad inflamatoria. Sin embargo, el estudio de la influencia de estos tratamientos en la disminución del riesgo CV es complejo por la gran cantidad de factores que pueden influir.

- **Corticosteroides:** El tratamiento con corticoides, aunque en muchas ocasiones facilita el control de los brotes de enfermedad, se ha asociado a un incremento del riesgo CV como ya describió un estudio danés, en el que los pacientes que habían recibido tratamiento con esteroides, tenían un mayor riesgo (IRR 1,37, 95% CI 1,25-1,50) que aquellos que no (IR 1,23, 95% CI 1,12-1,36)<sup>43</sup>. Parece que también, el riesgo de enfermedad cerebrovascular está incrementado tras el uso reciente de estos fármacos<sup>10</sup>. Este efecto, se debe a la influencia de los corticosteroides en la aparición de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como el incremento de la resistencia periférica a la acción de la insulina, la aparición de diabetes mellitus (DM) o el aumento de peso. De esta forma, su uso también se asocia a mayor riesgo CV en la población general.

- **5-aminosalicilatos (5-ASA):** Por el contrario, el tratamiento con fármacos 5-ASA está vinculado a una reducción dosis dependiente del riesgo CV en los pacientes con EII como afirmó el estudio liderado por *Rungoe et al*<sup>43</sup>.

- **Fármacos anti-TNF (adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab):** Los estudios realizados en EII parecen no encontrar diferencias en cuanto al riesgo CV en los pacientes sometidos a tratamiento anti-TNF al compararlos con los que no (IRR 0,6, 95% CI 1,16-1,32)<sup>43</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los fármacos **anti-TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada grave** por su capacidad de incremento de morbimortalidad CV. Los estudios realizados en pacientes con AR por el contrario, hablan de un efecto beneficioso de estos fármacos en cuanto a morbilidad cardiovascular gracias a la mejoría de disfunción endotelial como describe un estudio prospectivo en el que **los respondedores a anti-TNF tenían una menor incidencia de infarto de miocardio** (IRR 0,36, 95% CI 0,19-0,69) en comparación con los no respondedores<sup>44</sup>. De la misma forma, se ha reportado su efecto CV beneficioso en espondilitis y artritis inflamatoria<sup>45</sup>.

- **Inmunomoduladores:** (6-mercaptopurina y azatioprina). Gracias a la capacidad de reducción de la actividad inflamatoria de los pacientes, pueden favorecer la ganancia de peso, factor independiente de riesgo CV. Sin embargo, su capacidad de control de la enfermedad en términos de reducción de citoquinas pro-inflamatorias circulantes

hace que se haya reportado una disminución del riesgo CV en los pacientes en tratamiento con Azatioprina frente a aquellos en tratamiento exclusivo con 5-ASA<sup>46</sup>.

- **Inhibidores de la  $\alpha 4\beta 7$  integrina: Vedolizumab** fue aprobado en el año 2014 para el tratamiento de la EII de curso moderado-severo, parece un fármaco seguro desde el punto de vista CV. En diciembre de 2019, un estudio liderado por Raymon K. Cross comparó los efectos adversos notificados a la FDA durante un año en pacientes en tratamiento con anti-TNF y vedolizumab. Se notificaron 5/449 tromboembólicos venosos (1,0%) en pacientes en tratamiento con vedolizumab frente a 484/119628 (0,4%) en pacientes con antiTNF (RRR 2,5, 95% CI 1,0-6,0). Ningún otro evento CV fue notificado<sup>47</sup>.

- **Inhibidores de la JAK kinasa:** El tratamiento con tofacitinib, previamente indicado para el tratamiento de AR severa refractaria a metotrexate y para psoriasis, ha sido aprobado recientemente en el tratamiento de la CU moderada-grave refractaria. El tratamiento con tofacitinib se ha asociado a un incremento de grasa corporal debido a un descenso de la lipólisis en ratones<sup>48</sup>. A pesar de que se ha descrito cierto incremento de riesgo de tromboembolismo pulmonar con este fármaco, este parece ser mínimo y todavía no hay estudios concluyentes al respecto en pacientes con EII<sup>49</sup>.

### **2.2.5 Cambios en el perfil lipídico en los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas. EII y EHmet**

En las últimas décadas, se ha visto que el sistema inmune juega un papel crucial en la formación y progresión de las placas de ateroma, y que el avance de la arteriosclerosis de la mano de las células inmunes puede ser distinto en función del perfil lipídico de cada individuo<sup>50</sup>.

La **dislipemia**, ha sido **tradicionalmente** destacada como **principal factor de riesgo para los eventos cardiovasculares**. A pesar de que las causas de dislipemia pueden ser genéticas, la inflamación crónica puede alterar el metabolismo lipoprotéico conduciendo a importantes cambios en el perfil lipídico de los pacientes. A consecuencia de ello, la morbilidad CV descrita en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas está incrementada como se ha mencionado anteriormente pudiendo aparecer de forma precoz<sup>51</sup>.

Dada la estrecha relación entre EHmet, síndrome metabólico y obesidad, es comprensible la disfunción del tejido adiposo que caracteriza a esta entidad, formando probablemente el nexo más fuerte entre EHmet y la enfermedad CV. La expansión anormal de tejido adiposo que acontece, tiene como consecuencia una alteración del adipocito, generando una **producción mantenida de citoquinas proinflamatorias**

**como IL-6, TNF $\alpha$  o PCR.** Este incremento de la lipogénesis en un ambiente proinflamatorio promueve la aterogénesis dislipémica, que en estos pacientes se caracteriza por un incremento de partículas de colesterol LDL, disminución del colesterol HDL y mayor prevalencia de hipertrigliceridemia. La correlación entre estos hallazgos analíticos y la afectación histológica confirman su importante relación fisiopatológica<sup>52</sup>.

La detección de niveles alterados de lípidos en los pacientes con EII también ha sido descrita previamente como comorbilidad importante, en parte debida al posible estado de malnutrición, malabsorción o al antecedente de resección intestinal<sup>53</sup>.

Algunos estudios afirman que **los pacientes con EII**, y sobre todo aquellos con enfermedad activa, tienen con más frecuencia **niveles descendidos de partículas de colesterol HDL, y niveles elevados de partículas LDL**<sup>54</sup>. Sin embargo, otros hablan de **mayor probabilidad de presentar niveles bajos tanto de colesterol total como de LDL**<sup>55</sup>.

En otras patologías inflamatorias como la AR y la sepsis, se ha descrito una inversión de la relación entre el riesgo CV de los pacientes y los niveles de lípidos en sangre (incremento del riesgo CV con niveles disminuidos y viceversa), lo que también se ha constatado en los enfermos con EII <sup>56</sup>.

**Parece por tanto, que hay discrepancias en cuanto a los niveles lipídicos y el riesgo CV en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, de tal manera que quizá no sea la cantidad de moléculas sino las características de las mismas, las que contribuyan a este riesgo.**

Tanto es así que en los últimos años, el interés acerca del valor predictivo no del número de partículas LDL y también de su tamaño, ha ido en aumento, hasta recomendar su estudio en las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología para la prevención de la arterosclerosis<sup>57</sup>.

### **2.3 El papel de las lipoproteínas de baja densidad en la enfermedad CV**

Tradicionalmente se ha vinculado el riesgo cardiovascular de un individuo a sus niveles de colesterol total, medidos en términos de “bueno” o “malo” en función de si la lipoproteína que lo transporta es de alta (HDL), o baja densidad (LDL). De esta forma, el número de lipoproteínas de baja densidad normalmente se correlaciona con la masa de colesterol transportada por estas partículas (LDL-C), achacándole al valor

absoluto de LDL el riesgo cardiovascular de un individuo usando de forma indiferente el término LDL y LDL-C<sup>58</sup>.

En realidad, las lipoproteínas tanto de alta como de baja densidad, pueden ser funcionalmente “buenas” o “malas” condicionando estas variaciones importantes de la cantidad de colesterol que son capaces de transportar<sup>59</sup>. De esta forma, **los valores de LDL-C no reflejan el número de LDL circulante, y por tanto el riesgo CV asociado a él**. Así, un valor de LDL-C de 160 mg/dL puede o no ser un motivo de preocupación clínica, y esto dependerá de si el número total de partículas LDL necesario para transportarlo, está también elevado.

Algunos estudios han tratado de diferenciar entre el número de LDL-C y el número total de LDL utilizando el valor plasmático de la apolipoproteína B (apoB) que es la apoproteína mayoritaria de los quilomicrones, LDL, IDL y VLDL, como mejor marcador de riesgo CV que LDL-C<sup>60</sup>. Sin embargo, este concepto no es del todo exacto, puesto que apoB mide tanto LDL total como el resto de lipoproteínas no-HDL, siendo imposible discernir si el riesgo CV se debe a un incremento de LDL total, o del resto de lipoproteínas aterogénicas.

Hay dos factores independientes que influyen en esta variabilidad en la composición de LDL y ambas tienen que ver con los triglicéridos. En primer lugar, la variabilidad en la composición lipídica del core o interior de la lipoproteína, que mediante ciertas reacciones modula la cantidad de colesterol ester y de triglicéridos que puede contener. La segunda, es la variabilidad en el tamaño de la partícula. De esta forma, **partículas más pequeñas podrán asumir menor cantidad de colesterol que las más grandes debido al tamaño del core lipídico** (figura 1).

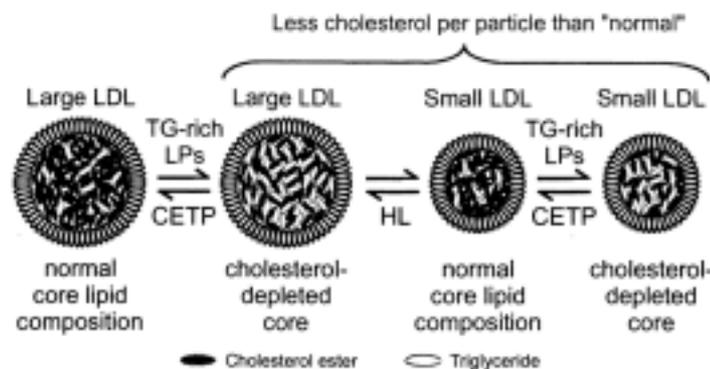


FIGURE 1. Schematic representation of the metabolic origins of low-density lipoprotein (LDL) particles containing less cholesterol than normal. CETP = cholesterol ester transfer protein; HL = hepatic lipase; LPs = lipoproteins; TG = triglyceride.

Figura 1. Representación esquemática del origen metabólico de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con menor concentración de colesterol del normal.

Cuando los niveles de triglicéridos plasmáticos están elevados, una reacción catalizada por las proteínas transportadoras de colesterol ester, hace que los triglicéridos del core de las lipoproteínas muy ricas en triglicéridos (fundamentalmente VLDL), se intercambien por una molécula de colesterol ester.

