



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

*Prevalence and risk factors of non alcoholic fatty liver disease
in inflammatory bowel disease patients*

Autor/es

Marina Dueñas Ochoa

Director/es

Fernando Gomollón García

Carla J. Gargallo Puyuelo

Sandra García Mateo

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
a. Enfermedad Inflamatoria Intestinal	5
* Etiología	6
* Clínica.....	11
* Diagnóstico	14
* Tratamiento	12
b. Enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	16
* Cribado y diagnóstico de EHGNA.....	18
* Manejo de la EHGNA.....	21
c. Relación de la enfermedad hepática grasa no alcohólica con la enfermedad inflamatoria intestinal.....	23
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	25
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
a. Tipo de estudio.....	26
b. Criterios de inclusión.....	26
c. Criterios de exclusión	26
d. Diagnóstico de EHGNA y fibrosis	27
e. Variables a estudio.....	27
f. Análisis estadístico de los datos.....	28
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	29
7. RESULTADOS.....	29
8. DISCUSIÓN.....	37
9. CONCLUSIONES.....	41
10. BIBLIOGRAFÍA.....	41
11. ANEXOS.....	46

1. RESUMEN

Introducción: Datos emergentes han resaltado la frecuente coexistencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ambas patologías muy prevalentes que se encuentran en aumento y que causan un gran impacto en la salud de la población general. Estudios observacionales han mostrado tasas variables en la prevalencia de EHGNA en pacientes con EII, en muchos casos debido a diferencias en los criterios y en los instrumentos empleados para el diagnóstico. Aunque los factores metabólicos son importantes factores de riesgo en pacientes con EII para el desarrollo de EHGNA, también se ha visto en algunos estudios que los pacientes con EII pueden desarrollar hígado graso sin que estos estén presentes. Esto sugiere la implicación de aspectos relacionados con la fisiopatología de la EII como la actividad inflamatoria, la alteración de la permeabilidad intestinal y la modificación de la microbiota.

Objetivos: 1) Evaluar la prevalencia de EHGNA y fibrosis asociada en pacientes con EII. 2) Identificar factores de riesgo metabólico y no metabólico para el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII.

Material y métodos: Estudio transversal que incluyó 398 pacientes de la unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en Zaragoza. El periodo de inclusión de pacientes fue desde marzo de 2020 hasta marzo de 2021. Para el diagnóstico de EHGNA y fibrosis se realizó a cada paciente una ecografía, elastografía transitoria con CAP y analítica sanguínea.

Resultados: Se incluyeron 398 pacientes. La prevalencia de EHGNA fue del 35,7% según ecografía y del 44,2% según CAP. La prevalencia de fibrosis fue del 4% según Fibroscan®. Se identificaron como factores de riesgo metabólico de EHGNA en pacientes con EII: IMC alterado (RR= 2,254), índice cintura/cadera elevado (RR=2,057), HTA (RR=1,743), DM-II (RR=1,489) y síndrome metabólico (RR= 1,765). Como factores relacionados con la EII, sólo la edad en el momento del diagnóstico se identificó como predictor de riesgo independiente de la EHGNA.

Conclusiones: La prevalencia de EHGNA y fibrosis en pacientes con EII es alta, incluso podría ser superior a la observada en la población general. Se corrobora el importante papel de los factores de riesgo metabólicos en el desarrollo de la EHGNA en pacientes con EII.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática grasa no alcohólica, síndrome metabólico, obesidad, factores de riesgo, prevención

2. ABSTRACT

Background: Emerging data have highlighted the co-existence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and inflammatory bowel disease (IBD); both of which are increasingly prevalent disorders with significant complications and impact on future health burden. Observational studies have shown widely variable prevalence rates of co-existence disease, largely due to differences in disease definition and diagnostic tools utilised in the studies. Metabolic conditions seems to be risk factors of NAFLD in patients with IBD, but some studies have also suggested a more dominant role of IBD related factors in the development of NAFLD. This suggests a potentially more complex pathogenesis and relationship between the two diseases which may be contributed by factors including altered intestinal permeability, gut dysbiosis and chronic inflammatory response.

Aim: 1) Assess the prevalence of NAFLD and associated fibrosis in IBD patients. 2) Identify metabolic and non-metabolic risk factors for the development of NAFLD in IBD patients.

Material and methods: Cross-sectional study that included 398 patients from the Inflammatory Bowel Disease unit of the Digestive Service of the Lozano Blesa Clinical Hospital in Zaragoza. The patient inclusion period was from March 2020 to March 2021. For the diagnosis of NAFLD and fibrosis, an ultrasound, transient elastography with CAP and blood tests were performed on each patient.

Results: 398 patients were included. The prevalence of NAFLD was 35,7% according to ultrasound and 44,2% according to CAP. The prevalence of fibrosis was 4% according to Fibroscan®. The following were identified as metabolic risk factors for NAFLD in patients with IBD: altered BMI (RR = 2,254), high waist / hip ratio (RR = 2,057), hypertension (RR=1,743) and metabolic syndrome (RR= 1,765). As factors related to IBD, only age at diagnosis was identified as an independent risk factor for NAFLD.

Conclusion: NAFLD and fibrosis prevalences are high in IBD patients, maybe even higher than in the general population. The association of the metabolic risk factors in the NAFLD development en IBD patients is confirmed.

Key words: inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, risk factors, prevention.

3. INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El término *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) se utiliza de manera genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recurrente y son de etiología desconocida (1). La mayor incidencia se observa entre los 15 y los 30 años y hay un segundo pico entre los 60 y los 80 años de vida, pero pueden iniciarse a cualquier edad (2), diagnosticándose algunos casos en la edad infantil. La incidencia es similar entre sexos (1).

