

Trastornos hepatobiliares en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión bibliográfica

Daniela Carolina Morales Vásquez¹, Andrea Catalina Ochoa Bravo²

¹⁻² Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Medicina. Av. De las Américas y Humbolt. Cuenca - Azuay. Ecuador

¹dcmoralesv17@est.ucacue.edu.ec , ²aochoab@ucacue.edu.ec

CITA EN APA:

Recibido:

Revisado:

Corregido:

Aceptado:

Publicado:

Salud ConCiencia

ISSN: 2953-5247



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license. The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen.

Introducción: los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a menudo experimentan complicaciones hepáticas, como colangitis esclerosante primaria y esteatosis hepática no alcohólica.

Objetivo: describir los trastornos hepatobiliares en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Metodología: Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó un enfoque narrativo en el que se seleccionaron 15 artículos científicos de diversas bases de datos como Epistemonikos, Cochrane Library, Lilacs, TripDataBase, Medline, mediante identificación – cribado – elegibilidad – selección.

Resultados: El diagnóstico de trastornos hepatobiliares en pacientes con EII presenta desafíos debido a la coexistencia de EII y patologías como colangitis esclerosante primaria, su impacto en la supervivencia y calidad de vida, y la complejidad de las pruebas y el seguimiento. Además, se exploran diversas perspectivas terapéuticas. Además, se analizan tratamientos basados en el microbiota intestinal y la inhibición de miRNA-34a.

Conclusiones: La colaboración interdisciplinaria es esencial, y la investigación continua es vital para mejorar el diagnóstico y el manejo de estos trastornos. Estos avances ofrecen esperanzas de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir complicaciones.

Palabras clave: enfermedades inflamatorias del intestino, colangitis esclerosante, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas, cirrosis hepática biliar, absceso piógeno hepático, hepatitis B, amiloidosis, cálculos biliares, diagnóstico, terapéutica.

Abstract

Introduction: patients with inflammatory bowel disease (IBD) often experience hepatic complications, such as primary sclerosing cholangitis and nonalcoholic hepatic steatosis.

Objective: to describe hepatobiliary disorders in patients with inflammatory bowel disease.

Methodology: To carry out this bibliographic review, a narrative approach was carried out in which 15 scientific articles were selected from various databases such as Epistemonikos, Cochrane Library, Lilacs, TripDataBase, Medline, through identification – screening – eligibility – selection.

Results: The diagnosis of hepatobiliary disorders in patients with IBD presents challenges due to the coexistence of IBD and pathologies such as primary sclerosing cholangitis, its impact on survival and quality of life, and the complexity of testing and follow-up. In addition, various therapeutic perspectives are explored. In addition, treatments based on the intestinal microbiota and the inhibition of miRNA-34a are analyzed.

Conclusions: Interdisciplinary collaboration is essential, and continued research is vital to improve the diagnosis and management of these disorders. These advances offer hope of improving patients' quality of life and reducing complications.

Keywords: inflammatory bowel diseases, sclerosing cholangitis, nonalcoholic fatty liver disease, substance- and drug-induced liver disease, biliary liver cirrhosis, pyogenic liver abscess, hepatitis B, amyloidosis, gallstones, diagnosis, therapeutics.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que engloba a dos trastornos crónicos del sistema gastrointestinal: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) (1). A lo largo de las últimas décadas, la EII ha emergido como una entidad médica de creciente importancia debido a su alta prevalencia en muchas partes del mundo (2). Caracterizada por una inflamación crónica y recidivante del tracto gastrointestinal, la EII tiene un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes y representa un desafío para los profesionales de la salud en términos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo (3,4).

A medida que se comprende mejor la complejidad de la EII, se ha vuelto evidente que no es simplemente una enfermedad intestinal, sino una afección sistémica que puede involucrar a varios órganos y sistemas fuera del tracto gastrointestinal (5). Esta ampliación del alcance se ha traducido en una mayor atención a sus comorbilidades, especialmente a los trastornos hepatobiliares, que son objeto de un creciente interés tanto en la investigación como en la práctica clínica (6). Desde una perspectiva epidemiológica, la relación entre la EII y trastornos hepatobiliares es innegable. Se estima que hasta el 10% de los pacientes con EII pueden desarrollar colangitis esclerosante primaria (CEP), una enfermedad hepática autoinmune que afecta los conductos biliares (7,8). La hepatopatía asociada a la EII también es una preocupación, con una prevalencia que oscila entre el 30.7% de los pacientes con EII (9). Estos trastornos no solo añaden una carga significativa a la salud del paciente, sino que también plantean desafíos terapéuticos, ya que algunos medicamentos utilizados para controlar la EII pueden tener efectos adversos hepáticos (10).

Hoy en día, se reconoce ampliamente que los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII no solo son un problema médico, sino también una cuestión de preocupación de salud pública debido a su impacto en la calidad de vida de los pacientes y los costos asociados con su atención médica (11). Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo proporcionar una visión integral de la relación entre la EII y los trastornos hepatobiliares, destacando la importancia de una evaluación cuidadosa y una gestión interdisciplinaria en la atención de estos pacientes. Además, se explorarán las terapias emergentes y estrategias de manejo actualizadas para abordar esta problemática en constante evolución en el campo de la gastroenterología y la hepatología.

1.1 Colangitis esclerosante primaria (CEP) en enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

1.1.1 Definición

La CEP es una afección hepática crónica, caracterizada por la inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos (6).

1.1.2 Epidemiología

La incidencia global de la CEP por sí sola varía geográficamente, pero los hombres se ven más afectados que las mujeres. La incidencia y prevalencia son mayores en las regiones septentrionales que en las meridionales. La incidencia estimada en

Norteamérica es de 1,25 por 100.000 personas-año en hombres y menor en mujeres, con 0,54 por 100.000 personas-año (12). En el Reino Unido, la incidencia combinada en hombres y mujeres fue de 0,68 por 100.000 personas-año, y la prevalencia de 5,58 por 100.000 personas-año. Por otro lado, países del sudeste asiático como Singapur notificaron 10 casos de CEP en 10 años y una proporción hombre/mujer de 9:1. En España, por ejemplo, la incidencia global ha ido en aumento, y en el transcurso de 3 años pasó de 0,16 a 0,58 casos/millón de personas, de los cuales el 60,5% eran hombres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de unos 40 años (Australia), 42,3 años (España), 50,9 (Singapur) y 54 (Reino Unido) (5).

1.1.3 Fisiopatología

La CEP es una afección hepática crónica, caracterizada por la inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. En el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la patogénesis de la CEP continúa siendo objeto de estudio (6). Se ha sugerido que la EII y la CEP comparten una base inmunológica común, con la activación crónica del sistema inmunológico desencadenando una respuesta autoinmune que daña los conductos biliares. La inflamación en la mucosa intestinal podría inducir la producción de citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos que, a su vez, podrían propagarse al hígado y desencadenar una respuesta inmunomediada contra los conductos biliares (13). Además, la alteración de la barrera intestinal y la disbiosis microbiana en la EII pueden contribuir a la patogénesis de la CEP al permitir que los antígenos microbianos lleguen al hígado, desencadenando así una respuesta autoinmunitaria en los conductos biliares. A pesar de estas conexiones, se necesita más investigación para comprender completamente la fisiopatología de la CEP en el contexto de la EII (14).