Cuando las moléculas de LDL se encuentran prácticamente vacías de colesterol y enriquecidas en triglicéridos, la partícula pasa a ser hidrolizada por la lipasa hepática con una remodelación estructural que la convierte en una lipoproteína más pequeña y densa. Como consecuencia, podemos encontrar 4 tipos diferentes de lipoproteínas en función del nivel de triglicéridos plasmáticos y de la actividad de la proteína transportadora de colesterol ester (figura 1)<sup>59</sup>:

- LDL grande con un contenido de lípidos normal.
- LDL pequeña con contenido de lípidos normal.
- LDL grande con contenido de lípidos incrementado.
- LDL pequeña con contenido de lípidos incrementado.

Es importante destacar, que las reacciones que dan lugar a las 4 variantes son reversibles por completo, si la concentración de triglicéridos se modifica.

Debe tenerse en consideración que cada partícula de LDL contiene una molécula de apo B, y que las LDLpd (LDL pequeñas y densas) transportan menos colesterol. Tomemos como ejemplo dos individuos con igual concentración de LDL-C, pero uno con predominio partículas de LDLpd. Este paciente requerirá un 70% más de partículas de LDL para transportar la misma cantidad de colesterol que el individuo con LDL grande. Por consiguiente individuos con patrón LDLpd, tienen mayor número de partículas pequeñas en circulación, lo cual aumenta la probabilidad de infiltrar el endotelio vascular y modificarse por oxidación. Dicho de otro modo, pacientes con concentraciones de LDL-C similares pero con partículas de LDLpd tienen mayor riesgo de enfermedad CV<sup>61</sup>.

**En relación al riesgo de arterosclerosis, está bien documentado que el incremento de las lipoproteínas LDL-pd así como el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos suponen importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular<sup>62</sup>.**

### **1.3.1 Test de Liposcale® para la cuantificación de lipoproteínas mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Papel en la práctica clínica.**

El análisis espectroscópico con RMN, mediante el **test de Liposcale®** es considerado el **método más eficaz para el estudio de las lipoproteínas** frente a los métodos tradicionales (electroforesis o ultracentrífuga) puesto que permite un conocimiento directo de las subclases de lipoproteínas, de manera que no es necesario hacer una estimación a partir de las moléculas de colesterol o de apolipoproteínas.

Cada subclase de lipoproteína emite una señal en función del número de grupos metilo-terminal que variará en función del número de moléculas de colesterol ester y triglicéridos del core así como de fosfolípidos de su superficie. Por tanto, mediante RMN se obtiene el número de lipoproteínas de cada tipo, su tamaño y su composición, brindando una mejor interpretación de su papel en el riesgo CV. Este tipo de análisis supone un importante avance respecto al estudio de lipoproteínas tradicional.

Este test ha sido utilizado para el estudio del riesgo cardiovascular en distintas cohortes de pacientes. En un estudio español liderado por el Dr Mallol <sup>63</sup> se demostró que Liposcale® era capaz de diferenciar en una cohorte de pacientes con DMII cuáles de ellos presentaban un perfil lipídico aberrante y por ello estaban más expuestos al riesgo CV. En otro estudio español<sup>64</sup> en que se determinó el perfil lipídico de población sana mediante Liposcale® y posteriormente se hizo un seguimiento de  $12.4 \pm 3.3$  años para evaluar eventos CV y cerebrovasculares, se apreció una relación significativa entre la aparición de estos y las partículas LDL medianas.

Pese a que no hay datos en la literatura que relacionen las diferentes subclases de lipoproteínas en EII ni EHmet mediante esta técnica, un estudio que empleó la electroforesis como método de identificación de estas moléculas para diferenciar a pacientes con esteatosis simple de aquellos que padecían esteatohepatitis, apreció **menores niveles de LDL grandes y mayores de LDL pequeñas en sujetos con esteatohepatitis frente a aquellos que padecían esteatosis simple**<sup>65</sup>.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

**HIPOTESIS:** Los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias crónicas como EHmet y EII, están expuestos a una mayor probabilidad de eventos CV durante la evolución de su enfermedad. Este riesgo, podría verse potenciado cuando ambas enfermedades coexisten.

El estudio de las diferentes subclases de lipoproteínas mediante el test de Liposcale® en estos pacientes, podría suponer importante herramienta como biomarcador de riesgo cardiovascular en la práctica clínica.

**OBJETIVO PRINCIPAL:** Evaluar la presencia de alteraciones en el perfil lipoprotéico mediante el test de Liposcale® de un subgrupo de pacientes con EII y EHmet, y compararlas con dos grupos de pacientes; uno de ellos con EII sin EHmet y otro de controles sanos para discernir si las características de las lipoproteínas se modifican con la coexistencia de ambas enfermedades, implicando un mayor riesgo CV.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 4.1. Tipo de estudio

Estudio clínico multicéntrico observacional analítico de casos y controles.

#### 4.2. Definición de casos y controles

- Casos: Pacientes con EII con y sin EHmet anidados en una cohorte
- Controles: pacientes sin enfermedad hepática determinada por un valor FLI (Fatty Liver Index) < 30, sin DM, apareados por edad y sexo con los grupos de pacientes con EII con y sin EHmet y apareados también por IMC con el grupo de EII sin EHmet. (n; 2:1)

#### 4.3. Selección de casos

Se han incluido pacientes con EII, a los cuales se les realiza seguimiento ambulatorio en la consulta de EII del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que han accedido a formar parte del estudio "Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y validación del score HEPAmet en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal". Se han incluido en el estudio aquellos pacientes

que cumplen todos los criterios de inclusión y no cumplen ningún criterio de exclusión de forma consecutiva hasta alcanzar el tamaño muestral deseado.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnóstico clínico, endoscópico/imagen e histológico de EC (Enfermedad de Crohn) o CU (Colitis Ulcerosa) independientemente del diagnóstico o no de EHmet definida por los siguientes criterios:

- Diagnóstico de esteatosis hepática definida como:
  - o Criterios ecográficos de esteatosis hepática mediante ecografía abdominal en modo B. Para la realización de la ecografía se ha utilizado un ecógrafo portátil que dispone la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal para la realización de estudios de investigación, pero que no pertenece al material del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Esta técnica se ha llevado a cabo por solo 2 ecografistas previamente entrenados para este fin.
  - o Y criterios de esteatosis hepática con parámetro de atenuación controlada (CAP): Considerándose esteatosis un valor superior a 245dB (**esteatosis leve 245, moderada 299 y grave 321**). Para la realización del parámetro CAP se ha utilizado el fibroscan que posee el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa cuando ha estado disponible. En ningún caso se ha interferido con las labores asistenciales, y como en la ecografía, se ha realizado por personal investigador.
- Se acompaña de al menos una de las siguientes condiciones:
  - o Sobrepeso definido como  $ICM \geq 25\text{kg/m}^2$  u obesidad ( $ICM \geq 30\text{kg/m}^2$ )
  - o DM
  - o Evidencia de al menos dos alteraciones metabólicas de las que se citan a continuación:
    - Incremento de la circunferencia de la cintura
    - Prediabetes o glucemia basal alterada (glucosa basal 100-125 mg/dL).
    - Estado inflamatorio sistémico definido como incremento de los valores de la proteína C reactiva, presión arterial elevada o toma

de antihipertensivos, descenso de los niveles de HDL (40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres)

- Incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (Tg > 150mg/dL) o índice HOMA- IR  $\geq$  2.5
- Aceptación de participación en el estudio con firma del consentimiento informado correspondiente

#### **Criterios de exclusión:**

- Diagnóstico previo de una enfermedad crónica hepática diferente a EHmet: hepatitis viral crónica (VHB o VHC), hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedades colestásicas crónicas, enfermedad de Wilson, déficit de alpha-1 antitripsina.
- Consumo significativo de alcohol definido por un consumo de  $\geq$ 20 gr. de alcohol/día en mujeres y de  $\geq$ 30 gr. de alcohol/día en hombres
- Causas secundarias de hígado graso (distintas a EHmet): lipoatrofia, hipobetalipoproteinemia, hipopituitarismo, hipotiroidismo, nutrición parenteral, inanición y errores congénitos del metabolismo (enfermedad de Wolman o deficiencia de lipasa ácida lisosomal).

A cada paciente, el día de inclusión en el estudio y tras firmar el consentimiento informado, se le realizó una encuesta sobre diversos datos demográficos, antecedentes médicos, así como toma de varias medidas antropométricas, una revisión de historia clínica y realización de ecografía abdominal y CAP. Se extrajo analítica sanguínea con los parámetros que se citarán posteriormente (ver apartado: Variables a estudio).

Además, se le extrajo otra muestra sanguínea para la realización del test de Liposcale® en un periodo comprendido entre el día de inclusión en el estudio (día 0) y el día 30 tras la inclusión en el estudio.

- 50 pacientes diagnosticados de EII y EHmet
- 50 pacientes diagnosticados de EII sin EHmet

Como ya hemos mencionado, ambos grupos de pacientes están emparejados por edad y sexo.

## 4.4 Selección de controles

Se han incluido individuos sin EII ni EHmet excluida mediante test analíticos (FLI) de una base de datos anónima de pacientes sanos externa al HCU propiedad de un colaborador externo (Biosfer Teslab)

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con EII
- Los mismos que han sido indicados para los casos.