La incidencia y la prevalencia de las EII han aumentado notablemente desde la segunda mitad del siglo XX, llegando a posicionarse entre las enfermedades gastrointestinales más prevalentes a día de hoy (3). En 2017, se notificaron 6,8 millones de casos de EII en todo el mundo (4). Las tasas más elevadas de prevalencia se concentran sobre todo en Europa y América del Norte pero la incidencia en países de reciente industrialización pertenecientes a Asia, África y América del Sur está en aumento (3).

Las EII se asocian a una respuesta inmune inadecuada que produce lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino. Se trata de enfermedades crónicas cuya evolución es difícil de predecir, ya que cursan en brotes, alternando periodos de remisión y de enfermedad activa. En este grupo de enfermedades se engloban básicamente la Enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa (CU) y la Colitis inclasificada. Ésta última se considera cuando tras la historia clínica, estudios radiológicos, endoscópicos e histológicos, no se cumplen exactamente los criterios de la EC o bien de la CU desde el punto de vista diagnóstico. El término “colitis indeterminada” se utiliza en el caso de que incluso teniendo la pieza quirúrgica completa de una colectomía no sea posible diferenciar entre CU y EC (5). Hasta el 14% de los pacientes clasificados como CU y EC pueden cambiar el diagnóstico con el tiempo (6).

La CU es una inflamación del colon que afecta de forma prácticamente constante al recto y se extiende de manera proximal y continua en una longitud variable. Aparece un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia, que altera la arquitectura glandular, con acúmulos de neutrófilos en las criptas que forman microabscesos (1).

La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca al ano. Suele haber varios segmentos del tracto intestinal afectados, intercalados con zonas sin inflamación. Mientras que en la CU la inflamación se limita a la mucosa y la submucosa, en la EC la afección de la pared intestinal es transmural. Como hallazgos histológicos son típicos los granulomas no caseificantes y en la endoscopia son frecuentes las úlceras serpinginosas o lineales, las fístulas y las estenosis. Además, en un porcentaje de los pacientes, la EC se acompaña de enfermedad perianal (1,5).

ETIOLOGÍA

La etiología de la EII es multifactorial y se acepta que en ella están implicados la susceptibilidad genética del huésped, la microbiota intestinal, otros factores ambientales y anomalías inmunológicas (3). Aunque la carga de morbilidad sigue siendo alta, las tasas de incidencia de EII en los países occidentales se han mantenido estables o incluso han disminuido desde 1990 (7). Sin embargo, recientes estudios han revelado una tendencia creciente en países de Sudamérica, Asia o África, lo cual sugiere un importante papel de factores ambientales, probablemente relacionados con la industrialización de estos países, que podrían producir un impacto en el microbioma. Aun así, para producir cambios en el microbioma que causen una respuesta inflamatoria inadecuada y continua, tiene que haber también un compromiso previo de la integridad de la barrera intestinal. Por tanto la patogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales consta de la interacción de factores ambientales que afectan al microbioma a través de una barrera intestinal debilitada, causando una respuesta inmune inapropiada en un sujeto genéticamente predispuesto (8).

Factores genéticos

Gran parte de la información sobre la genética de la EII se ha podido obtener gracias a Estudios de Asociación de Genoma Completo (GWAS), basados en la búsqueda de marcadores genéticos que se puedan utilizar para entender cómo los genes contribuyen a la enfermedad y desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento (8).

Los datos obtenidos de estos estudios han permitido identificar más de 240 loci asociados a la EII, de los cuales aproximadamente 30 están implicados tanto en el desarrollo de EC como de CU (3), lo que nos indica que ambas entidades comparten vías fisiopatológicas. Además, muchos de los loci específicos de EII están asociados también con otras enfermedades inmunomediadas como la espondilitis anquilosante o la psoriasis, que a veces se pueden presentar como manifestaciones extraintestinales de la EC y la CU (8).

La mayoría de estos loci están implicados en vías inmunológicas fundamentales del organismo como son la inmunidad innata, vías de producción de citoquinas y autofagia (7). El receptor citosólico NOD2, uno de los primeros genes asociados a la EC y a menudo mutado en estos pacientes, está implicado en el reconocimiento de patrones moleculares. Concretamente identifica el muramil dipéptido presente en la pared celular de algunas bacterias y modula la respuesta inmune innata al actuar como sensor intracelular de componentes bacterianos (3). Otras moléculas implicadas son el producto del gen ATG16L1, una proteína relacionada con la autofagia, y el gen del receptor de IL-23 (IL23R), relacionado con la producción de citoquinas inflamatorias (8). En rasgos generales, la variante alélica de ATG16L1 T300A disminuye la

autofagia selectiva y produce anomalías en las células caliciformes y de Paneth, resultando en una señalización alterada de citoquinas y una defensa antibacteriana disminuida. Todo ello predispone a la patología inflamatoria. La citocina IL-23 es producida por fagocitos mononucleares de la lámina propia intestinal que han sido expuestos a bacterias comensales y estimula a su vez la producción de IL-17 e IL-22, que actúan sobre células epiteliales para amplificar de manera coordinada la inflamación y promover la curación (9).

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es uno de los factores ambientales más importantes en el desarrollo de EII. El tracto gastrointestinal de la especie humana está colonizado desde el nacimiento por una enorme cantidad de microorganismos que superan en número a las células propias del organismo. En el tubo digestivo hay entre 1000 y 5000 especies diferentes que contienen unas 100 veces más de información genética que el genoma humano y que pueden ser influenciadas por la dieta, probióticos, antibióticos, enzimas exógenas, trasplante de microbiota fetal y otros factores ambientales (3).

Entre las numerosas funciones de la microbiota se encuentran la maduración y el desarrollo de respuestas inmunes del huésped, la protección frente a la proliferación de patógenos entéricos y la modificación de la biodisponibilidad de algunos medicamentos. Además, los metabolitos microbianos participan en la degradación de componentes de la dieta proporcionando energía y nutrientes al organismo hospedador (7).