1.1.4 Manifestaciones clínicas

La CEP en pacientes con EII puede manifestarse de diversas maneras. En muchos casos, los pacientes son asintomáticos y la CEP se detecta mediante pruebas de laboratorio anormales, como elevaciones de las enzimas hepáticas. Sin embargo, cuando se presentan síntomas, estos suelen incluir astenia, prurito, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Además, puede aumentar el riesgo de complicaciones hepáticas graves, como cirrosis biliar y colangiocarcinoma (15). Es fundamental que los pacientes con EII sean evaluados periódicamente para detectar la presencia de CEP y sus posibles complicaciones. Además de los síntomas hepáticos y las complicaciones, los pacientes pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas intestinales, como diarrea, dolor

abdominal y rectorragia. La presencia de ambas condiciones puede complicar la gestión clínica y requerir un enfoque multidisciplinario para optimizar el cuidado de estos pacientes (16).

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de CEP en pacientes con EII es la combinación de estudios clínicos, pruebas de laboratorio y hallazgos histopatológicos. Para confirmar el diagnóstico de CEP en pacientes con EII, se utilizan varios criterios, que incluyen: (17,18)

Evaluación clínica: se considera la presencia de síntomas ya mencionados, aunque muchos pacientes pueden ser asintomáticos.

Pruebas de laboratorio: se observan elevaciones de las enzimas hepáticas, como la fosfatasa alcalina y la gammaglutamil transferasa (GGT). Además, se pueden realizar pruebas específicas de autoanticuerpos, como los anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son positivos en la mayoría de los casos de CEP.

Imágenes radiológicas: la colangiografía por resonancia magnética (MRCP) o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) pueden mostrar anomalías en los conductos biliares consistentes con la CEP.

Biopsia hepática: la confirmación definitiva suele requerir una biopsia hepática con hallazgos histopatológicos característicos, que incluyen fibrosis y daño de los conductos biliares.

1.2 Hígado graso no alcohólico (HGNA) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

1.2.1 Definición

HGNA es una enfermedad hepática caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado sin un consumo excesivo de alcohol. Cuando ocurre con EII, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, sugiere la presencia de esta enfermedad hepática en pacientes que también tienen EII.

1.2.2 Epidemiología

La prevalencia conjunta de HGNA fue del 30,7% en pacientes con EII de todo el mundo, con variaciones regionales. El riesgo de HGNA era casi el doble en los pacientes con EII que en los sujetos sanos (OR 1,96). La edad (OR ajustado: 1,03) y el IMC (OR ajustado: 1,27) se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de HGNA. La prevalencia combinada de fibrosis hepática avanzada en pacientes con EII y HGNA fue del 13,6% (9).

1.2.3 Fisiopatología

La coexistencia frecuente HGNA y EII ha impulsado la investigación de posibles vías patogénicas compartidas. La inflamación crónica, el estado nutricional y la susceptibilidad genética se consideran factores contribuyentes en esta compleja interacción. La relación entre el eje intestino-hígado es un punto clave en la patogénesis de la EII relacionada con HGNA, ya que la esteatosis hepática puede estar asociada a la inflamación intestinal y a la disfunción de la barrera intestinal, componentes fundamentales de los mecanismos subyacentes a la EII (19). La inflamación intestinal en la HGNA relacionada con la EII se respalda con evidencia, incluyendo la participación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citocina proinflamatoria, en ambas condiciones. Además, la cirugía del intestino delgado en pacientes con EII se ha asociado con HGNA, posiblemente debido a cambios en el metabolismo de los lípidos y la acumulación de grasa intrahepática (20).

El estado nutricional también está relacionado con la aparición de HGNA en pacientes con EII, con la obesidad y la desnutrición como factores que pueden inducir esteatosis hepática e inflamación intrahepática. Se ha observado que los cambios en el peso corporal, tanto el aumento como la disminución, se asocian con HGNA en pacientes con EII (21). Por último, los factores genéticos desempeñan un papel en la patogénesis de ambas condiciones, con la identificación de variantes genéticas, como la proteína PNPLA3, que aumentan el riesgo de HGNA y daño hepatocelular en pacientes con EII. Los estudios genéticos adicionales pueden arrojar luz sobre los mecanismos subyacentes y proporcionar posibles objetivos terapéuticos en individuos con EII y HGNA comórbidos (21).

1.2.4 Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad puede manifestarse de diversas maneras, los pacientes pueden experimentar síntomas como fatiga, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y elevaciones en las enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Sin embargo, es importante destacar que muchos pacientes con HGNA pueden ser asintomáticos y el diagnóstico a menudo se realiza a través de pruebas de laboratorio de rutina o estudios de imágenes. También pueden experimentar síntomas gastrointestinales relacionados con la EII, como diarrea, dolor abdominal, rectorragia y pérdida de peso. Además, la presencia de HGNA en pacientes con EII puede aumentar el riesgo de complicaciones hepáticas, como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis hepática (22).

1.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico implica una evaluación exhaustiva que combina la historia clínica, pruebas de laboratorio y estudios de imágenes. Aquí se detalla el proceso diagnóstico: (10)

-Evaluación clínica: El médico recopila información sobre los síntomas del paciente, como fatiga, malestar en el abdomen superior derecho y otros síntomas hepáticos y gastrointestinales. También se investiga si el paciente tiene antecedentes de consumo excesivo de alcohol.

-Pruebas de laboratorio: Se realizan para medir las enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST). Elevaciones en estas enzimas pueden indicar daño hepático.

-Estudios de imágenes: Se utilizan la ecografía abdominal y la elastografía hepática para evaluar la presencia de grasa en el hígado y determinar el grado de fibrosis hepática. Estos estudios pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de HGNA y evaluar su gravedad.

-Biopsia hepática (opcional): En algunos casos, se puede realizar una biopsia hepática para obtener una evaluación más detallada de la enfermedad hepática y descartar otras afecciones. Sin embargo, debido a su invasividad, la biopsia se reserva generalmente para casos en los que se requiere una evaluación precisa.

1.3 Lesión hepática inducida por fármacos

Múltiples fármacos utilizados para el tratamiento de la EII se han asociado a lesión hepática; sin embargo, el ajuste de la dosis o la interrupción del fármaco suelen producir mejoría (23).

1.3.1 Inmunomoduladores

-Tiopurinas - La presentación clínica de la hepatotoxicidad por tiopurinas varía desde elevaciones asintomáticas de aminotransferasas hasta hepatitis colestásica, pasando por cuadros raramente descritos como el síndrome de obstrucción sinusoidal hepática o peliosis hepatis. Los pacientes tratados con tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) se controlan rutinariamente con pruebas hepáticas (24).

-Metotrexato - Las elevaciones leves de las aminotransferasas son frecuentes en pacientes que reciben metotrexato, mientras que la esteatosis hepática y la fibrosis se desarrollan con poca frecuencia (25). La hepatotoxicidad debida al metotrexato puede ser el resultado de un daño directo en los hepatocitos a través de un mecanismo dependiente de la dosis (26).

1.3.2 Agentes biológicos

- Agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) - Los anticuerpos terapéuticos contra el TNF alfa (p. ej., infliximab, adalimumab) causan lesiones hepáticas con poca

frecuencia; sin embargo, los posibles efectos van desde una elevación leve de las transaminasas (menos del doble del límite superior de la normalidad) hasta hepatitis aguda o, en raras ocasiones, hepatopatía colestásica grave (27).