## 4.5. Variables a estudio

Las variables recogidas serán las siguientes:

- Demográficas: Edad, sexo
- Hábitos tóxicos:
  - o Consumo de alcohol (gramos/día)
  - o Consumo actual de tabaco (índice paquetes/año, cigarrillos/día, años fumando) e historia previa de consumo tabaco (índice paquete/año, años desde abandono del tabaco), fumador pasivo.
  - o Consumo de otras drogas
- Antecedentes médicos: enfermedad renal y grado, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad inflamatoria intestinal:
  - o Edad al diagnóstico - Duración de la EII
  - o Tipo de enfermedad: (CU, EC, CI) \*CI: colitis indeterminada
  - o Localización/patrón de la enfermedad:
    - CU: Proctitis / CU izquierda / CU extensa
    - EC: Localización: ileal / ileo-cólica / cólica / perianal / tracto superior. Patrón: Inflamatorio / Estenosante / Penetrante

- Actividad actual de la EII: Índice Mayo parcial para CU, Índice Harvey-Bradshaw para EC. La enfermedad en remisión se definió como un Índice de Mayo parcial  $\leq 1$  y un Índice de Harvey-Bradshaw  $\leq 4$  puntos.
- Manifestaciones extraintestinales: Espondiloartritis /Cutáneas / Oftalmológicas / Colangitis esclerosante primaria/ Renales/ Pulmonares
- Cirugía Previa: Resección ileo-cecal / Colectomía+ileostomía/ Colectomía+reservorio/ IQ perianal
- Tratamiento actual de EII: Ningún tratamiento 5-ASA, Tiopurinas, Metrotexato, Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Tacrolimus, Corticoides, Antibióticos, Probióticos
- Historia de la toma de CE: CE sistémicos (oral o intravenoso): no ciclos último año, no ciclos últimos 5 años, no ciclos a lo largo de su EII. CE Tópicos: formulaciones rectales / Budesonida oral / Beclometasona dipropionato oral: no ciclos último año, no ciclos últimos 5 años, no ciclos a lo largo de su EII.
- Factores de riesgo cardiovascular:
  - o HTA (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento)
  - o DM2 (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento)
  - o Hipercolesterolemia (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento)
  - o Colesterol HDL reducido (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento)
  - o Hipertrigliceridemia (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento).
  - o Evaluación clínica del riesgo cardiovascular (Anexo 1): Ecuación de Framingham calibrada para la población española. Modelo SCORE
- Variables tomadas de exploración física:
  - o Peso, Talla, índice de masa corporal (IMC)
  - o Medición pliegues cutáneos con lipocalibrador (en mm): pliegue tricípital, pliegue bicipital, pliegue subescapular y pliegue suprailíaco. Para valorar grado de adiposidad de los pacientes a estudio.
  - o Perímetro muscular del brazo: perímetro total del brazo-pliegue tricípital.
  - o Circunferencia de la cintura en cm e Índice cintura/cadera ( en cm)
  - o Tensión arterial

- Parámetros analíticos:
  - o Anti-VHC, HBsAg, Anti-HBc
  - o Perfil hepático: AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubina Total ( BD / BI)
  - o Plaquetas, Albúmina, INR, Creatinina
  - o Glucosa en ayunas, Hb glicada, insulina en ayunas (solo para casos)
  - o Colesterol (HDL\_\_\_\_, LDL\_\_\_\_ )
  - o Triglicéridos
  - o Proteína C reactiva (solo para casos)
  - o Calprotectina fecal (solo para casos)
  - o Test de Liposcale®

#### 4.6. Definición de terminología

**Consumo significativo de alcohol:** consumo de  $\geq 20$  gr. de alcohol/día en mujeres y de  $\geq 30$  gr. de alcohol/día en hombres

**Exfumador:** pacientes que llevaran más de 6 meses sin fumar,

**Hipercolesterolemia** (colesterol total  $> 200$  mg/)

**Colesterol HDL reducido:**  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres

**Hipertrigliceridemia** (triglicéridos  $> 150$  mg/dl).

**Índice de masa corporal (IMC):** peso normal valores entre 18,5 y 24,9, bajo peso por debajo de 18,5, sobrepeso entre 25 y 29,9, y obesidad un valor superior o igual a 30.

**HOMA-IR:** [ insulina en ayunas (  $\mu\text{U/ml}$ ) x glucemia en ayunas (  $\text{mmol/L}$ )] / 22,5

**Síndrome metabólico.** Presencia de tres o más de estos factores de riesgo:

- Obesidad central. Circunferencia de la cintura (  $> 94$  cm en hombres/  $> 80$  cm en mujeres)
- Triglicéridos en sangre en ayunas  $\geq 150$  mg/dL o estar tomando tratamiento
- Colesterol HDL  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres o estar tomando tratamiento
- Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg o estar tomando tratamiento

- Glucosa en ayunas >100 mg/dL o diagnóstico previo de DM2 o estar tomando tratamiento

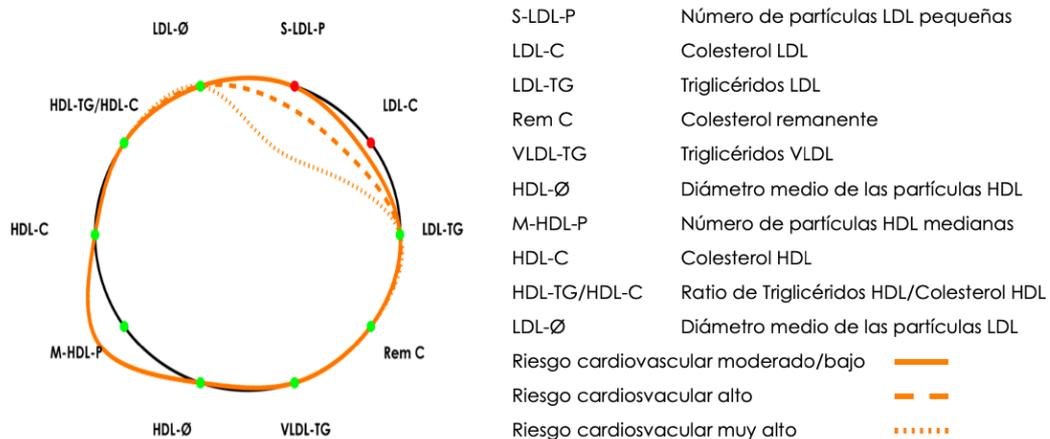
**Riesgo cardiovascular:** El riesgo de sufrir un evento CV fatal a los 10 años es significativo a partir de 5% según la ecuación de Framingham calibrada para la población española. Sin embargo, se considera significativo el riesgo de sufrir un evento CV según SCORE para la población Europea con bajo riesgo CV a partir del 3%. En función del riesgo cardiovascular de cada individuo, estos tendrán unos objetivos en cuanto a los valores de lipoproteínas (anexo 3).

#### 4.7. Test de Liposcale®

Mediante RMN en 2 dimensiones, se realiza una medición física de las partículas, incluyendo tamaño físico y número de las diferentes subclases de lipoproteínas. El algoritmo del software médico de Liposcale® ha sido desarrollado por Biosfer Testlab SL. Mediante este test se obtiene (anexo 2):

- Concentración de colesterol total: LDL-C, HDL-C, TG, Colesterol remanente y colesterol no HDL (N-HDL-C).
- El número de partículas lipoprotéicas totales (VLDL, LDL y HDL), desglosadas **según su tamaño (grandes, medianas o pequeñas) y el tamaño medio** de VLDL, LDL y HDL, y su desviación con respecto a los percentiles en la población sin riesgo CV.
- **Contenido de lípidos (colesterol ester y triglicéridos)** de las principales clases de lipoproteínas, y su desviación estándar con respecto a los percentiles en la población de referencia.

#### Siluetas Lipídicas



*Ejemplo de diagrama de perfil lipoproteico de un paciente aleatorio mediante Liposcale (figura 2)*

## 4.8. Tamaño muestral y análisis estadístico de los datos

La población de pacientes con EII atendida en la Unidad de EII del Hospital Clínico Lozano Blesa es de 1700 pacientes. Se han incluido pacientes durante un año. Dado que los períodos de seguimiento en consulta en pacientes sin actividad de su EII oscilan entre 4 meses (pacientes con tratamiento biológico) y 1 año (pacientes en tratamiento con mesalazinas) se estimó que todos los pacientes atendidos en nuestra Unidad han sido visitados durante el año de reclutamiento del estudio. No obstante, estas estimaciones se vieron modificadas por la pandemia SARS-COV2 acontecida durante los años 2020-2021.

El tamaño muestral final para la realización de Liposcale® es de entre 300 pacientes: 100 pacientes con EII (de los cuales 50 padecen EII y EHmet y 50 pacientes con EII sin EHmet). 200 controles sanos sin EII ni EHmet.

**Distribución por sexo. Tabla 1**

	Mujer	Hombre
Parejas	26	24
Total individuos	52	48

**Distribución por grupos y tipo de enfermedad. Tabla 2**

Nº pacientes	EII	EII + EHmet
	50	50
EC	22	28
CU	28	22

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn

27 parejas coincidían en el tipo de enfermedad (CU-CU / EC-EC)

El análisis de los datos se ha llevado a cabo a través de un colaborador externo (Biosfer Teslab). Para el análisis de los datos se ha utilizado R Bioconductor (versión 4.1.0). Las variables cuantitativas están representadas por la media +/- desviación estándar. Para comparar las diferentes variables se ha evaluado su normalidad mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov y en función de su comportamiento paramétrico o no paramétrico se ha empleado la prueba t de Student o Wilcoxon-U-Mann-Whitney, ajustando los p-valor utilizando el test de Benjamini & Hochberg (BH) para comparaciones múltiples.

Resultados acerca de la relación entre el perfil de lipoproteínas del paciente en pacientes con EII con y sin EHmet.

Se buscó relación entre el perfil de lipoproteínas determinadas con el test de Liposcale, como método de predicción de riesgo cardiovascular comparando pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal con y sin EHmet y controles sanos sin EII

ni EHmet. Se realizaron comparaciones entre distintos parámetros recogidos en la base de datos inicial, utilizando diferentes criterios.

#### 4.9. Comité de Ética y financiación

Este Trabajo de Fin de Máster forma parte de un proyecto de investigación que proyecto fue aprobado por el CEICA el 24 de febrero de 2021 (V2-21/01/21 Y V4. 22/02/2021) (Anexo 5) y ha recibido la I Beca Clínica GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) valorada en 12.000 euros.

### 5. RESULTADOS

#### 5.1. Comparación entre grupos: controles y EII con y sin EHmet

Se incluyeron 50 pacientes con EII sin EHmet, 50 pacientes con EII y EHmet y 50 pacientes sin EII ni EHmet apareados por sexo y edad.

#### **Descripción de las variables clinico-demográficas de la muestra. Comparación entre grupos**

Se compararon 3 grupos:

- Controles: pacientes sin enfermedad hepática determinada por un valor FLI < 30, sin DM, apareados por edad y sexo con los grupos de pacientes con EII con y sin EHmet y apareados también por IMC con el grupo de EII sin EHmet. (n; 2:1)
- EII: cuando el valor de "Esteatosis ecográfica" es 0, es decir, no hay esteatosis
- EII + EHmet: cuando el valor de "Esteatosis ecográfica" es 1, es decir, hay esteatosis.

Se obtuvo la siguiente tabla:

**Variables clínico-demográficas. Tabla 3**

	Control	EII	EII + EHmet	p.over all
	N=200	N=50	N=50	
Edad (años)	47.0 [37.0;60.2]	51.0 [40.2;59.8]	51.5 [42.2;59.0]	0.683
Sexo:				0.951
0 (masculino)	95 (47.5%)	24 (48.0%)	25 (50.0%)	
1 (femenino)	105 (52.5%)	26 (52.0%)	25 (50.0%)	
IMC	23.4 [21.5;24.9]	23.4 [21.6;25.5]	29.7 [26.9;32.9]	<0.00 1
Tipo enfermedad:				0.424
CU	0 (.%)	27 (54.0%)	22 (44.0%)	
EC	0 (.%)	23 (46.0%)	28 (56.0%)	
Tratamiento:				
5-ASA	0 (0.00%)	17 (34.0%)	17 (34.0%)	
Biológico	0 (0.00%)	20 (40.0%)	19 (38.0%)	
Biológico + 5-ASA	0 (0.00%)	7 (14.0%)	7 (14.0%)	
No tratamiento	200 (100%)	5 (10.0%)	6 (12.0%)	
Otros	0 (0.00%)	1 (2.00%)	1 (2.00%)	
Fatty liver index (FLI)	13.1 [7.42;20.3]	13.8 [6.90;28.5]	66.4 [45.9;80.6]	<0.00 1
Fibroscan	. [.;.]	4.25 [3.32;4.77]	5.70 [4.40;6.83]	<0.00 1

IMC: índice de masa corporal. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn. 5-ASA: 5-aminosalicilatos

Los resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,01$ ) en cuanto a sexo y edad por lo que podemos concluir que los tres grupos a comparar son homogéneos para esas variables.