La microbiota comensal es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y si se producen desequilibrios en su composición se generan alteraciones en la mucosa intestinal, en el metabolismo y en la inmunidad tanto innata como adaptativa. Estas alteraciones favorecen la aparición de EII, cuya patogenia se basa en respuestas inmunes anómalas y una debilitación de la barrera intestinal (7).

Es especialmente en las primeras etapas de la vida cuando la microbiota desempeña un papel imprescindible en la configuración del sistema inmune del huésped. Las influencias de factores precoces como la vía del parto, la lactancia, las infecciones o el uso de antibióticos en la infancia pueden aumentar el riesgo de EII al modificar su composición (8).

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación basadas en la secuenciación del gen 16S rRNA se han podido identificar las comunidades bacterianas que forman parte de la microbiota intestinal en individuos con EII. La gran mayoría de estudios concluyen que en la EII se produce una alteración en la composición normal de la microbiota, dando lugar a una menor biodiversidad. A grandes rasgos, se produce una disminución de bacterias con capacidad antiinflamatoria y un aumento de bacterias proinflamatorias. En los individuos sanos, los filos

predominantes son *Firmicutes* y *Bacteroides*, que se reducen en pacientes con EII, mientras se elevan los filos *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Muchos géneros de bacterias probióticas potenciales, como *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Lactobacillus* se encuentran significativamente disminuidos en pacientes con enfermedad activa. Por otra parte, se detecta un aumento de la microbiota patógena. *Mycobacterium avium* se correlaciona específicamente con la EC. Otros estudios demuestran que la *E. coli* invasiva adherente está enriquecida en pacientes con EII en comparación con controles sanos. Además, se ha revelado un aumento del riesgo de EII tras la infección por *Salmonella* o *Campylobacter* (10).

Los pacientes con EII activa también tienen una composición microbiana diferente en comparación con los pacientes en remisión. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con EII activa tienen menor abundancia de *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium* (11).

Factores ambientales

En los países en desarrollo, tradicionalmente considerados como áreas de baja incidencia de EII se ha registrado un aumento de la misma desde comienzos del siglo XXI. Esto apunta al importante papel de los factores ambientales en la patogenia de la enfermedad. Estos factores se han estudiado a fondo e incluyen la contaminación ambiental, los medicamentos (11,12), antecedentes de apendicectomía (3), el estrés psicológico, las infecciones y el estilo de vida (11,12) El **tabaco** ha sido uno de los factores más investigados en asociación con la EII. En la clínica se ha visto que el tabaco resulta factor de riesgo en pacientes con EC mientras que es protector en CU. No se conocen los mecanismos que llevan a estos resultados pero se ha hipotetizado la implicación de alteraciones en la autofagia, toxicidad directa en células inmunes y productoras de moco, sumado a la capacidad de inducir cambios en el microbioma (8).

Se ha visto además que en poblaciones inmigrantes que se desplazan desde zonas de baja incidencia de EII a otras de alta, los descendientes de esta primera generación tienen tasas de incidencia más altas que sus progenitores, corroborando que la vida temprana es un momento clave para la influencia de los desencadenantes ambientales. En este sentido, la lactancia materna se ha identificado como un posible factor protector en el desarrollo de la EII (11,12).

Dieta

La dieta es uno de los factores ambientales que más obviamente está vinculado a la creciente occidentalización de los diferentes países. Participa en la regulación de la inflamación intestinal, ya sea directa o indirectamente modificando la microbiota intestinal. Numerosos estudios observacionales han tratado de identificar patrones dietéticos que puedan contribuir en el desarrollo de EII, identificando con un mayor riesgo el consumo de grandes cantidades de carne

y grasas, particularmente ácidos poliinsaturados y ácidos grasos omega-6. Por el contrario, las dietas ricas en fibra, frutas y verduras se asocian a un menor riesgo.

Dada la relación entre la dieta y la microbiota, resulta lógico concluir que determinados cambios en la dieta pueden modular la composición del microbioma y así llegar a modificar la respuesta inflamatoria. Una dieta balanceada baja en grasas y alta en fibra puede ser importante para prevenir la disbiosis y preservar el sistema inmunológico (11,12).

Factores inmunológicos

El sistema inmunológico intestinal se divide en inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La inmunidad innata la componen la barrera física de la mucosa intestinal, proteínas antibacterianas, el pH ácido del estómago y células inmunes innatas como los macrófagos, células dendríticas, células NK y neutrófilos. La respuesta adaptativa, que es más lenta y específica, se inicia en respuesta a antígenos específicos y las principales células efectoras son las células T y B (3).

La barrera intestinal mantiene un equilibrio entre el contenido luminal y la mucosa. En pacientes con EII este equilibrio está alterado debido a un aumento de la permeabilidad intestinal mediado, entre otros factores, por una alteración de las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales. El análisis de biopsias intestinales de pacientes con EC ha demostrado una regulación negativa de la proteína de unión E-cadherina, componente fundamental de estas uniones estrechas de la barrera física (8).

Además de esta función física, las células epiteliales intestinales que forman la barrera se encargan de mantener este mismo equilibrio mediante diferentes mecanismos. Las células de Paneth forman parte de estas células junto a otros subtipos y son responsables de la homeostasis de las criptas del intestino delgado, el mantenimiento del nicho de células madre intestinales y la secreción de efectores antimicrobianos que controlan el equilibrio entre la microbiota y la mucosa. Las alteraciones de algunas vías genéticas clave en la EII como NOD2 y ATG16L1 producen cambios en la función de las células de Paneth, llevando a una función antimicrobiana deficiente. También alteran la capacidad de las células dendríticas de presentar antígenos a las células T.