Anticuerpo anti-interleucina (anti-IL) 12/23 - Ustekinumab, un anticuerpo anti-IL 12/23, se ha asociado con poca frecuencia a elevaciones transitorias de leves a moderadas de las aminotransferasas (menos de cinco veces el límite superior de la normalidad) que se resolvieron a pesar de continuar el tratamiento (28).

Anticuerpos anti-integrina - Vedolizumab, un inhibidor de la integrina alfa-4-beta-7, se ha asociado raramente con esteatosis hepática. Menos del 2% de los pacientes experimentan elevaciones leves o moderadas de las aminotransferasas y/o la bilirrubina (≥ 3 veces el límite superior de la normalidad). En general, estas anomalías no conducen a la interrupción de la medicación (29).

1.3.3 Otros medicamentos

-Tofacitinib: es un inhibidor no selectivo de la Janus quinasa (JAK) que se administra por vía oral y se utiliza para tratar la colitis ulcerosa de moderada a grave. El tofacitinib se ha asociado a elevaciones de las aminotransferasas séricas que suelen ser transitorias y leves (menos del doble del límite superior de la normalidad) (30).

-Sulfasalazina: puede causar con poca frecuencia anomalías hepatocelulares (elevación de las aminotransferasas) o de las enzimas colestásicas (fosfatasa alcalina), a menudo relacionadas con una reacción de hipersensibilidad. La sulfasalazina es un profármaco del ácido 5-aminosalicílico, que se utiliza con más frecuencia que la sulfasalazina y no tiene los efectos secundarios que se han asociado a ésta (24).

-Ozanimod: es un modulador oral del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) que se utiliza para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave. Ozanimod se ha asociado a elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, pero no se ha relacionado con lesiones hepáticas graves (31).

1.4 Infecciones

-Absceso hepático piógeno: es una manifestación extraintestinal rara de la enfermedad de Crohn; sin embargo, los hallazgos clínicos y de laboratorio (p. ej., fiebre, dolor abdominal, diarrea, leucocitosis) pueden simular un brote de la enfermedad. El diagnóstico se confirma obteniendo un aspirado purulento de una lesión hepática identificada por imagen. El mecanismo de formación de abscesos en pacientes con EII no está claro. Puede deberse a la extensión directa de un absceso intraabdominal o posiblemente a una piemia portal con siembra secundaria en el parénquima hepático. Otros factores que pueden contribuir a la formación de abscesos son el uso crónico de glucocorticoides, el fenotipo fistulizante de la enfermedad y la cirugía abdominal (32).

-Reactivación de la hepatitis vírica: las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) que reciben tratamiento inmunosupresor (p. ej., agentes biológicos) corren riesgo de reactivación del VHB y de reagudización de su enfermedad por VHB. Esto puede ocurrir cuando se retira el fármaco o entre tratamientos. Antes de iniciar la terapia biológica, los pacientes con EII son examinados para detectar la infección por VHB (24).

1.5 Cirrosis biliar primaria (CBP)

Es una enfermedad caracterizada por la destrucción inflamatoria progresiva de los conductos biliares interlobulares que da lugar a colestasis y cirrosis con una fuerte asociación con anticuerpos antimitocondriales. Existen múltiples informes de casos de CBP en pacientes con colitis ulcerosa. Las características autoinmunes de ambas enfermedades y su asociación común con algunos haplotipos HLA sugieren una predisposición genética similar (33).

1.6 Otros trastornos

-Hepatitis granulomatosa: La hepatitis granulomatosa es una complicación rara de la enfermedad de Crohn que también se ha asociado a medicamentos para la EII (mesalamina, sulfasalazina). Los granulomas suelen ser asintomáticos y el pronóstico es bueno. Sin embargo, algunos pacientes con EII y hepatitis granulomatosa pueden presentar hepatomegalia y niveles elevados de fosfatasa alcalina y/o aminotransferasa (34).

-Amiloidosis hepática: La amiloidosis secundaria (reactiva o AA) es una complicación infrecuente de las enfermedades inflamatorias crónicas, y la prevalencia en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn es inferior al 1% (35). Es más frecuente en hombres con afectación colónica. Los depósitos de amiloide pueden afectar a casi cualquier órgano, incluido el hígado, provocando hepatomegalia asintomática. La terapia se dirige principalmente a lograr la remisión de la EII y controlar la inflamación intestinal, disminuyendo así la liberación del reactante de fase aguda amiloide sérico A, que es el precursor de las fibrillas amiloides en esta enfermedad. Los informes de casos sugieren una mejoría clínica con colchicina en pacientes con colitis ulcerosa y con agentes anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn (36).

-Trombosis de la vena porta: La trombosis de la vena porta se asocia raramente a la EII; sin embargo, la inflamación crónica, la inmovilización y las anomalías de la coagulación observadas en la EII pueden ser factores de riesgo (37).

1.7 Cálculos biliares

La prevalencia de cálculos biliares aumenta en los pacientes con enfermedad de Crohn ileal (o en aquellos a los que se les ha practicado una resección ileal). Los cálculos biliares se deben probablemente a la mala absorción de los ácidos biliares, que interfiere en su circulación enterohepática. Esto provoca el agotamiento de las sales biliares y la formación de bilis litogénica (38).

El objetivo de esta investigación es describir los trastornos hepatobiliares en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en base a la creciente importancia clínica y científica de esta área de investigación debido al aumento en la incidencia y prevalencia de la EII, convirtiéndola en una preocupación de salud pública cada vez mayor. La EII, es una enfermedad crónica y debilitante que afecta a un número significativo de personas a nivel global, presenta una complejidad en su manejo y la necesidad de abordar comorbilidades, especialmente los trastornos hepatobiliares, lo que hace esencial comprender esta relación para brindar una atención óptima a los pacientes. Estos trastornos pueden ser asintomáticos en sus etapas iniciales, lo que destaca la importancia de la detección temprana y manejo adecuado. Además, algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII pueden tener efectos adversos en el hígado y la vía biliar, lo que complica aún más la gestión clínica. La gestión exitosa de los pacientes requiere una colaboración efectiva entre múltiples especialidades médicas y, a medida que la comprensión de la EII y sus comorbilidades continúa evolucionando, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas y enfoques de investigación, lo que enfatiza la necesidad de mantener a los profesionales de la salud actualizados con los últimos avances en esta área en constante cambio.

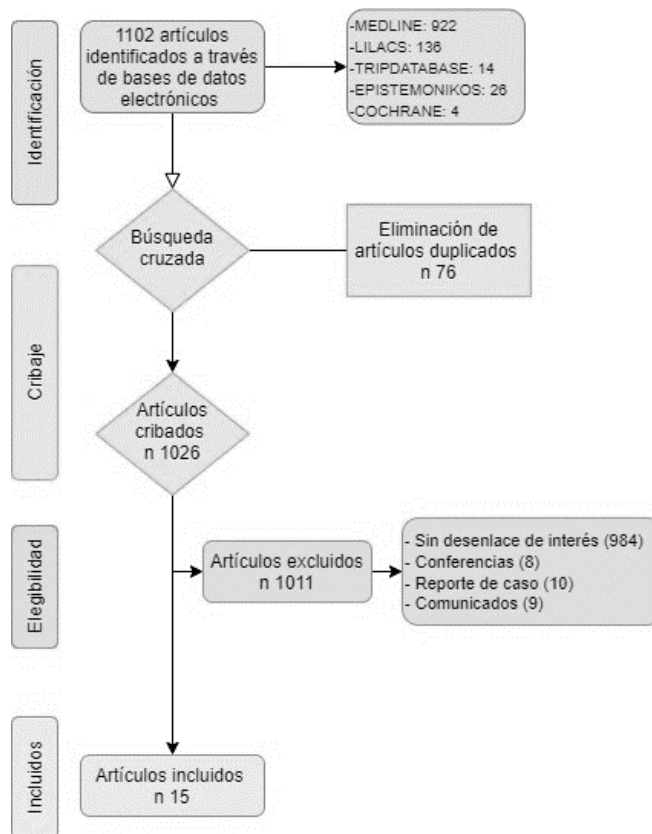
2. DESARROLLO

Se realizaron implementaciones de búsquedas concatenadas para llevar a cabo consultas en las bases de datos. Se utilizaron búsquedas utilizando un lenguaje controlado basado en Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH). También se emplearon operadores booleanos tales como "and", "not" y "or" con el fin de aumentar la exactitud de los resultados.