En cuanto al IMC, observamos similitud entre el grupo de controles sanos y el de pacientes con EII sin EHmet en contraste con el grupo de pacientes con EII + EHmet que presentan un IMC más elevado, con un parámetro de tendencia central superior a 25 (IC 26.9-32'9). Es decir, los pacientes del grupo de EII + EHmet presentaban IMC en cifras de sobrepeso u obesidad.

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en lo referente al tipo de enfermedad (CU/EC) ni al tratamiento.

En cuanto a las variables relacionadas con la presencia o ausencia de EHmet se observan diferencias significativas entre el grupo clasificado como EII y el grupo EII+EHmet. Esto se debe a la selección previa de los pacientes que se ha realizado y habla a favor de una correcta clasificación de los pacientes para cada grupo.

## 5.2. Perfil de lipoproteínas

### 5.2.1 Comparación entre concentración de lipoproteínas

#### Concentración de partículas - colesterol en mg/dL. Tabla 4

	Control	EII	EII + EHmet	p-value
	N=200	N=50	N=50	
VLDL-Cholesterol (mg/dL)	10.7 [7.28;13.9]	8.29 [5.89;13.3]	13.6 [8.58;21.0]	<b>0.001</b>
IDL-Cholesterol (mg/dL)	9.19 [6.55;11.4]	10.0 [8.16;13.9]	11.5 [7.50;14.6]	<b>0.002</b>
LDL-Cholesterol (mg/dL)	135 [118;150]	139 [117;162]	135 [118;154]	0.527
HDL-Cholesterol (mg/dL)	56.3 [50.5;64.9]	59.1 [53.3;68.4]	48.6 [45.9;54.6]	<b>≤0.001</b>

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico.

Como se observa en la tabla 4, existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles totales de VLDL-C, IDL-C y HDL-C entre los grupos.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la concentración de LDL-C en la muestra.

### 5.2.2. Comparación entre densidad de las lipoproteínas

#### Composición de las partículas - triglicéridos (densidad). Tabla 5

	Control	EII	EII + EHmet	p-value
	N=200	N=50	N=50	
<b>VLDL-Triglycerides (mg/dL)</b>	43.1 [33.9;52.0]	49.8 [35.8;67.9]	75.7 [56.9;114]	<b>≤0.001</b>
IDL-Triglycerides (mg/dL)	9.81 [7.85;11.6]	11.1 [9.45;14.1]	11.2 [8.93;14.5]	<b>≤0.001</b>
LDL-Triglycerides (mg/dL)	14.7 [11.8;18.2]	18.0 [14.1;20.9]	16.2 [13.5;20.5]	<b>≤0.001</b>
HDL-Triglycerides (mg/dL)	13.9 [11.4;17.8]	13.7 [11.9;18.8]	13.0 [10.3;16.5]	0.441

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico.

En la tabla 5 podemos observar que existen diferencias significativas entre la concentración de triglicéridos en las diferentes partículas lipoproteicas ligadas a riesgo cardiovascular (VLDL, IDL, LDL) entre el grupo de pacientes con EII+EHmet y el grupo control.

Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación a la concentración de triglicéridos en partículas HDL.

### **5.2.3. Comparación entre número y tamaño de lipoproteínas**

**Número y tamaño de partículas. Tabla 6**

	Control	EII	EII + EHmet	p-value
	N=200	N=50	N=50	
<b>VLDL-P (nM)</b>	31.9 [25.0;38.8]	33.4 [24.5;48.2]	53.3 [40.5;76.2]	<b>&lt;0.001</b>
Large VLDL-P (nM)	0.96 [0.69;1.15]	0.87 [0.66;1.16]	1.29 [0.97;1.71]	<b>&lt;0.001</b>
Medium VLDL-P (nM)	3.49 [2.26;4.47]	3.93 [2.93;5.00]	5.08 [3.86;7.19]	<b>&lt;0.001</b>
Small VLDL-P (nM)	27.5 [22.0;33.4]	28.2 [20.8;40.9]	<b>47.3 [34.8;64.0]</b>	<b>&lt;0.001</b>
LDL-P (nM)	1333 [1185;1511]	1362 [1169;1583]	1331 [1169;1521]	0.901
Large LDL-P (nM)	189 [161;209]	219 [188;246]	201 [179;232]	<b>&lt;0.001</b>
Medium LDL-P (nM)	403 [308;491]	487 [367;562]	422 [347;505]	<b>0.007</b>
Small LDL-P (nM)	740 [676;829]	651 [583;750]	720 [618;808]	<b>&lt;0.001</b>
HDL-P (µmol/L)	29.1 [25.8;32.4]	29.8 [27.6;32.5]	26.4 [23.9;29.0]	<b>&lt;0.001</b>
Large HDL-P (µM)	0.26 [0.24;0.29]	0.31 [0.27;0.34]	0.27 [0.24;0.29]	<b>&lt;0.001</b>
Medium HDL-P (µM)	9.40 [8.65;10.5]	10.4 [9.59;12.8]	8.73 [7.99;9.93]	<b>&lt;0.001</b>
Small HDL-P(µM)	19.1 [16.9;22.1]	18.8 [16.2;20.9]	17.3 [15.4;19.3]	<b>0.001</b>
VLDL-Diameter (nm)	42.2 [41.9;42.3]	42.2 [42.1;42.3]	42.1 [42.0;42.3]	0.227
LDL-Diameter (nm)	21.1 [20.9;21.2]	21.3 [21.2;21.5]	21.1 [20.9;21.3]	<b>&lt;0.001</b>
HDL-Diameter (nm)	8.26 [8.20;8.30]	8.27 [8.24;8.31]	8.24 [8.22;8.29]	<b>0.044</b>

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico. P: partículas

En esta tabla (tabla 6) podemos observar los resultados acerca del número de partículas circulantes y el tamaño de las mismas.

Destaca la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre el número de

partículas VLDL entre los grupos, observándose una mayor cantidad de estas en el grupo de EII+EHmet, en especial aquellas de pequeño tamaño.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de partículas LDL entre grupos.

#### **5.2.4. Relación entre las distintas clases de lipoproteínas**

**Relaciones entre tipos de lipoproteinas y variables. Tabla 7**

	Control	EII	EII + EHmet	p-value
Non-HDL-P (nM)	1371 [1209;1540]	1397 [1232;1626]	1373 [1220;1593]	0.678
Total-P/ HDL-P	46.4 [39.0;54.4]	46.3 [39.1;53.5]	52.3 [43.6;61.3]	<b>0.020</b>
LDL-P/HDL-P	45.4 [37.9;53.4]	45.3 [38.0;52.5]	51.2 [42.6;60.2]	<b>0.020</b>
Total Cholesterol (mg/dl)	215 [192;236]	221 [201;249]	210 [194;232]	0.240
Total Triglycerides (mg/dL)	81.5 [69.0;96.3]	96.2 [75.4;119]	119 [92.4;164]	<b>≤0.001</b>
VLDL-TG/VLDL-C	4.10 [3.63;4.87]	5.70 [4.88;7.86]	5.47 [5.01;6.27]	<b>≤0.001</b>
IDL-TG/IDL-C	1.08 [1.00;1.23]	1.06 [0.96;1.16]	1.03 [0.97;1.18]	0.256
LDL-TG/LDL-C	0.11 [0.09;0.12]	0.12 [0.11;0.15]	0.12 [0.11;0.13]	<b>≤0.001</b>
HDL-TG/HDL-C	0.24 [0.20;0.31]	0.25 [0.19;0.31]	0.27 [0.21;0.36]	0.270

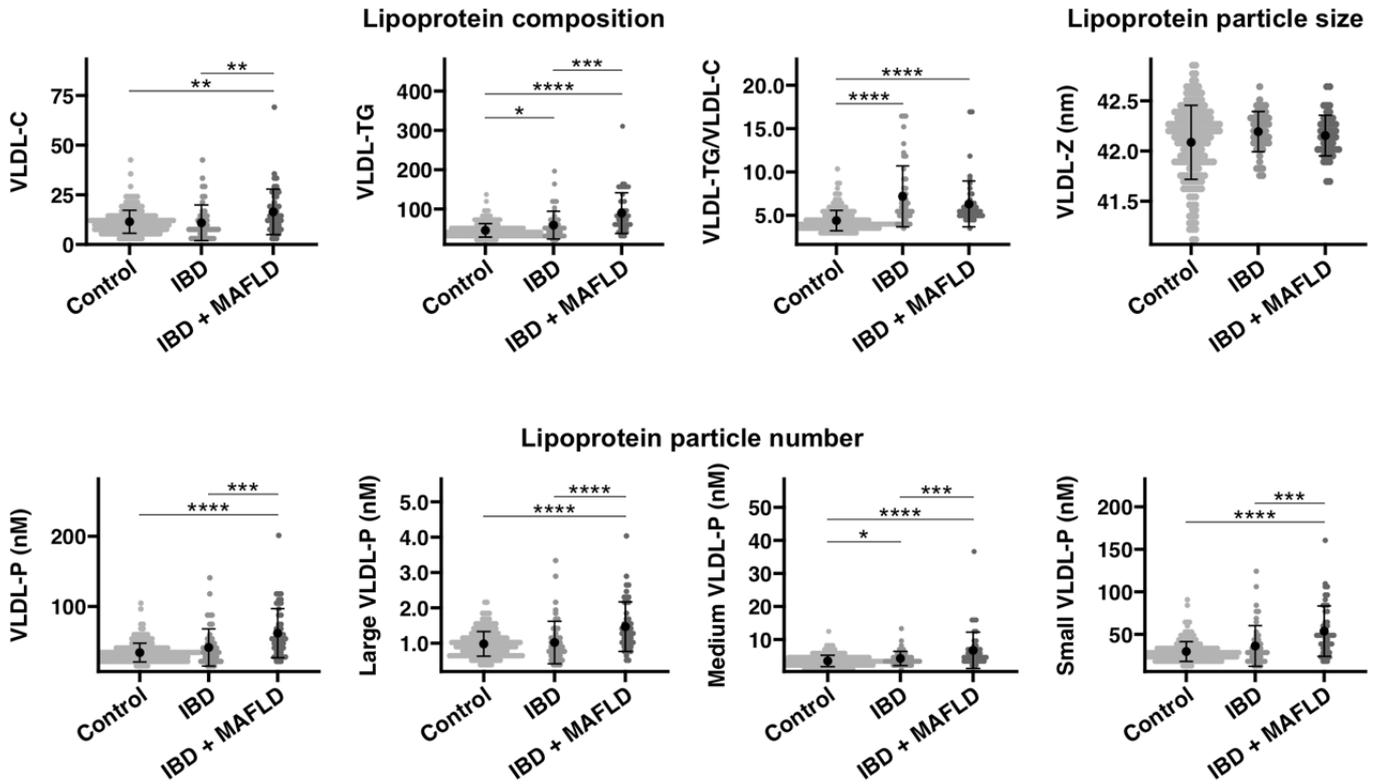
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal EHmet: enfermedad hepática grasa asociada a síndrome metabólico. P: partículas. C: colesterol. TG: triglicéridos

En la tabla 7 observamos un cociente aumentado entre el total de partículas lipoproteicas y el número de partículas HDL y también en la concentración de triglicéridos en sangre en pacientes con EII + MALFD respecto a los otros dos grupos de comparación.