Las vías de defensa dirigidas por el resto de componentes de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos...) también están alteradas, favoreciéndose la producción de citocinas proinflamatorias.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, cuando los antígenos y los productos microbianos atraviesan la barrera intestinal, las células dendríticas y otras células presentadoras de antígenos

(CPAs) mandan señales proinflamatorias y antiinflamatorias para activar poblaciones de linfocitos locales y circulantes. Estos leucocitos migran a los sitios efectores donde se produce la inflamación gracias a la unión de moléculas de integrina de su superficie con moléculas de adhesión celular (CAM) ubicadas en la superficie de células endoteliales. Actualmente, varios fármacos utilizados en la terapia de la EII actúan a este nivel para prevenir la migración de leucocitos al intestino y controlar así la inflamación (8). El Vedolizumab, en concreto, es un anticuerpo monoclonal que inhibe específicamente la integrina $\alpha 4\beta 7$ de la superficie de los leucocitos (13).

La alteración del equilibrio entre señales anti y proinflamatorias con la consiguiente migración de leucocitos a la mucosa intestinal resulta en y es perpetuada por una respuesta exagerada de células T, observada tanto en la EC como en la CU. Sin embargo, las células T implicadas en las respuestas inmunitarias de cada patología parecen ser diferentes, lo que puede explicar las diferencias fenotípicas observadas en la práctica clínica y la respuesta a las nuevas terapias dirigidas.

La inflamación transmural intercalada de la EC es el resultado de una respuesta excesiva de Th1 y Th17, mientras que la inflamación uniforme de la mucosa observada en los pacientes con CU es secundaria a un perfil de citocinas de tipo Th2.

En la EC, los macrófagos y las CPAs producen IL-12, IL-18, IL-23 y TGF β , que son los encargados de la respuesta de tipo Th1 y Th17. Las células Th1 y Th17 son responsables de la secreción de citocinas proinflamatorias IL-17, IFN- γ y TNF α que retroalimentan el ciclo estimulando de nuevo macrófagos, CPAs, fibroblastos y células endoteliales para producir, además de las anteriores, otras citocinas como IL-1 e IL-6.

Como consecuencia de estos descubrimientos, algunas estrategias terapéuticas se han focalizado en la inhibición del eje IL-23/17 (8). Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 en las interleucinas IL-12 y 23 que ha demostrado ser eficaz en la terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con EC (14). Sin embargo, los ensayos con anti-IL17 (Secukinumab) mostraron resultados contradictorios en los pacientes, produciendo empeoramiento de la enfermedad intestinal en algunos casos (15).

Las JAK son unas tirosin-quinazas que actúan como mediadoras de la comunicación intracelular entre receptores de citocinas y proteínas intranucleares como el activador de factores de transcripción STAT. Los diferentes miembros de la familia STAT se combinan en pares con diferentes JAK para mediar los efectos intracelulares de vías específicas de citocinas y son, por lo tanto, posibles dianas terapéuticas en la modulación de la inflamación. En el caso de IL-12 e IL-23 (importantes en la patogénesis de la EC), JAK2 y TYK (subtipos de JAK-quinazas) son

activados por los receptores de membrana e interactúan con STAT3 y STAT4 para entregar señales intranucleares asociadas con el control de Th1/Th17. Los inhibidores de JAK como el Tofacitinib se han utilizado en CU refractaria mostrando resultados prometedores (8).

CLÍNICA

La inflamación de la mucosa intestinal en las EII se manifiesta clínicamente con episodios de dolor abdominal, diarrea, heces sanguinolentas y pérdida de peso entre otros. Además, hay un aumento de neutrófilos y macrófagos que producen citoquinas, enzimas proteolíticas y radicales libres que resultan en procesos de inflamación y úlceras (3).

En la CU, el inicio de los síntomas suele ser insidioso y progresivo, aunque también puede debutar de forma más aguda. Las manifestaciones clínicas principales son la diarrea sanguinolenta, la urgencia defecatoria y el dolor abdominal, presentado en forma de retortijones que se alivian con la defecación y siendo menos característico que en la EC. La intensidad de los síntomas normalmente se relaciona con la gravedad de la patología (1).

Otros síntomas pueden ser tenesmo (sensación de defecación incompleta), diarrea nocturna, expulsión de moco o pus con las heces y en casos graves pueden aparecer fiebre y pérdida de peso, aunque estas últimas son más frecuentes en la EC. A veces puede existir estreñimiento si sólo está afectado el recto o el colon izquierdo.

Una complicación que a veces se produce en pacientes con CU es el megacolon tóxico, una dilatación del colon debida a la afectación del tono neuromuscular provocada por la intensa inflamación. Se puede desencadenar por fármacos inhibidores de la motilidad, hipopotasemia o la realización de un enema opaco o de una colonoscopia durante un brote agudo de la enfermedad. Cursa con dolor abdominal, íleo, distensión, signos de peritonismo y afectación sistémica (fiebre, taquicardia, shock). Tiene alto riesgo de perforación y el tratamiento es quirúrgico.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EC son la diarrea (habitualmente sin sangre), dolor abdominal, fiebre, astenia y pérdida de peso. El dolor es de tipo cólico generalmente, de características suboclusivas y localizado en la fosa ilíaca derecha. Es un dolor que empeora con la ingesta y mejora tras la defecación.

Una parte de los pacientes pueden desarrollar enfermedad perianal, caracterizada por fístulas, fisuras y abscesos y un curso independiente del brote, por lo que a veces se encuentra en ausencia de clínica intestinal.

La EC puede tener tres patrones de presentación clínica: *inflamatorio*, *estenotante*, o *fistulizante*, en el que se forman trayectos que comunican la luz intestinal con estructuras vecinas, siendo las más frecuentes las fístulas entero-entéricas.