-Términos MeSH: (((((((("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Majr]) OR "Cholangitis, Sclerosing"[Majr]) OR "Liver Abscess, Pyogenic"[Majr]) OR "Amyloidosis"[Mesh]) OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Majr]) OR "Hepatitis B"[Majr]) OR "Chemical and Drug Induced Liver Injury"[Majr]) OR "Gallstones"[Majr]) AND "Inflammatory Bowel Diseases"[Majr]

-Términos DeCS: enfermedades inflamatorias del intestino, colangitis esclerosante, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas, cirrosis hepática biliar, absceso piógeno hepático, hepatitis B, amiloidosis, cálculos biliares, diagnóstico, terapéutica.

Se encontraron un total de 1102 registros en las bases de datos bibliográficas durante la búsqueda inicial. Después de eliminar los duplicados y los estudios no elegibles, se consideraron en el análisis un total de 15 estudios. (Flujograma 1)



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos.

Realizado por: Los Autores

2.1 Desafíos diagnósticos asociados a los trastornos hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se aborda varios aspectos relacionados con los desafíos diagnósticos asociados a los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII:

Coexistencia de EC y CEP: los pacientes con EC y CEP pueden presentar un fenotipo específico de EC con inflamación confinada principalmente al colon. Esta observación plantea un desafío diagnóstico ya que esta presentación atípica puede llevar a una subestimación de la gravedad de la enfermedad hepática en estos pacientes (39).

Relación entre EII y CEP: se destaca que aproximadamente el 75% de los pacientes con CEP tienen EII, especialmente CU. Sin embargo, solo el 5% de los pacientes con EII desarrollan CEP. Esto subraya la importancia de la detección de EII en pacientes con CEP, ya que la coexistencia de ambas condiciones puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas (40).

Impacto en la supervivencia: se menciona que los pacientes con CEP y EII pueden requerir operaciones mayores del tracto hepatopancreatobiliar y que la supervivencia puede variar significativamente según el tipo de procedimiento realizado. Esto resalta la complejidad de la gestión de estos pacientes y la necesidad de un enfoque multidisciplinario que involucre a gastroenterólogos y hepatólogos (41,42).

Seguimiento y detección temprana: enfatiza la importancia de realizar colonoscopias con biopsias en pacientes con CEP que no tienen un diagnóstico previo de EII. Esto sugiere que el

seguimiento y la detección temprana de EII en pacientes con CEP son cruciales para abordar las complicaciones potenciales y mejorar el pronóstico (40,43).

Complejidad del diagnóstico: la complejidad del diagnóstico de trastornos hepatobiliares en pacientes con EII, que requiere pruebas de función hepática anormales. Además, se destaca que estas enfermedades a menudo requieren un enfoque multidisciplinario que involucre a varios especialistas médicos (44).

Impacto en la calidad de vida: las enfermedades hepáticas autoinmunes suelen afectar a personas jóvenes y tienen un impacto significativo en la calidad de vida (45).

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Attauabi et al. (39)/2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión sistemática con metaanálisis que caracterice el fenotipo de la EC en este subgrupo de pacientes	23 estudios	Este estudio subraya que es probable que los pacientes con EC y colangitis esclerosante primaria coexistente presenten una distribución inflamatoria única confinada principalmente al colon, mientras que los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas en general tienen mayor probabilidad de afectación del tracto gastrointestinal superior y un comportamiento no restrictivo ni penetrante. Como tal fenotipo de EC se asocia típicamente con un curso más leve de la enfermedad; se necesitan estudios futuros para confirmar estos resultados
Annese et al. (43)/2019	Revisión bibliográfica	-	-	El diagnóstico de CEP en pacientes con EII afecta el pronóstico debido a complicaciones potenciales. La CEP se asocia con otras enfermedades autoinmunes y aumenta el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con EII, lo que requiere seguimiento frecuente.
Branchi et al. (41)/2021	Retrospectivo	Analizar las indicaciones quirúrgicas y el pronóstico de los pacientes con CEP	62	Como consecuencia de las afecciones asociadas al PSC, en 36% fue necesaria una operación mayor de HPB o una laparotomía exploratoria. La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal crónica fue significativamente mayor en estos pacientes ($P < 0,019$). Se realizó una LTX en 73% pacientes debido a ELD. Se realizó una resección hepática en 8 pacientes (11%) y 9 pacientes sólo se sometieron a una laparotomía exploratoria. La supervivencia global en el subgrupo LTX fue significativamente mayor que en los pacientes sometidos a LR y laparotomía exploratoria (258 meses; intervalo de confianza del 95%, IC 210-306 meses vs. 88 meses; IC 95% 16-161 meses vs. 13 meses; IC 95% 3-23 meses; $p < 0,05$, respectivamente)
Invernizzi et al. (45)/2022	Revisión bibliográfica	-	-	Las enfermedades hepáticas autoinmunes suelen afectar a personas jóvenes y se caracterizan por un curso clínico altamente variable. Estas enfermedades tienen un impacto significativo en la calidad de vida y pueden progresar hacia la descompensación hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma o colangiocarcinoma; un número importante de pacientes finalmente requiere un trasplante hepático.
Kunovsky et al. (42)/2021	Revisión bibliográfica	-	-	Las enfermedades autoinmunes de los órganos gastrointestinales constituyen un enorme reto gastroenterológico. Muchos órganos gastrointestinales sufren cambios bioquímicos e histopatológicos en relación con la IgG4-RD o el sistema HLA. El diagnóstico y la terapia de estas enfermedades requieren un enfoque multidisciplinario y la cooperación entre gastroenterólogos, hepatólogos, cirujanos, inmunólogos, histopatólogos y radiólogos. No cabe duda de que los trastornos autoinmunes de los órganos ocupan un lugar en el amplio y multidisciplinario campo de la gastroenterología.
Mahfouz et al. (40)/2019	Revisión bibliográfica	-	-	Aproximadamente el 75% de los pacientes con CEP tienen EII con mayor frecuencia CU, pero solo el 5% de los pacientes con EII desarrollan PSC. La detección de EII en PSC es más alta con biopsias colónicas aleatorias. PSC es más común en hombres y afecta a adultos jóvenes y de mediana edad. La presencia de EII puede aumentar la incidencia de cáncer y la necesidad de trasplante hepático. Se requieren colonoscopias con biopsias en pacientes con PSC sin diagnóstico previo de EII. La colitis es más grave en pacientes con CEP.
Mazza et al. (44)/2021	Revisión bibliográfica	-	-	La gravedad de la hepatopatía puede variar desde leve, que sólo requiere seguimiento a lo largo del tiempo, hasta insuficiencia hepática, que puede requerir trasplante hepático. Es muy importante abordar paso a paso al paciente con EII con pruebas de función hepática anormales para realizar el diagnóstico correcto, prevenir complicaciones e identificar los casos que requieren un tratamiento precoz y agresivo. Por último, la complejidad del diagnóstico requiere a menudo un tratamiento multidisciplinario en el que participen gastroenterólogos y hepatólogos