### 5.3. Resultados en formato visual. Gráficas de distribución de variables

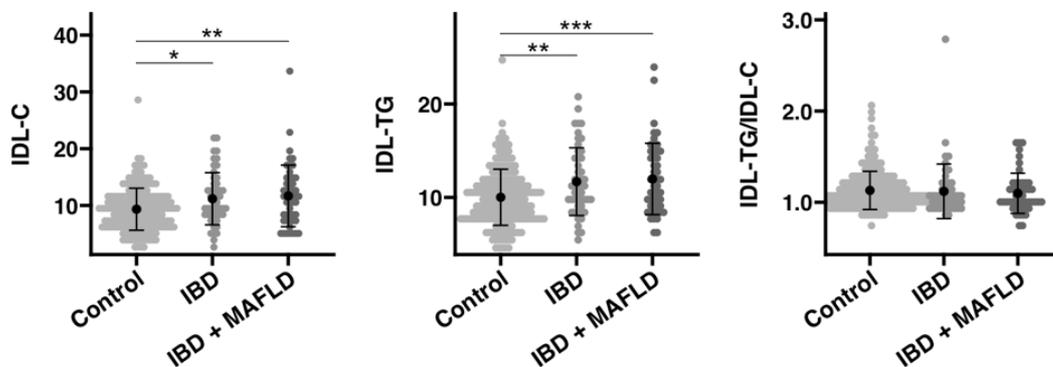
#### Gráfica dot-plot para lipoproteínas VLDL (figura 3)

##### Very low density lipoprotein (VLDL)



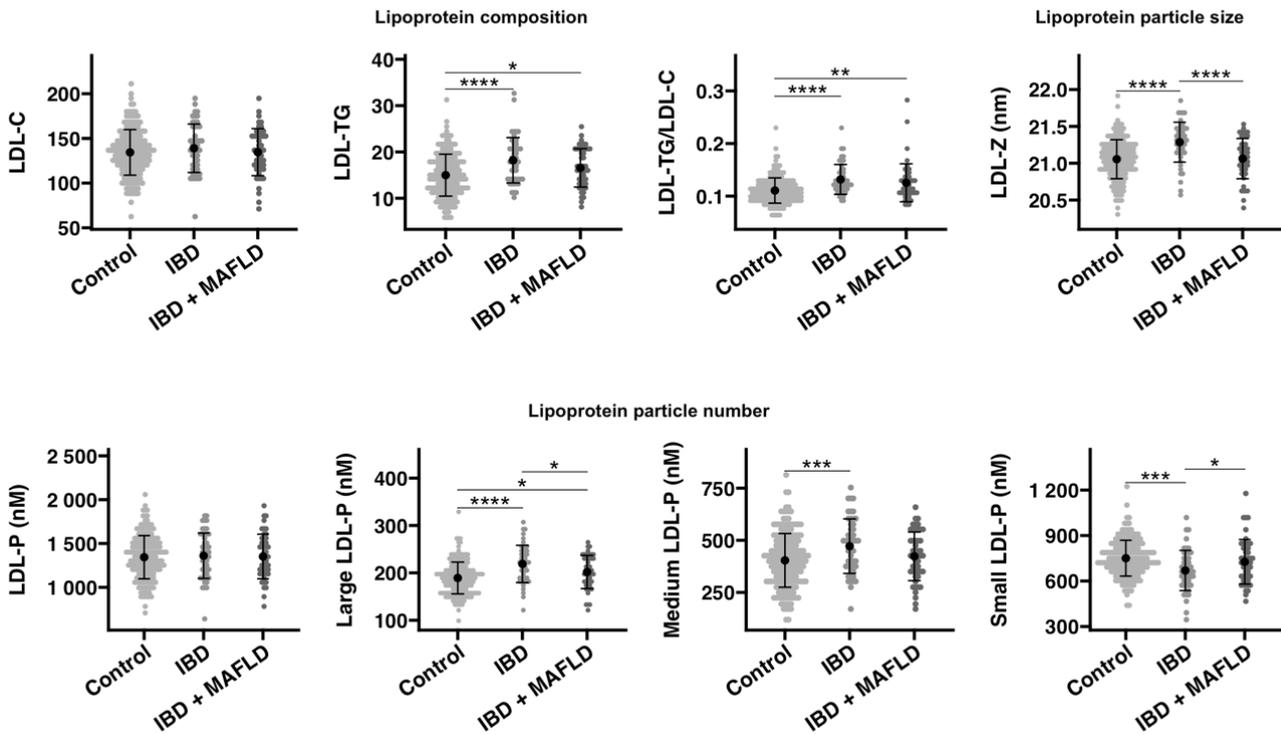
#### Gráfica dot-plot para lipoproteínas IDL (figura 4)

##### Intermediate density lipoprotein (IDL)



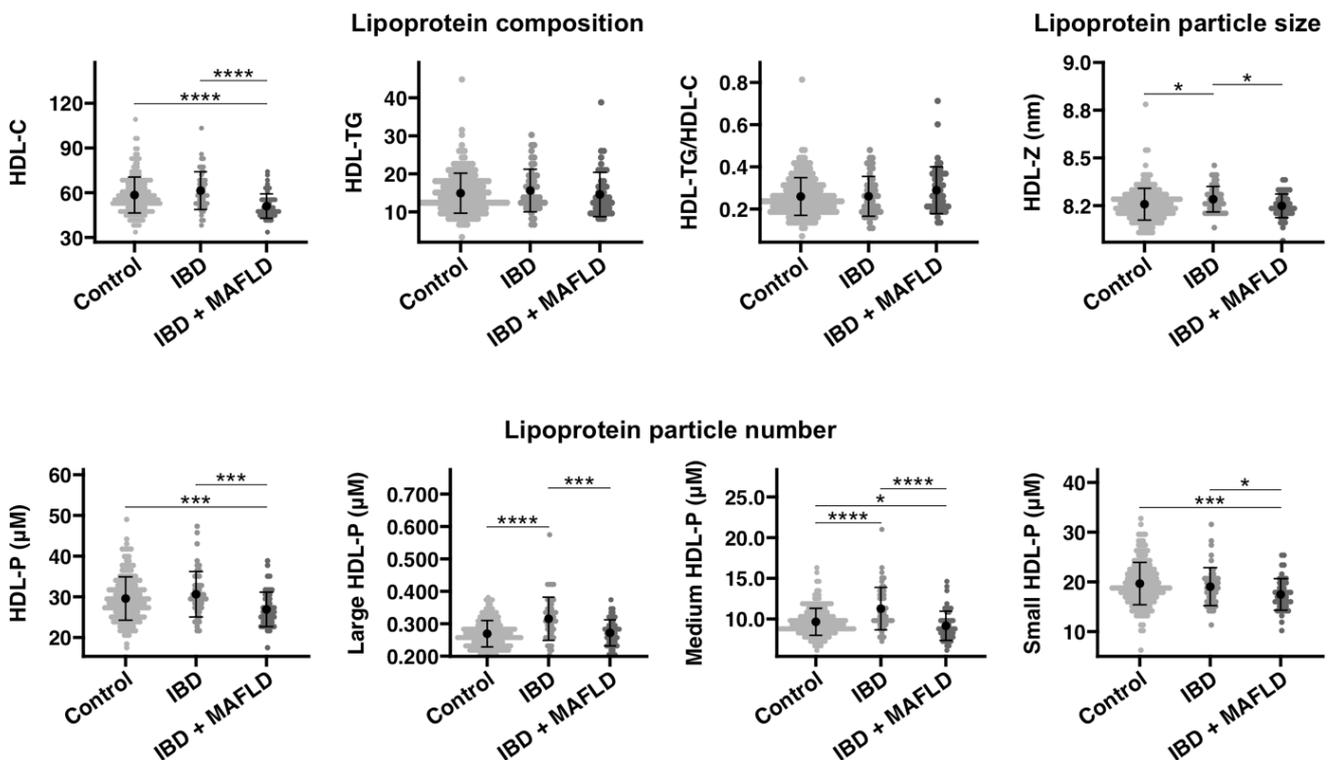
## Gráfica dot-plot para lipoproteínas LDL (figura 5)

Low density lipoprotein (LDL)

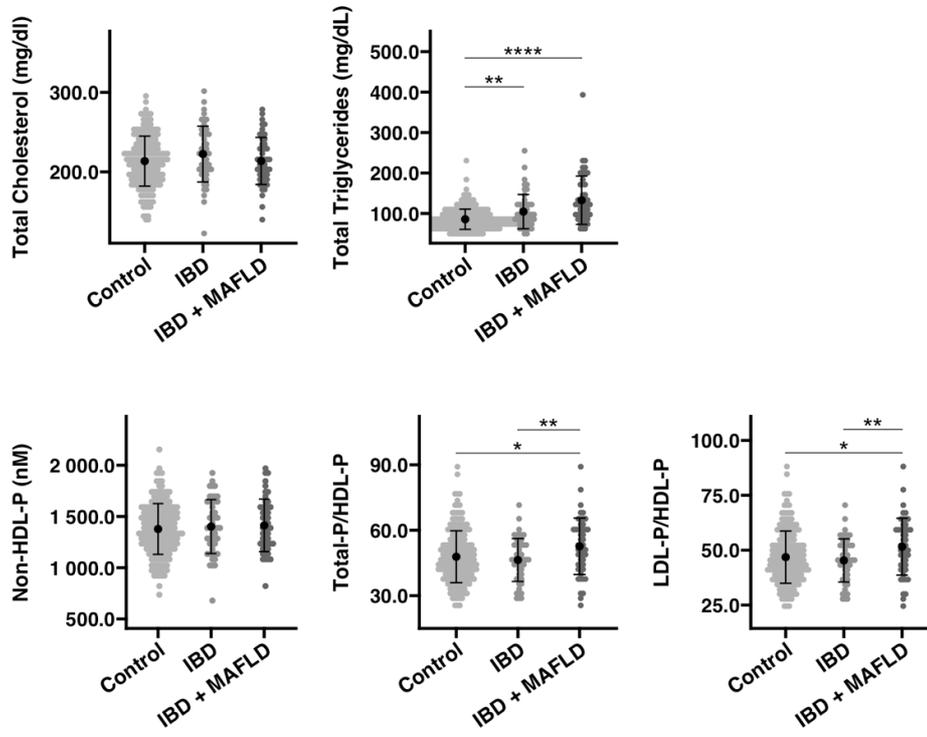


## Gráfica dot-plot para lipoproteínas HDL (figura 6)

High density lipoprotein (HDL)



[Gráfica dot-plot para colesterol total, triglicéridos total, partículas no-HDL y cocientes total/HDL y LDL/HDL \(figura 7\)](#)



## 6. DISCUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una de las patologías más frecuentes del aparato digestivo y su incidencia está aumentando en España y también a nivel mundial. Las manifestaciones extraintestinales de esta patología son frecuentes y variadas. Varios estudios apuntan a un aumento del riesgo cardiovascular y del síndrome metabólico en estos pacientes. Aunque ese incremento del riesgo CV sí está ampliamente demostrado en otras enfermedades con inflamación crónica como base de su fisiopatología como la artritis reumatoide, no ha sido hasta hace unos años que las investigaciones han puesto el punto de mira en la EII respecto a este concepto.