Al ser enfermedades sistémicas, las EII se acompañan con frecuencia de manifestaciones extraintestinales. Esta frecuencia varía desde un 5% hasta un 50% (16) y, a veces, pueden ocurrir antes del diagnóstico de EII (17). La mayoría de las manifestaciones extraintestinales se relacionan con un brote de la EII en curso y se desarrollan de forma paralela, mejorando si se trata el brote intestinal. En otras ocasiones, siguen un curso independiente de la EII y requieren un tratamiento específico. Algunas manifestaciones independientes de la actividad de la EII son la espondilitis anquilosante y la uveítis (16).

Las manifestaciones **musculoesqueléticas** son las más comunes en pacientes con EII, presentándose sobre todo en forma de artropatía axial (espondilitis anquilosante y sacroileítis) o periférica. La espondilitis anquilosante se puede diagnosticar hasta en un 10% de pacientes con EII y se asocia con HLA-B27. Las manifestaciones **cutáneas** son las segundas en frecuencia e incluyen el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso, el síndrome de Sweet y las lesiones aftosas orales (18). El pioderma gangrenoso es una manifestación relativamente rara que aparece con más frecuencia en pacientes con CU y su curso suele ser independiente. También son frecuentes las manifestaciones **oculares**, entre las que destacan la epiescleritis, la escleritis y la uveítis. Es importante diferenciarlas puesto que, tanto la escleritis como la uveítis, suponen urgencias oftalmológicas que requieren tratamiento inmediato para prevenir la pérdida de visión (17).

La EII se relaciona a su vez con manifestaciones **hepatobiliares**, que incluyen colangitis esclerosante primaria, enfermedad hepática grasa, colestasis, formación de cálculos biliares y hepatitis autoinmune (19). La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una causa frecuente de alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas de los pacientes con EII. En las poblaciones caucásicas, alrededor de un 75% de los pacientes con CEP tienen enfermedad inflamatoria subyacente. El diagnóstico de CEP implica un peor pronóstico en el curso de la EII debido a que favorece la aparición de complicaciones como colangitis, colangiocarcinoma o carcinoma colorrectal y, por tanto, requiere un seguimiento más estrecho (17).

Otras manifestaciones y complicaciones, como la trombosis de la vena porta y la amiloidosis hepática, son mucho menos frecuentes que las anteriormente descritas pero merece la pena tenerlas en cuenta a la hora del manejo de los pacientes (17).

Se ha visto además que en los pacientes con EII está aumentado el riesgo de **enfermedad tromboembólica** y es actualmente la principal causa de muerte. También es importante recordar que el riesgo de cáncer colorrectal puede estar aumentado en estos pacientes (1).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de EII se deben tener en cuenta la clínica, pruebas de imagen/endoscopia y la anatomía patológica (5).

Para empezar es fundamental hacer una **historia clínica** completa y una **exploración física** exhaustiva. Es importante detallar bien el episodio actual y buscar indicios de cronicidad (episodios anteriores, duración de los síntomas, etc.). Hay que descartar procesos infecciosos e intoxicaciones alimentarias e indagar sobre viajes y exposiciones recientes. Algunas enfermedades como la diabetes o el hipotiroidismo pueden producir también cuadros de diarrea y síntomas generales por lo que debemos recoger datos sobre su posible existencia. Tenemos que preguntar por antecedentes familiares de EII y otras patologías digestivas como la enfermedad celíaca o el cáncer de colon. Otros datos de interés son la toma de fármacos como AINEs o antibióticos, que pueden producir colitis; otros medicamentos con efectos secundarios gastrointestinales y el consumo de tabaco. En la exploración podemos encontrar dolor abdominal, alguna masa palpable correspondiente a un absceso abdominal o fístulas y fisuras en el examen rectal (5,20).

Ante la sospecha clínica de EII habría que solicitar una analítica con hemograma, bioquímica general, sideremia, vitamina B12 y fólico, albúmina, proteínas totales y reactantes de fase aguda (fundamentalmente la proteína C reactiva), que estarán frecuentemente elevados. Es probable encontrar anemia y trombocitosis. La **calprotectina fecal** es especialmente útil en el diagnóstico y en el seguimiento, ya que es un marcador de actividad inflamatoria de la mucosa. Para el diagnóstico diferencial son útiles los valores de TSH, los anticuerpos antitransglutaminasa, la detección de toxina de *Clostridium difficile* en heces o la prueba de Mantoux para descartar una tuberculosis intestinal (5).

Para establecer el diagnóstico, es necesario hacer una **ileo-colonoscopia** con toma de biopsias (al menos 2 biopsias de 5 sitios diferentes). Los hallazgos endoscópicos e histológicos a menudo ayudan a distinguir entre EC y CU. Por ejemplo, los granulomas, aunque no se encuentran en todos los pacientes, son muy específicos de EC. Se produce una afectación transmural de la pared del tubo digestivo y aparecen con frecuencia úlceras, aftas y zonas de estenosis. En la CU, en cambio, la afectación es sólo en las capas superficiales y son más comunes los abscesos crípticos y la presencia de pseudopólipos (20).

Los criterios de Lennard-Jones incluyen datos clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatómopatológicos y permiten definir la presencia de EII en un paciente (5). Estos criterios se encuentran recogidos en el Anexo 1.

Otras pruebas complementarias que se utilizan son las pruebas de imagen como la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La ecografía abdominal puede identificar engrosamiento de asas y presencia de cambios reactivos locales y, al ser una prueba rápida y no invasiva tiene mayor disponibilidad que la TC, aunque es menos sensible. También se usa con gran frecuencia la entero-RM, que no irradia y proporciona información sobre extensión, actividad y grado de inflamación. Para el diagnóstico de la EC perianal se usan la RM perianal y la ecoendoscopia anal. La cápsula endoscópica puede ser útil para valorar la presencia de lesiones si se sospecha Crohn con afectación del intestino delgado y en la colitis inclasificable (5).