Abreviaturas: CEP: Colangitis Esclerosante Primaria, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerativa,

Realizado por: Carolina Morales, Andrea Ochoa

2.2 Perspectivas terapéuticas asociados a los trastornos hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica + EII

En el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (HGNA), se observa que los "add-on" GLP-1 agonistas demuestran efectividad al reducir la esteatosis intrahepática y los niveles de enzimas hepáticas. Sin embargo, se destaca la mayor probabilidad de eventos adversos asociados con estos agonistas (46). Por otro lado, la inhibición de miRNA-34a

muestra beneficios en la reducción de triglicéridos y enzimas hepáticas, aunque su impacto en los niveles séricos de lípidos no es claro (47).

Colangitis esclerosante primaria + EII

El ácido ursodesoxicólico puede mejorar las pruebas hepáticas a dosis moderadas. El trasplante hepático es la única opción en casos avanzados. Otros enfoques incluyen la manipulación del microbioma intestinal, el uso de ácidos biliares sintéticos y agonistas de receptores nucleares, uso de estatinas y aspirina para reducir el riesgo de cáncer en pacientes con CEP. En casos con estrechamientos de los conductos biliares, la dilatación con balón es preferible a la inserción de endoprótesis biliares (48).

Control de la enfermedad inflamatoria intestinal

Los estudios de Chahal et al. (49), Singh et al. (50) y Cholapranee et al. (51) abordan la eficacia de terapias médicas en la EC y la CU. En la EC, Adalimumab y Infliximab se destacan por su capacidad para lograr la remisión de fístulas, con RR de 2.06 y 1.68, respectivamente. Además, los resultados sugieren que la combinación de Infliximab con Azatioprina (OR = 7.49) es más efectiva que la monoterapia (OR = 4.53). En cuanto a la cicatrización de la mucosa, se observa que los fármacos biológicos son efectivos en ambas enfermedades, con una alta tasa de cicatrización en comparación con placebo. Además, Adalimumab muestra ventajas sobre Infliximab en la CU.

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Kongmalai et al. (46)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Comparar la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos antidiabéticos para el tratamiento de la HGNA a través de un análisis de red	31 estudios	<p>a. Reducción de la esteatosis intrahepática (IHS): "Add-on" GLP-1 agonistas junto con el tratamiento estándar mostraron una reducción significativa en IHS en comparación con el tratamiento estándar solo, con una USMD: -3.93% (-6.54%, -1.33%). Las curvas de clasificación acumulativa (SUCRA) identificaron a los agonistas del receptor GLP-1 como la intervención con la probabilidad más alta de reducir IHS (SUCRA 88.5%), seguida de los inhibidores de DPP-4 (SUCRA 69.6%) y pioglitazona (SUCRA 62.2%).</p> <p>b. Reducción de los niveles de enzimas hepáticas: Los "add-on" GLP-1 agonistas fueron el tratamiento más efectivo para reducir los niveles de enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento estándar solo: AST: USMD de -5.04 (-8.46, -1.62). ALT: USMD de -9.84 (-16.84, -2.85). GGT: USMD de -15.53 (-22.09, -8.97).</p> <p>c. Seguridad: Los GLP-1 agonistas fueron más propensos a estar asociados con evento adverso en comparación con otras intervenciones.</p>
Zhu et al. (47)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el papel del miRNA-34a en modelos animales de HGNA /EHNA y sus efectos en los parámetros hepáticos y séricos	11 estudios	<p>1. Resultados relacionados con los parámetros hepáticos:</p> <p>a. Reducción de los niveles de triglicéridos hepáticos (TG): El tratamiento previo con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles hepáticos de TG con una diferencia media de 4.33 mg/g (95% CI: 2.70, 5.95; $p < 0.00001$).</p> <p>b. Reducción de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica: El tratamiento con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles de ALT sérica con una diferencia media de 34.07 U/L (95% CI: 3.93, 64.22; $p = 0.03$).</p> <p>c. Reducción de los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) sérica: El tratamiento con antagonista de miRNA-34a también redujo significativamente los niveles de AST sérica con una diferencia media de 35.90 U/L (95% CI: 12.59, 59.21; $p = 0.003$).</p> <p>d. Reducción de los niveles de colesterol total (TC) hepático: El tratamiento con antagonista de miRNA-34a redujo significativamente los niveles hepáticos de TC con una diferencia media de 2.14 mg/g (95% CI: 1.83, 2.46; $p < 0.00001$).</p> <p>2. Resultados relacionados con los parámetros séricos:</p> <p>a. Efecto sobre los niveles de triglicéridos séricos (TG): El efecto del inhibidor de miRNA-34a en los TG séricos no fue evidente ($p = 0.24$), y hubo una alta heterogeneidad ($p = 0.005$).</p> <p>b. Efecto sobre los niveles de colesterol total (TC) sérico: Tampoco se observó un efecto general en los niveles de TC sérico después de la inhibición de miRNA-34a ($p = 0.34$), pero hubo una heterogeneidad significativa ($p = 0.0001$).</p> <p>Identificación del proceso biológico principal: La revisión identificó la acumulación de grasa hepática como el proceso biológico principal involucrado en los efectos antagonistas de miRNA-34a en modelos de MASLD/MASH.</p>
Kamata et al. (52)/2023	Revisión bibliográfica	-	-	El futuro descubrimiento de agonistas PPAR anti-MASH (o anti-enfermedad metabólica) tendrá inequívocamente beneficios fundamentales de la investigación funcional y estructural en profundidad de las interacciones moleculares PPAR α / δ / γ -LBD-ligando. El Lanifibranor, el