A modo de resumen se destacan los siguientes datos: La enfermedad inflamatoria intestinal está vinculada a una respuesta inflamatoria anómala. Al igual que otras patologías de naturaleza inflamatoria, a menudo presentan comorbilidades a nivel de otros órganos y sistemas.<sup>1,8</sup>

Estudios recientes apuntan a la EII como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>8</sup> especialmente en el primer año tras el diagnóstico<sup>17</sup>. Otros estudios han señalado que la preexistencia de otros factores de riesgo CV en pacientes con EII podría potenciar la aparición de eventos CV en mayor medida que la simple suma de riesgos de forma independiente. Entre estos eventos se encuentra la enfermedad hepática grasa no alcohólica de causa metabólica.<sup>19-21,25, 26</sup>

Por otro lado, existe evidencia de una prevalencia aumentada de enfermedad hepática grasa asociada a pacientes con EII<sup>19-22</sup>. El término de Enfermedad Hepática grasa asociada a síndrome metabólico es novedoso en la literatura.<sup>24,28</sup>

Este estudio ha querido aplicar estos descubrimientos acerca del perfil de lipoproteínas y la enfermedad hepática asociada a síndrome metabólico en nuestra población de pacientes con EII.

### **Niveles de lipoproteínas según Liposcale® en nuestra muestra**

Como ya se ha mencionado anteriormente, existe una clara asociación directamente proporcional entre los niveles de LDL-colesterol y el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>54-57</sup>. Sin embargo en nuestra muestra observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la concentración de LDL-C. Este resultado hablaría a favor de la necesidad de un estudio más pormenorizado del perfil lipoproteico de los pacientes, como ya apuntaban recientes estudios<sup>62</sup>, al menos en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular elevado por otros factores, a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular. Esto es importante porque las estrategias de prevención primaria en los pacientes van ligadas a dicho

riesgo, y las comorbilidades que aparezcan en pacientes con EII pueden conllevar un manejo terapéutico mucho más complicado. No hay que olvidar que muchos de estos pacientes se encuentran en una situación de inmunosupresión farmacológica.

Además, al observar los resultados en cuanto a densidad y tamaño, sí observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, especialmente al comparar los datos del grupo control y EII sin EHmet con el grupo de EII + EHmet.

En cuanto a las partículas HDL, sí se han observado diferencias estadísticamente significativas en términos de concentración, sin embargo los datos sobre la densidad no han sido significativos. Se sabe que partículas HDL aumentadas pero con alto contenido en triglicéridos son consideradas disfuncionales y predictoras de riesgo cardiovascular aumentado.

Es interesante el análisis de los diferentes tipos de lipoproteínas y sus relaciones entre sí. Así por ejemplo observamos niveles aumentados en el cociente “Total de partículas / Partículas HDL” en pacientes con EII + EHmet así como el número total de triglicéridos, hecho que habla a favor de la presencia de síndrome metabólico en estos pacientes y de la existencia de MALFD.

Nuestro estudio se ha centrado en el análisis del perfil lipoproteico de pacientes con EII asociada o no a EHmet. Queda de manifiesto que hasta ahora el estudio analítico del perfil lipoproteico estaba incompleto, y que a través de test como Liposcale® se puede estratificar el riesgo cardiovascular de un paciente de forma más precisa. Los resultados de este estudio sientan las bases para continuar analizando factores que pueden influir en el tipo de lipoproteínas que tienen los pacientes con EII con y sin EHmet. Se ha recogido mucha información acerca de diferentes variables y, pese a que los resultados de este estudio son solo el primer paso, disponemos de la información para continuar investigando.

### **Aplicaciones futuras**

Dado que el riesgo cardiovascular puede ser parcialmente modificado mediante medidas como dieta y ejercicio, o incluso fármacos, sería necesario igualmente continuar investigando acerca de la efectividad de realizar estudios del perfil lipoproteico completo en pacientes seleccionados y, valorar necesidad de realizar un seguimiento más estrecho de dichos pacientes. En lo referente a la aparición de EHmet asociada a un perfil de lipoproteínas anómalo<sup>65</sup>, podría ser interesante un manejo multidisciplinar que incluyese hepatólogos, con posibilidad de realizar ecografías de cribado de esteatosis en este subgrupo de riesgo.

Uno de los parámetros recogidos pero que no ha sido objeto de análisis en este trabajo es el tipo de tratamiento de EII en los dos grupos de pacientes. Se ha observado un aumento del riesgo cardiovascular en momentos de EII activa<sup>17</sup>. Otra línea de investigación podría derivar de la estratificación de los pacientes con EII en función del nivel de actividad de la enfermedad y tipo de tratamiento y buscar asociaciones con el desarrollo de EHmet. Así mismo podría estratificarse a los pacientes en función del tipo de enfermedad (CU/EC) o la presencia o no de fibrosis.

Para finalizar destacar que los resultados obtenidos a raíz de esta investigación auguran un futuro prometedor para prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con EII de manejo clínico complejo, especialmente aquellos que presenten comorbilidades extraintestinales. La presencia de EHmet y su progresión hacia patología hepática de mayor gravedad en pacientes con EII supone un reto diagnóstico y terapéutico que podría beneficiarse del estudio del perfil lipoproteico de pacientes con EII seleccionados.

## 7. CONCLUSIONES

1. Estudiar el **perfil lipoprotéico completo** (concentración, tamaño y densidad) de pacientes con EII con y sin EHmet ayuda a **estratificar el riesgo cardiovascular** de forma más precisa.
2. Pacientes con **EII + EHmet presentan un perfil lipoproteico distinto** al de los pacientes con EII sin EHmet y controles sanos habiéndose evidenciado dichas diferencias con resultados estadísticamente significativos
3. Nuevas líneas de **investigación** pueden surgir a partir de estos resultados, profundizando en los **niveles de actividad de EII, tipo de enfermedad o tratamiento** para estratificar el riesgo de desarrollo o progresión de MALFD (EHmet de origen metabólico) y la necesidad de estudiar el perfil lipoprotéico de pacientes seleccionados.
4. Pacientes con EII con y sin EHmet y **perfil lipoproteico de riesgo** podrían beneficiarse de **cambios en la estrategia de prevención primaria** de eventos cardiovasculares.
5. Pacientes con EII con y sin EHmet y **perfil lipoproteico de riesgo** podrían beneficiarse de un **seguimiento analítico y ecográfico** más estrecho para prevenir desarrollo o progresión de EHmet.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang, Y. Z. & Li, Y. Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 20, 91–99 (2014).
2. Danese, S. *et al.* Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 11, 7227–36 (2005).
3. Van Onna, M. & Boonen, A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17, 1–9 (2016).
4. Strober, B. *et al.* Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 78, 323– 332 (2018).
5. Turesson, C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med. Wkly.* 146, w14290 (2016).
6. Argollo, M. *et al.* Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 4, 643–654 (2019).
7. Cainzos-Achirica, M. *et al.* The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 278, 217– 225 (2018).
8. Hudson, M. *et al.* Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 38, 733– 737 (1996).
9. Bernstein, C. N., Wajda, A. & Blanchard, J. F. The Incidence of Arterial Thromboembolic Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 41–45 (2008).
10. Andersohn, F., Waring, M. & Garbe, E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: A population-based nested case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 16, 1387–1392 (2010).
11. Kirchgesner, J. *et al.* Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: A nationwide French cohort study. *Gut* 67, 1261–1268 (2018).
12. Ha, C., Magowan, S., Accortt, N. A., Chen, J. & Stone, C. D. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 1445–1451 (2009).
13. Cook, N. R., Buring, J. E. & Ridker, P. M. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann. Intern. Med.* 145, 21–29 (2006).
14. Jensen, L. J. N. *et al.* Plasma calprotectin predicts mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Interv. Cardiol.* 23, 123–129 (2010).
15. Morrow, D. A. *et al.* Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am. Heart J.* 155, 49–55 (2008).

16. Oussalah, A., Guéant, J. L. & Peyrin-Biroulet, L. Meta-analysis: Hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34, 1173–1184 (2011).
17. Grainge, M. J., West, J. & Card, T. R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 375, 657–663 (2010).
18. Dorn, S. D. & Sandler, R. S. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: Results from a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 102, 662–667 (2007).
19. Román, A. L. S. & Muñoz, F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 17, 2723–2733 (2011).
20. Harper, J. W. & Zisman, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 22, 7868–7881 (2016).
21. Tana, C. *et al.* Cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease: Mechanisms and therapeutic implications. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16, 1–19 (2019).
22. María, A., Pomar, D. B., García, N. V., Ángel, M. & Herrera, R. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta.
23. Restellini, S., Chazouillères, O. & Frossard, J. L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 37, 475–489 (2017).
24. Saroli Palumbo, C. *et al.* Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflamm. Bowel Dis.* 25, 124–133 (2019).
25. Berson, A. *et al.* Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 114, 764–774 (1998).
26. Day, C. P. & James, O. F. W. Steatohepatitis: A tale of two ‘Hits’? *Gastroenterology* 114, 842–845 (1998).
27. Della Corte, C., Liccardo, D., Mosca, A., Vania, A. & Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver disease. *Paediatr. Child Heal. (United Kingdom)* 23, 529–534 (2013).
28. Tilg, H. & Effenberger, M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9–10 (2020). doi:10.1038/s41575-020-0316-6
29. Angulo, P. *et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 149, 389-397.e10 (2015).
30. Mahfood Haddad, T., Hamdeh, S., Kanmanthareddy, A. & Alla, V. M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 11, S209–S216 (2017).
31. Targher, G., Day, C. P. & Bonora, E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 363, 1341–1350 (2010).
32. Ursprung, J. J. Atherosclerosis. *Annu. Rep. Med. Chem.* 2, 187–198 (1967).