TRATAMIENTO

Enfermedad de Crohn

- **Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina).** Son inmunomoduladores de acción lenta cuyo uso no está recomendado en monoterapia para inducir la remisión clínica. Se utilizan en el tratamiento de mantenimiento, a veces combinadas con fármacos biológicos para evitar la pérdida de eficacia de estos últimos.
 - **Metotrexate.** Tiene las mismas indicaciones que las tiopurinas y la elección de un tipo de fármaco u otro depende de las características individuales de cada paciente, la respuesta a la terapia y la aparición de efectos adversos. El efecto adverso más importante del metotrexate es la hepatotoxicidad.
 - **Fármacos biológicos**
 - **Anti-TNF α (Infliximab, adalimumab):** se utilizan tanto para la inducción de la remisión como para el tratamiento de mantenimiento en EC moderada/grave que no responde al tratamiento convencional. Se recomienda usar el mismo agente en el tratamiento a largo plazo con el que se consiguió la remisión clínica. Se puede utilizar terapia combinada con una tiopurina para el tratamiento de mantenimiento y para la inducción. También están indicados en la enfermedad perianal y fistulizante.
 - **Vedolizumab.** Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los leucocitos y reduce la actividad inflamatoria intestinal de forma selectiva.
 - **Ustekinumab.** Es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que actúa inhibiendo IL-12 e IL-23.
- Tanto vedolizumab como ustekinumab se recomiendan para la inducción de la remisión clínica cuando no ha habido respuesta al tratamiento convencional y/o la terapia con anti-TNF y, si se logra el objetivo con estos fármacos, se recomienda continuar con ellos el tratamiento de mantenimiento.

Entre los efectos adversos de los agentes biológicos se encuentran la reactivación de infecciones latentes como tuberculosis o VHB, la aparición de infecciones oportunistas y un mayor riesgo de neoplasias, por lo que se debe hacer una valoración completa del paciente antes de iniciar el tratamiento con uno de estos compuestos. Esta valoración incluye *screening* de tuberculosis con una placa de tórax y una prueba de Mantoux o IGRA; analítica con hemograma; y serologías de VHB, VHC, VIH, parotiditis, sarampión, rubéola y varicela (21).

- **Corticoides sistémicos (prednisolona, metilprednisolona).** Son eficaces en la inducción de la respuesta clínica y la remisión en EC moderada/grave pero no están indicados para el tratamiento de mantenimiento. No previenen la recaída de la enfermedad ni modifican su historia natural y tienen importantes efectos adversos, entre ellos el retraso del crecimiento en los niños, el síndrome de Cushing, diabetes mellitus, hipertensión y osteoporosis.
- **Corticoides de acción tópica.** Son corticoides que se pueden administrar por vía oral o rectal. Se absorben en la mucosa intestinal y tienen un primer paso hepático que los transforma en metabolitos inactivos y con menos efectos sistémicos que los corticoides de mayor potencia. La **budesonida** se utiliza para inducir la remisión clínica en pacientes con EC leve o moderada limitada al íleon y/o colon ascendente. Para el tratamiento de la EC leve/moderada localizada en partes distintas a íleon y colon ascendente, el facultativo debe valorar las características individuales del paciente para tomar una decisión clínica.
- **Antibióticos.** Los antibióticos estudiados en EII son metronidazol y ciprofloxacino, y no han demostrado eficacia en inducir la remisión clínica. Sí están indicados para el tratamiento de las complicaciones sépticas (presencia de fiebre, enfermedad perianal, patrón fistulizante...).

Colitis ulcerosa

La selección de medicamentos en la CU se basa en la extensión de la enfermedad (proctitis, colitis izquierda, colitis extensa) y la gravedad (leve, moderada, grave).

- **Aminosalicilatos o 5-ASA.** Aunque en la EC tienen escasa potencia terapéutica, constituyen el tratamiento de primera línea en la colitis ulcerosa leve o moderada. Se pueden administrar en forma de supositorios, presentación idónea para los casos de proctitis; enemas, más adecuados en la colitis izquierda y la extensa; y por vía oral. Tanto en la colitis izquierda como en la extensa se combinan la vía oral y la tópica para

obtener mayor eficacia. Si se logra la remisión clínica con estos fármacos, se debe continuar con ellos en el tratamiento de mantenimiento.

- **Corticoides tópicos.** Los enemas de dipropionato de **beclometasona** son eficaces en combinación con 5-ASA tópico para el tratamiento de la proctitis. En brotes leves/moderados refractarios a tratamiento con 5-ASA se pueden usar **beclometasona** o **budesonida** por vía oral.
- **Corticoides sistémicos.** Se utilizan en brotes moderados-graves que no responden a 5-ASA y en la CU grave se administran por vía intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día como tratamiento de inducción.
- **Tiopurinas.** Se pueden utilizar como mantenimiento tras brotes de CU corticodependientes o corticorrefractarios.
- **Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab).** Son eficaces para inducir y mantener la remisión en la CU grave.
- **Vedolizumab.** Indicado tanto en brote como en mantenimiento.
- **Ciclosporina A.** Está indicada en los brotes graves de CU corticorrefractarios. No se puede emplear como terapia de mantenimiento ya que tiene efectos adversos graves como la nefrotoxicidad y la hipertensión (22,23).
- **Tofacitinib.** Es un inhibidor de Janus-quinasas (o JAK-quinasas) que ha demostrado ser eficaz en la terapia de inducción y mantenimiento de la CU. Inhibe todas las JAK pero especialmente JAK1 y JAK3 (24).
- **Ustekinumab.** Aunque se aprobó primero para la EC, ha demostrado recientemente ser también eficaz en la CU, tanto en terapia de inducción como de mantenimiento (25).

Si no hay respuesta a los fármacos usados en el brote grave de CU se debe recurrir a la cirugía urgente (22,23).