				saroglitazar, el bezafibrato y el pemafibrato pueden contribuir como terapéuticos inmediatos contra la MASH o ser compuestos líderes de agonistas selectivos de PPAR o antagonistas para diversas enfermedades metabólicas.
Chahal et al. (49)/2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Identificar la eficacia de las terapias médicas para lograr la remisión de la fístula y el mantenimiento del cierre de la fístula en la enfermedad de Crohn.	2239	Adalimumab: RR = 2.06 (IC 95%, 1.06-3.99) Infliximab: RR = 1.68 (IC 95%, 1.03-2.75)
Singh et al. (50)/2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia comparativa y la seguridad de los fármacos biológicos en la EC.	2931	Monoterapia o combinación con otros tratamientos Monoterapia con Infliximab: OR = 4.53 (IC 95%: 1.49-13.79) Combinación de Infliximab con Azatioprina: OR = 7.49 (IC 95%: 2.04-27.49) Monoterapia con Adalimumab: OR = 3.01 (IC 95%: 1.25-7.27)
Cholapranee et al. (51)/2019	Revisión sistemática y metaanálisis	Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de los fármacos biológicos para la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.	664	Cicatrización de la mucosa en la enfermedad de Crohn Anti-TNF vs placebo: (28% vs. 1%, OR 19.71; IC 95%: 3.51-110.84). Cicatrización de la mucosa en la colitis Ulcerosa Inducción: Anti-TNF y anti-integrinas vs placebo (45% vs. 30%). Mantenimiento: Anti-TNF y anti-integrinas vs placebo (33% vs. 18%). Comparación entre Tratamientos en la CU Adalimumab vs Infliximab (OR 0.45; IC 95%: 0.25-0.82) Adalimumab vs Infliximab+Azatioprina (OR 0.32; IC 95%: 0.12-0.84).
Hanzel et al. (53)/2021	Revisión sistemática	-	4 estudios	Cuatro estudios retrospectivos analizaron a pacientes con Colangitis Esclerosante Primaria tratados con vedolizumab, enfocándose principalmente en las concentraciones séricas de ALP. A nivel poblacional, el vedolizumab no demostró una mejora significativa en los niveles de ALP, pero un estudio observó una disminución del 20% o más en el 20,6% de los pacientes. La cirrosis fue un factor significativo asociado a este efecto. Sin embargo, se necesita un seguimiento más prolongado y un grupo de control para evaluar el impacto de vedolizumab en la progresión de la CEP y sus resultados clínicos.
Tan et al. (48)/2023	Revisión bibliográfica	-	-	El ácido ursodesoxicólico puede mejorar las pruebas hepáticas a dosis moderadas, pero no cambia la supervivencia ni previene complicaciones graves. El trasplante de hígado es la única opción en casos avanzados. Otros enfoques incluyen la manipulación del microbioma intestinal, el uso de ácidos biliares sintéticos y agonistas de receptores nucleares. También se ha investigado el uso de estatinas y aspirina para reducir el riesgo de cáncer en pacientes con CEP. En casos con estrechamientos de los conductos biliares, la dilatación con balón es preferible a la inserción de endoprótesis biliares.
Abreviaturas: HGNA: Hígado graso no alcohólico, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica, miRNA-34a: molécula de ARN pequeña que regula la expresión génica, RR: riesgo relativo, OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerativa.				

Realizado por: Carolina Morales, Andrea Ochoa

3. DISCUSION

Desafíos diagnósticos asociados a los trastornos hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII plantean una serie de desafíos diagnósticos significativos. Esta compleja relación entre las enfermedades intestinales y las hepáticas ha sido objeto de una creciente atención clínica e investigadora en los últimos años. A lo largo de esta discusión, analizaremos los principales desafíos diagnósticos asociados a estos trastornos hepatobiliares en pacientes con EII y examinaremos las implicaciones clínicas y terapéuticas que conllevan. Además, se explorarán las diferencias de género que se han identificado en estos trastornos y cómo pueden influir en el diagnóstico y manejo.

Uno de los desafíos diagnósticos más destacados en pacientes con EII es la detección temprana de la CEP. Las pruebas hepáticas alteradas son comunes en pacientes con EII, y hasta el 30% de ellos pueden presentar estos hallazgos. La CEP puede afectar hasta al 4-5% de los pacientes con EII, especialmente en poblaciones de ascendencia caucásica. Sin embargo, una de las características más desafiantes de la CEP es que, en muchos casos, puede ser asintomática, lo que dificulta su detección precoz. Esto resalta la importancia de contar con herramientas de diagnóstico efectivas, como la resonancia magnética colangiopancreatográfica (RMCP), que pueden confirmar el diagnóstico incluso cuando las pruebas de

función hepática son normales. El diagnóstico temprano de la CEP es crucial debido a las complicaciones graves asociadas, como la colangitis y el riesgo elevado de carcinoma colorrectal en estos pacientes (41,43).

Además de la CEP, otros trastornos hepatobiliares pueden complicar el curso de la EII y dificultar su diagnóstico y manejo. La hepatitis granulomatosa, por ejemplo, puede desarrollarse en pacientes con EII, especialmente en aquellos que reciben terapia farmacológica (44). Esta condición se manifiesta con síntomas como fiebre, hepatomegalia e hipertransaminasemia, lo que puede llevar a una confusión diagnóstica con las exacerbaciones de la propia EII. La buena noticia es que la hepatitis granulomatosa responde generalmente bien a los corticosteroides y suele tener un pronóstico benigno (40)

La litiasis biliar es otro desafío diagnóstico que se presenta en pacientes con EII, particularmente en aquellos con enfermedad de Crohn y ciertos factores de riesgo, como enfermedad ileal, cirugía previa y enfermedad crónica. La malabsorción de sales biliares en el íleon terminal puede predisponer a la formación de cálculos biliares en estos pacientes, lo que puede causar síntomas similares a una exacerbación de la EII y complicar el diagnóstico (40,45).

La esteatosis hepática no alcohólica es una preocupación en pacientes con EII, y su prevalencia varía. Factores como la obesidad, la diabetes tipo 2, la duración de la EII y la cirugía previa se han asociado con un mayor riesgo de HGNA. Aunque se necesita más investigación para comprender completamente esta relación, es esencial que los médicos sean conscientes de la posibilidad de NAFLD en pacientes con EII y consideren la monitorización adecuada de los factores de riesgo (40).

Los abscesos hepáticos son complicaciones poco comunes pero graves que pueden ocurrir en pacientes con EII, especialmente en aquellos con enfermedad fistulizante o fibroestenótica. Estos abscesos pueden desarrollarse como resultado de infecciones intraabdominales o bacteriemia portal secundaria (44). Dado que los síntomas de los abscesos hepáticos pueden ser inespecíficos, como fiebre y dolor abdominal, su diagnóstico puede retrasarse, lo que resalta la importancia de una evaluación cuidadosa en pacientes con EII que presenten síntomas compatibles. La amiloidosis hepática es una complicación poco frecuente pero importante que puede surgir en pacientes con EII. La inflamación intestinal crónica contribuye a la acumulación de amiloide en el hígado, y esta condición se ha asociado con mayor frecuencia a la EC (44).

Otro aspecto fundamental para considerar en la evaluación de los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII es el impacto del género. Varios estudios han revelado diferencias significativas de género en el pronóstico y la presentación y de estos trastornos. Por ejemplo, en el caso de la CEP, se ha observado que los hombres tienen un mayor riesgo de carcinoma colorrectal en comparación con las mujeres. Además, las mujeres con CEP tienen un menor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas graves en comparación con los hombres (39). En el contexto de la PSC, las diferencias de género también son notables. Los hombres con PSC tienden a presentar una mayor prevalencia de enfermedad hepática avanzada y una mayor tasa de descompensación hepática en comparación con las mujeres. Además, los hombres con PSC tienen un mayor riesgo de mortalidad (42).

Así, los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII plantean una serie de desafíos diagnósticos, desde la detección temprana de la CEP hasta la diferenciación de complicaciones hepáticas de las exacerbaciones de la EII. La hepatitis granulomatosa, la litiasis biliar, la NAFLD, los abscesos hepáticos y la amiloidosis hepática son otras complicaciones que pueden dificultar el diagnóstico y el manejo. Además, las diferencias de género en la presentación y el pronóstico de estos trastornos agregan una capa adicional de complejidad. Para abordar estos desafíos de manera efectiva, se requiere una colaboración interdisciplinaria entre gastroenterólogos, hepatólogos y otros especialistas. La investigación continua en este campo es esencial para mejorar la comprensión de estos trastornos y desarrollar estrategias de diagnóstico más efectivas.