33. Papa, A. *et al.* Vascular involvement in inflammatory bowel disease: Pathogenesis and clinical aspects. *Dig. Dis.* 26, 149–155 (2008).
34. Morowitz, D. A., Allen, L. W. & Kirsner, J. B. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann. Intern. Med.* 68, 1013–1021 (1968).
35. Danese, S., De La Motte, C. & Fiocchi, C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 938–945 (2004).
36. Gawaz, M. *et al.* Platelets in inflammation and atherogenesis Find the latest version : Review series Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 115, 3378–3384 (2005).
37. Selzer, F. *et al.* Comparison of Risk Factors for Vascular Disease in the Carotid Artery and Aorta in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 50, 151–159 (2004).
38. Van Doornum, S., McColl, G. & Wicks, I. P. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 46, 862–873 (2002).
39. Aron-Wisnewsky, J. & Clément, K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 169–181 (2016).
40. Caussy, C. *et al.* A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* 10, (2019).
41. Zmora, N., Suez, J. & Elinav, E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 35–56 (2019).
42. Wilson, A. *et al.* Trimethylamine-N-oxide: A Novel Biomarker for the Identification of Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* 60, 3620–3630 (2015).
43. Rungoe, C. *et al.* Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut* 62, 689–694 (2013).
44. Dixon, W. G. *et al.* Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 56, 2905–2912 (2007).
45. Van Sijl, A. M. *et al.* Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 119–123 (2015).
46. dos Santos, L. C. *et al.* Combination of azathioprine and aminosalicylate treatment prevent risk of cardiovascular disease in women with ulcerative colitis by reducing inflammation. *Med. Sci. Monit.* 21, 2305–2315 (2015).
47. Cross, R. K. *et al.* Assessment of the real-world safety profile of vedolizumab using the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system. *PLoS One* 14, 1–15 (2019).
48. Shi, S. Y. *et al.* Adipocyte-specific deficiency of Janus kinase (JAK) 2 in mice impairs lipolysis and increases body weight, and leads to insulin resistance with ageing. *Diabetologia* 57, 1016–1026 (2014).

49. Scott, I. C., Hider, S. L. & Scott, D. L. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? *Drug Saf.* 41, 645–653 (2018).
50. Schaftenaar, F., Frodermann, V., Kuiper, J. & Lutgens, E. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells. *Curr. Opin. Lipidol.* 27, 209–215 (2016).
51. Adhyaru, B. B. & Jacobson, T. A. New Cholesterol Guidelines for the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines with the 2014 National Lipid Association Recommendation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 45, 17–37 (2016).
52. Alkhoury, N. *et al.* The inflamed liver and atherosclerosis: A Link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig. Dis. Sci.* 55, 2644–2650 (2010).
53. Tan, V. P., Chung, A., Yan, B. P. & Gibson, P. R. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 1095–1113 (2013).
54. Sappati Biyyani, R. S. R., Putka, B. S. & Mullen, K. D. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J. Clin. Lipidol.* 4, 478–482 (2010).
55. Romanato, G. *et al.* Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 298–307 (2009).
56. Koutroubakis, I. E. *et al.* Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 21, 283–288 (2009).
57. Jellinger, P. S. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr. Pract.* 23, 1–87 (2017).
58. Otvos, J. D. *et al.* Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J. Clin. Lipidol.* 5, 105–113 (2011).
59. Otvos, J. D., Jeyarajah, E. J. & Cromwell, W. C. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am. J. Cardiol.* 90, 22–29 (2002).
60. Walldius, G. *et al.* High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet* 358, 2026–2033 (2001).
61. Giacopini, M. I. LDL P equeñas y D ensas : *Trib. del Investig.* 11, 20–26 (2010).
62. Xiao, C., Dash, S., Morgantini, C., Hegele, R. A. & Lewis, G. F. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes* 65, 1767–1778 (2016).
63. Mallol, R. *et al.* Liposcale: A novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J. Lipid Res.* 56, 737–746 (2015).
64. Pichler, G. *et al.* LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Hortega-Liposcale Follow-up Study. *Int. J. Cardiol.* 264, 172–178 (2018).

65. Sonmez, A. *et al.* Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Lipidol.* 9, 576–582 (2015).
66. Menotti, A., Puddu, P. E. & Lanti, M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur. Heart J.* 21, 365–370 (2000).
67. Marrugat, J. *et al.* Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev. Española Cardiol.* 56, 253–261 (2003).
68. Brotons, C. *et al.* Adaptación de la guía Europea de prevención cardiovascular. *Nefrología* 24, 312–313 (2004).
69. Mach, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 41, 111–188 (2020).
70. Conroy, R. M. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* 24, 987–1003 (2003).

## ANEXO 1 - Cálculo del riesgo CV

Ecuación de Framingham calibrada para la población española.

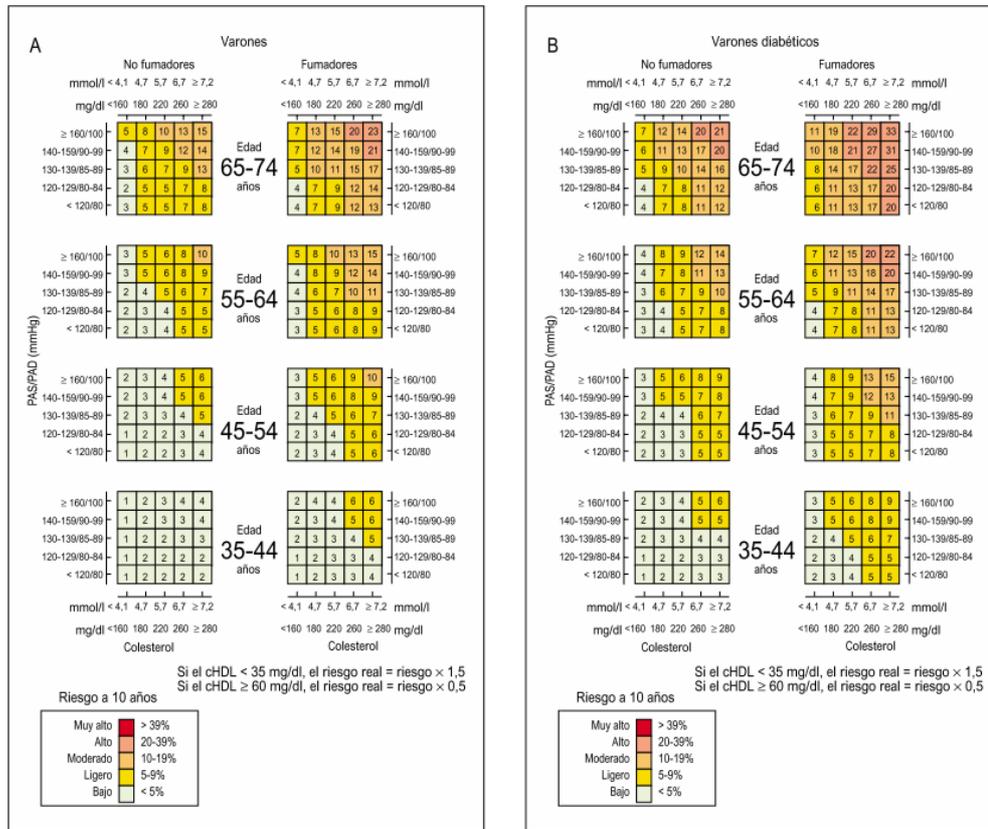
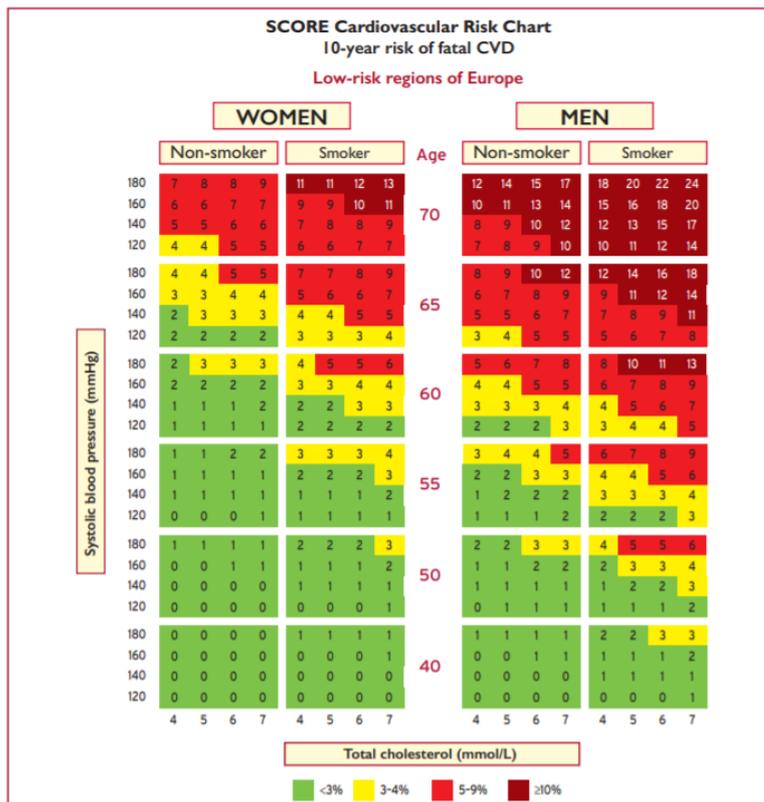


Fig. 1. A: Riesgo de infarto de miocardio mortal o no, con o sin síntomas, o angina en los varones no diabéticos con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de 35-59 mg/dl. B: Riesgo en los varones diabéticos. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Cálculo del riesgo CV según SCORE para la población Europea con bajo riesgo CV.



## ANEXO 2 - Interpretación del test Liposcale

Explicación exhaustiva de cómo interpretar los resultados del test de Liposcale®

<http://www.laboratoriosrubio.com/productos/liposcale-new/>

### CÓMO INTERPRETAR UN INFORME LIPOSCALE®



El informe Liposcale® le proporciona información completa sobre el perfil lipoproteico del paciente en **tan sólo dos páginas**:

#### Perfil lipídico

Debido a que con frecuencia se ven individuos con un perfil lipídico de características "normales", y que aun así han presentado una enfermedad cardiovascular, el test proporciona, adicional al perfil lipídico básico (Colesterol Total, LDL, HDL y TG), dos marcadores de riesgo cardiovascular: - El **colesterol remanente**, se refiere al contenido de colesterol en las partículas enriquecidas en TG llamadas remanentes de VLDL e IDL. Su interés se debe a que en situaciones de hipertrigliceridemia pueden transportar gran cantidad de colesterol, y se ha asociado a riesgo ateroesclerótico<sup>1</sup>.