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) engloba un amplio espectro de lesiones en el hígado, en ausencia de un consumo crónico de alcohol, en el que se incluyen la esteatosis simple, la esteatohepatitis (esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis), y finalmente la cirrosis. Es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, con una prevalencia estimada del 25%. En Estados Unidos, ya se ha convertido en la principal causa de trasplante hepático.

La EHGNA se encuentra en estrecha relación con la diabetes tipo 2, la obesidad central, la dislipemia y el síndrome metabólico, y la carga de morbilidad aumenta en paralelo a las tasas de obesidad. La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más frecuente en esta patología (26).

Prevalencia y factores de riesgo de EHGNA

Actualmente, la EHGNA representa la enfermedad hepática crónica más frecuente de los países occidentales y, según un reciente metaanálisis que incluía 86 estudios de diferentes países se estima una prevalencia mundial del 25%. Se ha demostrado también que esta prevalencia es significativamente mayor en pacientes con síndrome metabólico, diabetes o dislipemia, a la vez que es mayor el riesgo de progresión a estadios avanzados de la enfermedad como la esteatohepatitis, la cirrosis y el hepatocarcinoma. La prevalencia de fibrosis significativa se sitúa en un 2,8% en la población general. Entre los pacientes con DM, se estima una prevalencia de EHGNA de entre un 40-70% y de esteatohepatitis (EHNA) de alrededor de un 22%. En España, la prevalencia estimada de EHGNA es del 25,8%.

Los factores asociados con un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad hepática incluyen el consumo de alcohol, factores genéticos y ambientales como la edad, el sexo, hábitos dietéticos y el estado nutricional. La intervención dietética y el cambio en el estilo de vida constituyen por tanto la base del tratamiento de la EHGNA.

Dada la elevada prevalencia de esta enfermedad y su potencial de evolución a cirrosis y hepatocarcinoma, es importante identificar a las personas con riesgo aumentado de sufrir estas complicaciones y así tratar de prevenir la progresión de la enfermedad (27,28).

Predisposición genética en EHGNA

Aunque la obesidad, el estilo de vida y la resistencia a la insulina son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de EHGNA, se encuentra cierta variabilidad entre sujetos con perfiles metabólicos similares, lo que sugiere la implicación de otros factores como la genética en la patogenia de esta enfermedad (29). *PNPLA3*, *TM6SF2* y *GCKR* son algunos de los genes más investigados en EHGNA. *PNPLA3* (*patatin like phospholipase domain containing protein 3*) se encuentra en el cromosoma 22 y codifica la proteína adiponutrina expresada en el hígado y el tejido adiposo (30). Este gen ha demostrado influir en la acumulación de grasa hepática y también en el desarrollo de daño hepático histológico más severo, independientemente del grado de obesidad o la presencia de diabetes (29). Una variante de *TM6SF2*, proteína reguladora de la secreción de VLDL, se ha relacionado con un aumento significativo del riesgo de EHGNA en presencia de adiposidad y con niveles elevados de las aminotransferasas. La *GCKR* es una proteína reguladora de la glucocinasa que, cuando está mutada aumenta la glucólisis y la producción de glucógeno en los hepatocitos, a la vez que estimula la lipogénesis de novo (30).

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

Importancia del cribado de EHGNA

La enfermedad hepática progresiva es asintomática y suele diagnosticarse de forma tardía, cuando ya hay una descompensación y la intervención terapéutica es poco útil. La mayoría de las personas con EHGNA no evolucionarán a estadios avanzados, pero es importante identificar con tiempo a aquellos que sí lo harán, puesto que se puede alcanzar una tasa de mortalidad del 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico (27,28,31). Aproximadamente entre un 10% y un 25% de pacientes con enfermedad hepática silente evolucionan a EHNA y, de éstos, un 5-8% desarrollarán cirrosis hepática en un periodo de 5 años. Finalmente, alrededor de un 12% de cirróticos desarrollarán carcinoma hepatocelular en los siguientes 3 años (32).

El aumento de la mortalidad en pacientes con EHNA y fibrosis avanzada se debe fundamentalmente a causas cardiovasculares, siendo las principales causas la enfermedad coronaria, la disfunción e hipertrofia miocárdicas, la esclerosis valvular aórtica y las arritmias. Es muy recomendable hacer un estudio de factores de riesgo cardiovascular a todos los pacientes con EHNA y el manejo de los mismos tiene los mismos principios que en la población general: modificación de la dieta y estilo de vida, tratamiento de la hiperlipemia con estatinas y control de la HTA con fármacos antihipertensivos como los ARA-II (27).

Estrategias de cribado de EHGNA

Hay una serie de consideraciones respecto a las características de la EHGNA que llevan a una divergencia de las directrices internacionales en cuanto a los programas de detección precoz en esta patología. Para poder establecer una estrategia adecuada de cribado de una enfermedad, se debe comprender bien la historia natural de la misma, debe haber una etapa latente temprana de suficiente duración, identificable con pruebas sensibles y rentables. En el caso de la EHGNA, la biopsia hepática es el único método capaz de realizar el diagnóstico definitivo y es un procedimiento con riesgos considerables no apto para funcionar como método de *screening*. Hay pocos análisis que sean rentables para el cribado. Hay que tener en cuenta también que aunque la EHGNA es una causa común de enfermedad hepática, sólo un pequeño porcentaje de población desarrollará enfermedad grave y, actualmente no existe todavía un tratamiento farmacológico eficaz (31).

Pruebas no invasivas para el diagnóstico de EHGNA

Ante la sospecha de EHGNA en la práctica clínica, se deben incluir como pruebas de estudio inicial una bioquímica general del hígado y una prueba de imagen no invasiva. El escenario más común que lleva a esta sospecha es una analítica con enzimas hepáticas elevadas (AST y ALT)

en asintomáticos o la detección de esteatosis en el hígado al realizar una prueba de imagen con un fin diferente. Es importante recordar que las transaminasas pueden no estar alteradas en los pacientes con EHGNA (33). El objetivo es identificar la patología entre los pacientes con factores de riesgo metabólico y controlar la progresión de la enfermedad. (27,33).