Perspectivas terapéuticas asociados a los trastornos hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Colangitis Esclerosante Primaria

La CEP es una enfermedad que plantea varios desafíos en su diagnóstico y tratamiento. No hay pruebas sólidas de que la evolución del CEP se vea afectada por la actividad de la EII subyacente. No se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la progresión a trasplante hepático, la muerte o el desarrollo de colangiocarcinoma. El ácido ursodeoxicólico (UDCA) continúa siendo uno de los tratamientos más utilizados para la CEP, pero su dosificación y eficacia adecuadas son aún temas de debate. A pesar de mostrar mejoras bioquímicas en algunos pacientes, no ha demostrado un impacto significativo en la supervivencia sin trasplante. Además, dosis excesivamente altas pueden tener efectos adversos. Por lo tanto, la búsqueda de terapias alternativas es crucial (53).

El ácido obeticólico, un agonista del receptor FXR, ha mostrado promesa al reducir los niveles de fosfatasa alcalina sérica en pacientes con CEP no cirrótica. Sin embargo, el prurito, un efecto secundario común, plantea preocupaciones (54). Por otro lado, los agonistas no esteroideos de FXR, como el cilofexor, han demostrado mejoras en la bioquímica hepática, pero un ensayo de fase III fue interrumpido debido a la falta de respuesta, lo que subraya la necesidad de seguir investigando (13). Los analógicos de FGF19, como el aldafermin, también han mostrado efectos prometedores al reducir aminotransferasas y marcadores de fibrosis en un ensayo de fase II. Aunque no alcanzaron el objetivo primario, estos resultados sugieren un potencial terapéutico que merece una mayor exploración (55).

Además de estos enfoques específicos, se están investigando otros agentes farmacológicos, como los agonistas de PPAR, las estatinas y la aspirina, debido a sus propiedades antiinflamatorias y antitumorales en el hígado. Estos compuestos ofrecen nuevas posibilidades en la búsqueda de tratamientos efectivos para la CEP (56).

La manipulación del microbioma intestinal mediante el trasplante de microbiota fecal (FMT) y el uso de antibióticos también ha arrojado resultados interesantes. En algunos pacientes con CEP-IBD, el FMT ha mejorado tanto la bioquímica hepática como los síntomas. Los antibióticos, como la vancomicina

y la rifampicina, han demostrado beneficios potenciales en la CEP, lo que resalta la importancia del papel del microbioma en la enfermedad hepática (57).

Un ECA no mostró beneficio alguno con infliximab (58), mientras que dos estudios retrospectivos no controlados mostraron una tendencia a la disminución de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina en pacientes tratados con adalimumab (59). Los corticoesteroides e inmunosupresores pueden considerarse en caso de superposición con hepatitis autoinmunitaria. El tratamiento endoscópico puede proporcionar un beneficio sintomático en pacientes seleccionados con estenosis significativas (60). El trasplante hepático es la única terapia que puede remediar el CEP, aunque la enfermedad reaparece en aproximadamente el 20% de los pacientes (61).

Esteatosis hepática no alcohólica

En el ámbito de la investigación médica, se están logrando avances prometedores en el tratamiento del HGNA. El equipo de investigación liderado por Ferguson et al. (62) llevó a cabo un estudio. El autor resaltó la estrecha relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) y la diabetes tipo 2 (DMT2), así como el potencial impacto positivo de los medicamentos hipoglucemiantes en los biomarcadores. Esto sugiere que los pacientes podrían obtener ventajas de tratamientos específicos para regular los niveles de glucosa en la sangre. Kongmalai et al. (46) Este estudio concluye que los resultados encontrados sugieren que los GLP-1 podrían convertirse en una opción terapéutica prometedora para disminuir la acumulación de grasa en el hígado y la actividad de las enzimas hepáticas. No obstante, resaltaron igualmente la importancia de realizar investigaciones a largo plazo con el fin de determinar si estos fármacos poseen la capacidad de retrasar la aparición de la cirrosis hepática.

Por otro lado, Zhu et al. (47) se centraron en el papel del miRNA-34^a, descubriendo que la inhibición del miARN-34a reduce los niveles de lípidos y enzimas hepáticas significativamente en el hígado, lo que propone un nuevo enfoque terapéutico potencial en el tratamiento para la NAFLD con la regulación del miARN-34. Kamata et al.(52) sugiere la apertura de nuevas opciones terapéuticas con el descubrimiento de agonistas de PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisomas) contra NASH, donde se identificaron varios compuestos, incluidos lanifibranor, saroglitazar, besafibrato y pema fibrato, que pueden convertirse en tratamientos eficaces para otras.

Estos estudios brindan una perspectiva alentadora para el tratamiento de NAFLD, una enfermedad hepática de creciente importancia médica, ofreciendo con estos avances una esperanza para el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes y tener una reducción de las complicaciones asociadas a esta patología.

El tratamiento de la amiloidosis hepática secundaria es extremadamente difícil, la base es una terapia antiinflamatoria eficaz contra la EII. En cuanto a los biológicos, se sabe que el bloqueo del TNF reduce la respuesta inflamatoria sistémica; sin embargo, la experiencia clínica con anti-TNF en la amiloidosis AA ha sido muy limitada. Se ha sugerido que los factores anti-TNF no sólo reducen la síntesis de precursores amiloides, sino que también pueden disminuir la formación de depósitos amiloides (63).

Control de la EII

Singh et al. (50) realiza un estudio comparativo en referencia a la eficacia de productos biológicos para la EC, observando diferencias significativas en la eficacia entre las diferentes modalidades de tratamiento, lo que enfatiza la superioridad de infliximab como monoterapia. De manera similar, Cholapranee et al. (51) comparó el anti-TNF con placebo, obteniendo una alta eficacia en comparación con placebo (OR 19,71). Chahal et al. (49) evaluó tratamientos para lograr la remisión. Encontramos que adalimumab y ustekinumab mostraron un RR moderador significativamente mejor en comparación con infliximab, lo que indica que estas terapias pueden ser una opción eficaz para esta complicación en particular. Por el contrario, Shehabi et al. (64) compararon la efectividad de varias terapias biológicas para inducir respuesta y remisión, donde infliximab destaca como una opción eficaz para inducir respuesta frente a adalimumab, y enfatizaron la importancia de elegir el tratamiento adecuado según el cuadro clínico del paciente.

4. APLICACIONES PRÁCTICAS O FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los trastornos hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan desafíos diagnósticos importantes, como la hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante primaria, que pueden confundirse con exacerbaciones de la EII. La litiasis biliar y la esteatosis hepática no alcohólica también complican el diagnóstico. Además, la amiloidosis hepática es una preocupación. Se están investigando varias terapias farmacológicas, pero la elección de tratamientos efectivos depende de la presentación clínica. La colaboración interdisciplinaria es crucial, y la investigación médica continúa ofreciendo esperanza para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

5. CONCLUSIONES

Los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII representan un desafío diagnóstico complejo. Desde la detección temprana de la colangitis esclerosante primaria (CEP) hasta la diferenciación de complicaciones hepáticas de las exacerbaciones de la EII, enfrentamos obstáculos en la práctica clínica. Las diferencias de género añaden complejidad a estas condiciones. La colaboración interdisciplinaria es esencial, y la investigación continua es vital para mejorar el diagnóstico y el manejo de estos trastornos.