- El **colesterol no-HDL**, representa la suma del colesterol de las lipoproteínas aterogénicas con capacidad de depositarse en la pared arterial (básicamente, VLDL, remanentes, IDL y LDL). En individuos con hipertrigliceridemia, constituyen un objetivo secundario de tratamiento una vez alcanzados los objetivos de colesterol LDL.<sup>2,3</sup>

#### Número de partículas (asociadas a riesgo cardiovascular)

La medición directa del número de las lipoproteínas permite mejorar la valoración del metabolismo lipídico.

- **VLDL**: Se ha descrito una asociación positiva entre su número con el infarto de miocardio y el ictus isquémico.<sup>4</sup>

- **LDL**: Es uno de los parámetros más validados y clínicamente útiles que determina el test avanzado de lipoproteínas Liposcale®. Su incremento se ha asociado a infarto de miocardio, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica.<sup>5,5</sup> En situaciones en las que el número de partículas es superior al esperado por las concentraciones de colesterol, es el número de partículas el que muestra mayor asociación con el riesgo, y varias sociedades lo establecen como un objetivo terapéutico.

- **LDL (PEQUEÑAS)**: Su número está asociado a riesgo de enfermedad coronaria<sup>6,6</sup> e ictus isquémico.

- **HDL**: El número de partículas de HDL tiene una mayor asociación a protección frente a riesgo ateroesclerótico en comparación al colesterol C-HDL.<sup>7</sup>

- **HDL (MEDIANAS)**: Número inversamente asociado con el infarto de miocardio<sup>8</sup>

#### Página 1

PARÁMETRO	RESULTADO*	VALORES OBJETIVO		
		Riesgo cardiovascular*	Muy alto	Alto
<b>Perfil lipídico<sup>1</sup></b>				
COLESTEROL TOTAL				
COLESTEROL LDL <sup>2</sup>				
COLESTEROL HDL				
TRIGLICÉRIDOS				
COLESTEROL REMANENTE				
COLESTEROL NO HDL				
<b>Número de partículas</b>				
PARTÍCULAS VLDL				
PARTÍCULAS LDL				
PARTÍCULAS LDL (PEQUEÑAS)				
PARTÍCULAS HDL				
PARTÍCULAS HDL (MEDIANAS)				
<b>Tamaño de partículas (diámetro)</b>				
PARTÍCULAS VLDL				
PARTÍCULAS LDL				
PARTÍCULAS HDL				

#### Tamaño de partículas (diámetro)

El tamaño de las lipoproteínas proporciona una información más extensa acerca del metabolismo lipídico, puesto que condiciona el potencial aterogénico; en general cuanto más pequeñas más probabilidad de ser retenidas en el endotelio<sup>9</sup>.

- **VLDL**: Si bien está documentado que las VLDL pequeñas pueden cruzar el endotelio y confieren aterogenicidad, cuando su tamaño es elevado también se han asociado directamente a una mayor predisposición de infarto de miocardio.<sup>4,9</sup> Ello podría deberse a que su metabolismo genera LDL pequeñas y densas, y son éstas las que presentan dicho efecto aterogénico directo.

- **LDL**: Las LDL más pequeñas penetran en mayor número y sufren mayor retención y modificación en la pared arterial<sup>8</sup>.

- **HDL**: Las HDL con un diámetro inferior al habitual son un marcador de riesgo, especialmente si están enriquecidas en TG, y contrariamente a su contenido en colesterol<sup>5,7</sup>. Su tamaño está inversamente asociado al infarto de miocardio y al ictus isquémico<sup>4</sup>.

- **S-LDL-P**: A mayor número de partículas pequeñas y densas, mayor aterogenicidad.<sup>4,5,8</sup>

- **LDL-C**: La concentración de colesterol determina ampliamente el riesgo cardiovascular<sup>2</sup>.

- **LDL-TG**: Un mayor contenido en TG se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular<sup>4</sup>.

- **Rem C**: El colesterol remanente marca la carga global de las partículas ricas en triglicéridos, que en situaciones de hipertrigliceridemia pueden transportar tanto o más colesterol que el LDL<sup>1</sup>. Se asocia con el riesgo de infarto e ictus isquémico<sup>4</sup>.

- **VLDL-TG**: Las VLDL enriquecidas en TG caracterizan la dislipemia aterogénica, y son un marcador de riesgo CV<sup>10,11</sup>.

- **HDL-Ø**: Mientras que las HDL grandes y medianas son protectoras, las HDL pequeñas son aterogénicas<sup>4,7</sup>.

- **M-HDL-P**: El número de partículas HDL medianas se asocia inversamente con el riesgo cardiovascular<sup>4</sup>.

- **HDL-C**: El contenido de colesterol de las HDL es un factor protector de riesgo cardiovascular.<sup>10</sup>

- **HDL-TG/HDL-C**: El cociente HDL-TG/HDL-C proporciona más información sobre el contenido de HDL-TG cuando el número de partículas HDL es alto. Su incremento se asocia a riesgo cardiovascular<sup>5</sup>

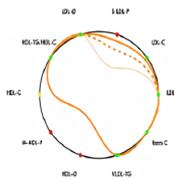
- **LDL-Ø**: El diámetro de las LDL se ha asociado inversamente con riesgo coronario e infarto isquémico<sup>6,8</sup>

#### Siluetas lipídicas

Sintetiza de una forma muy visual los principales parámetros asociados al riesgo cardiovascular.

Si los círculos negro y naranja se superponen, ello indica que el paciente tendría las variables dentro de la normalidad.

Si el círculo naranja se estrecha hacia dentro, indica que el parámetro por donde se estrecha está alterado. Este estrechamiento es proporcional a la alteración cuantitativa, según la varianza de la variable. Cuanto más cerrada esté la silueta, mayor intervención terapéutica se deberá realizar, según indican las guías de tratamiento.<sup>12</sup>



Referencias: 1. Varbo, A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. Journal of the American College of Cardiology 61, 427-436 (2013). 2. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. 01-3670 40 (2001). doi:10.1001/jama.285.19.2486 3. Brunzell, J. D. et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American diabetes association and the American college of cardiology foundation. Diabetes Care 31, 811-822 (2008). 4. Holmes, M. V. et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. J. Am. Coll. Cardiol. 71, 620-632 (2018). 5. Aday, A. W. et al. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence - Prospective Data from the Women's Health Study. Circulation (2018). 6. Pichler, G. et al. LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Hortaega-Liposcale Follow-up Study. Int. J. Cardiol. 264, 172-178 (2018). 7. Mora, S., Glynn, R. J. & Ridker, P. M. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy. Circulation 128, 1189-1197 (2013). 8. Rader, D. J. & Daugherty, A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. Nature 451, 904-913 (2008).

## ANEXO 3 - Objetivo de lipoproteínas en función del riesgo cardiovascular del paciente

<b>Table 12</b>	
<b>Lipid Goals for Patients at Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease<sup>a</sup></b>	
<b>Lipid parameter</b>	<b>Goal (mg/dL)</b>
TC	<200
LDL-C	<130 (low risk) <100 (moderate risk) <100 (high risk) <70 (very high risk) <55 (extreme risk)
Non-HDL-C	30 above LDL-C goal; 25 above LDL-C goal (extreme risk patients)
TG	<150
Apo B	<90 (patients at high risk of ASCVD, including those with diabetes) <80 (patients at very high risk with established ASCVD or diabetes plus ≥1 additional risk factor) <70 (patients at extreme risk)
Abbreviations: apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides	
<sup>a</sup> See text for references and evidence levels.	

## ANEXO 4- Consentimiento informado

### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

**Título de la investigación:** “Riesgo cardiovascular y papel de las lipoproteínas en su caracterización en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa (MAFLD)”.

**Investigadores:** Dr. Fernando Gomollón, Dra. Carla Gargallo, Dra Maite Arroyo, Dr. Miguel Ángel Simón, Dra. Sandra García, Borja Sanz, Samuel Jesús Martínez Dominguez, DUE Erika Alfambra, DUE Laura Lario.

**Centro:** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

#### 1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

#### 2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted está diagnosticado de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa y pertenece a este hospital, por lo que sus respuestas y valoraciones nos serán de gran ayuda.

En total en el estudio participaran 80 pacientes de estas características.

#### 3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Con este estudio se pretende valorar si la prevalencia de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

#### 4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Se le van a realizar una serie de preguntas sobre su enfermedad aprovechando la asistencia a consulta con su especialista de digestivo, se revisaran los resultados de las últimas analíticas de sangre y heces solicitadas por su médico especialista en digestivo, se revisará su historia clínica y además se le medirá la cintura, su estatura y se le pesará. Si cumple criterios de inclusión en el estudio, se le extraerá una analítica de sangre.

## **5. ¿Qué riesgos o molestias supone?**

La realización de una analítica sanguínea es la mayor molestia que el estudio pueda ocasionarle, además de la pérdida del tiempo que le lleve responder a las preguntas y tomar su peso y estatura.

## **6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?**

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

## **7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?**

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio se utilizará un código asignado previamente a cada entrevistado, sin incluir datos personales: ni su nombre, ni su número de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido. En caso de que desee que se destruyan tanto los datos como las muestras ya recogidos debe solicitarlo expresamente y se atenderá a su solicitud.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El investigador adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación o que se utilicen para fines ajenos a los objetivos de esta investigación.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

## **8. ¿Quién financia el estudio?**

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

### **9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?**

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

### **10. ¿Puedo cambiar de opinión?**

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

### **11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?**

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, en horario de consulta (teléfono 976 765700, extensión 164169), o por correo electrónico en la dirección: [clinicoinf@gmail.com](mailto:clinicoinf@gmail.com)

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: “Riesgo cardiovascular y papel de las lipoproteínas en su caracterización en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con y sin enfermedad metabólica asociada a enfermedad hepática grasa (MAFLD)”.

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: ..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1) cuando quiera  
2) sin tener que dar explicaciones

3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos  
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado Firma del Investigador:  
Fecha:

## ANEXO 5 - Informe del CEICA



### Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. PI20/548

24 de febrero de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/02/2021, Acta Nº 04/2021 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: RIESGO CARDIOVASCULAR Y PAPEL DE LAS LIPOPROTEINAS EN SU CARACTERIZACIÓN EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON Y SIN ENFERMEDAD METABÓLICA ASOCIADA A ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA (MAFLD).**

**Investigador Principal: Fernando Gomollón García, HCU Lozano Blesa**

**Versión protocolo: V2- 21/01/2021**

**Versión documento de información y consentimiento: V-4. 22/02/2021**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)