Los trastornos hepatobiliares en pacientes con EII presentan desafíos terapéuticos diversos. Se están investigando enfoques farmacológicos prometedores, como agonistas de FXR, regulación de miRNA-34a y terapias relacionadas con la diabetes para abordar estas afecciones. Además, se destacan las diferencias en la eficacia de las terapias en la EII, con Infliximab en monoterapia como una opción efectiva en algunos casos. Estos avances ofrecen esperanzas de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir complicaciones.

6. BIBLIOGRAFIAS

1. Seyed N, Madgwick M, Sudhakar P. Big data in IBD: Big progress for clinical practice. *Gut*. 2020;69(8):1520–32.
2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019(2):12–9.
3. Agrawal M, Spencer E, Colombel J. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161(1):47–65.
4. Piovani D, Danese S, Peyrin L, et al. Inflammatory bowel disease: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):261–70.
5. Liu K, Wang R, Kariyawasam V. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease in an Australian cohort. *Liver Int*. 2017;37(3):442–8.
6. Cunha T, Vaziri H, Wu G. Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):531–42.
7. Bosch D, Yeh M. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2017;69(8):55–62.
8. Gibiino G, Sartini A, Gitto S. The other side of malnutrition in inflammatory bowel disease (Ibd): Non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(8):85–9.
9. Zamani M, Alizadeh S, Singh S. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):894–907.
10. Martínez S, García S, Laredo V. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3367–72.
11. Lapumnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):854–60.
12. Liang H, Manne S, Shick J. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Med (United States)*. 2017;96(24):9–14.
13. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. 2019;70(3):788–801.
14. Klak M, Kempinska A, Wiechowska A. Impaired Hepatic Adaptation to Chronic Cholestasis induced by Primary Sclerosing Cholangitis. *Sci Rep*. 2016;6(8):16–22.
15. Aranake J, Dassopoulos T, Yan Y. Primary sclerosing cholangitis associated colitis: Characterization of clinical, histologic features, and their associations with liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):4126–39.
16. Ye B, Yang S, Boo S. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1901–6.
17. Liwinski T, Zenouzi R, John C. Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2020;69(4):665–72.

18. Chen P, Zhou G, Lin J. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med.* 2020;7(8):71–9.
19. Spagnuolo R, Montalcini T, Bonis D. Weight gain and liver steatosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Nutrients.* 2019;11(2):8–12.
20. Likhitsup A, Dundulis J, Ansari S. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(5):463–8.
21. Karaivazoglou K, Konstantakis C, Tourkochristou E. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(8):903–6.
22. Dornas W, Lagente V. Intestinally derived bacterial products stimulate development of nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Res.* 2019;141(8):418–28.
23. Koller T, Galambosova M, Filakovska S. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):4102–11.
24. Overview of hepatobiliary disorders in patients with inflammatory bowel disease. *UpToDate.* 2023.
25. Fousekis F, Theopistos V, Katsanos K. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterol Res.* 2018;11(2):83–94.
26. Curtis J, Beukelman T, Onofrei A. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43–7.
27. Hagel S, Bruns T, Theis B. Subacute liver failure induced by adalimumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(1):38–40.
28. Bethesda. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* 2012;5(8):55–9.
29. Colombel J, Sands B, Rutgeerts P. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut.* 2016;66(5):839–51.
30. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res.* 2011;63(8):1150–8.
31. Comi G, Selmaj K, Bar A, et al. Hepatic safety of ozanimod in phase 3 relapsing multiple sclerosis trials. *Neurology.* 2021;96(15):16–21.
32. Lin J, Lin C, Lin M. Pyogenic liver abscess in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study. *Liver Int.* 2016;36(1):136–44.
33. Arai O, Ikeda H, Mouri H. Two cases of inflammatory bowel disease diagnosed in the course of primary biliary cirrhosis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2010;107(6):900–8.
34. Braun M, Fraser G, Kunin M. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1973–7.
35. Greenstein A, Sachar D, Nannan A. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(5):261–70.
36. Serra I, Oller B, Mañosa M. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: Retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome. *J Crohn’s Colitis.* 2010;4(3):269–74.
37. Landman C, Nahon S, Cosnes J. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):582–9.

38. Parente F, Pastore L, Bargiggia S. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: A large case-control study. *Hepatology*. 2007;45(5):1267–74.
39. Attauabi M, Zhao M, Bendtsen F, et al. Systematic review and meta-analysis: the impact of co-occurring immune-mediated inflammatory diseases on the disease localization and behavior of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14(6):175–9.
40. Mahfouz M, Martin P, Carrion A. Hepatic Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):191–208.
41. Branchi V, Weismüller T, Zhou T, et al. Surgical treatment of primary sclerosing cholangitis: Experiences from 30 years in a single center cohort with 173 consecutive patients. *Chirurg*. 2021;92(2):148–57.
42. Kunovsky L, Dite P, Jabandziev P, et al. Autoimmune diseases of digestive organs—A multidisciplinary challenge: A focus on hepatopancreatobiliary manifestation. *J Clin Med*. 2021;10(24):95-9.
43. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66-9.
44. Mazza S, Soro S, Verga M, et al. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1828–49.
45. Invernizzi F, Cilla M, Trapani S, et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2022;12(6):56-66.
46. Kongmalai T, Srinonprasert V, Anothaisintawee T, et al. New anti-diabetic agents for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(6):1–12.
47. Zhu Y, Tan J, Wong S, et al. Therapeutic Effects of microRNAs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11).
48. Tan N, Lubel J, Kemp W, et al. Current Therapeutics in Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;5(12):169–75.
49. Chahal J, Sriranganathan D, Poo S, et al. Network meta-analysis: efficacy and safety of treatments for fistulising Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(7):702–10.
50. Singh S, Murad M, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002–14.
51. Cholapranee A, Hazlewood G, Kaplan G, et al. Systematic review with meta-analysis: Comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;45(10):1291–9.
52. Kamata S, Honda A, Ishii I. Current Clinical Trial Status and Future Prospects of PPAR-Targeted Drugs for Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules*. 2023;13(8):36-42.
53. Hanzel J, Ma C, Castele N, et al. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2021;81(3):333–47.
54. Kowdley K V., Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2020;73(1):94–101.
55. Hirschfield G, Chazouillères O, Drenth J, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary

- sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Hepatol*. 2019;70(3):483–93.
56. Ghonem N, Auclair A, Hemme C, et al. Fenofibrate Improves Liver Function and Reduces the Toxicity of the Bile Acid Pool in Patients With Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis Who Are Partial Responders to Ursodiol. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1213–23.
 57. Damman J, Rodriguez E, Ali A, et al. Review article: the evidence that vancomycin is a therapeutic option for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):886–95.
 58. Hommes D, Erkelens W, Ponsioen C, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):522–6.
 59. Hedin C, Sado G, Ndegwa N, et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2295–304.
 60. Aabakken L, Karlsen T, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(6):588–608.
 61. Yokoda R, Carey E. Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1593–605.
 62. Ferguson D, Finck B. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(8):484–95.
 63. Majchrzak K, Dudek P, Talar R, et al. Current Approach To Hepatobiliary Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(5):1–9.
 64. Shehab M, Alrashed F, Heron V, et al. Comparative Efficacy of Biologic Therapies for Inducing Response and Remission in Fistulizing Crohn’s Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):367–75.