Técnicas de imagen

La **ecografía** es un buen examen de primera línea para detectar esteatosis hepática en pacientes seleccionados, ya que es una técnica de bajo coste y amplia disponibilidad en la práctica diaria. Sin embargo, su sensibilidad desciende mucho en pacientes con IMC > 40 kg/m² y también en casos de esteatosis leve (grasa hepática <20%).

Las técnicas de **RM** sí tienen una elevada sensibilidad y capacidad diagnóstica y permiten cuantificar la grasa intrahepática de manera más precisa, llegando a detectar cantidades hasta del 5-10%. Las principales limitaciones para su uso rutinario son la baja disponibilidad, el alto coste y el largo tiempo de ejecución (31).

La **elastografía de transición (TE)** es otro método no invasivo, reproducible e indoloro que proporciona información sobre el grado de fibrosis hepática al medir la elasticidad del tejido emitiendo dos tipos de ondas: una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático, y una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera. Al procesarse la información se genera un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Se recomienda a los pacientes el ayuno completo unas 3 horas antes de la prueba, ya que ésta puede verse afectada por el estado de alimentación. Una de sus limitaciones es la inexactitud de los resultados en pacientes obesos (IMC > 40 kg/m²) pero la tasa de éxito aumenta si se utiliza la sonda XL en lugar de la sonda M. La precisión de los resultados disminuye también en situaciones de ascitis, colestasis, inflamación por hepatitis aguda o en insuficiencia cardíaca. (31,34). El valor de corte para la fibrosis avanzada en adultos con EHGNA se ha establecido en 9,9 kPa con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 77% y se alcanza un valor predictivo negativo del 90% para descartar cirrosis cuando se utiliza un punto de corte de 7,9 kPa. Sin embargo, la TE no es tan exacta a la hora de diferenciar entre grados de fibrosis F2-F3, por lo que su uso está más bien limitado al diagnóstico de estadios avanzados de fibrosis y cirrosis (31).

El instrumento de TE permite valorar simultáneamente el porcentaje de infiltración grasa (esteatosis) utilizando en combinación el **Parámetro de Atenuación Controlado (CAP)**. Un CAP > 248 dB/m es significativo de esteatosis hepática. Las directrices de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado) destacan que no se ha comparado la TE con la esteatosis hepática medida por RM y hay datos limitados acerca de su capacidad de discriminación de

patrones histológicos. Por otro lado, las guías de Asia-Pacífico proponen la CAP como una herramienta útil de cribado en la EHGNA y también para la demostración de la mejora de la esteatosis tras la reducción del peso corporal y el cambio de estilo de vida (31).

Biomarcadores

Entre los diferentes paneles de biomarcadores validados para determinar la presencia de esteatosis destacan el *Hepatic Steatosis Index* y el *Fatty Liver Index (FLI)*. El *HSI* utiliza los niveles de transaminasas hepáticas (ALT y AST), el IMC y la presencia de diabetes mellitus, mientras que el *FLI* se calcula a partir de triglicéridos séricos, IMC, circunferencia de cintura y GGT. Ambos paneles de biomarcadores han demostrado una alta precisión para detectar la presencia de esteatosis pero no para cuantificar su gravedad (27,31).

Los fragmentos M65 de la *citoqueratina-18* son marcadores bioquímicos de muerte celular, muy estudiados actualmente para detectar la presencia de inflamación en el diagnóstico de la EHNA. Las diferentes guías coinciden en que son necesarios más estudios para respaldar su uso en la práctica clínica (27,31).

Para la determinación del grado de fibrosis, algunos de los biomarcadores más utilizados en la práctica clínica son el *NALFD fibrosis score (NFS)*, que utiliza como variables la edad, la hiperglucemia, el IMC, el recuento de plaquetas, la albúmina sérica y el cociente AST/ALT; y el *FIB-4*, que tiene en cuenta edad, plaquetas, AST y ALT. Ambos test son capaces de predecir la mortalidad global, cardiovascular y de causa hepática, por lo que aportan valor pronóstico y tienen alto valor predictivo negativo para la exclusión de fibrosis avanzada (F3-F4). Su uso está menos recomendado para el diagnóstico o estratificación de estadios iniciales. (27,31,34). Por otra parte, según la guía NICE, es la *puntuación de fibrosis hepática mejorada (ELF)* la prueba que ha demostrado la mejor relación costo-efectividad en la identificación de estadios avanzados de fibrosis y la que debería realizarse en primera instancia a pacientes con EHGNA. (31). Es una puntuación que utiliza biomarcadores directos como el inhibidor de metaloproteasa de matriz 1, el ácido hialurónico y el péptido amino terminal de procolágeno III (P3NP). Este test se tiene que emplear con precaución cuando coexistan otras enfermedades asociadas con un aumento del recambio de colágeno puesto que pueden falsear los resultados (34).

Otros marcadores son el *FibroTest (FT)*, el *Índice de la relación AST/plaquetas (APRI)* y la puntuación *BARD*.

La fibrosis es la característica histológica más importante, ya que se correlaciona con la progresión de la enfermedad y con la mortalidad de causa hepática.

Una de las limitaciones de los biomarcadores sanguíneos es que un porcentaje nada desdeñable de pacientes puede obtener una puntuación indeterminada en los *scores*, impidiendo de esta manera descartar la enfermedad y siendo necesario realizar posteriores pruebas más precisas como la biopsia hepática (34).

Diagnóstico definitivo

La biopsia hepática, aunque no está exenta de complicaciones, continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de EHNA y cirrosis en EHGNA. Se recomienda sólo a pacientes seleccionados, con factores de riesgo que aumenten la probabilidad de evolución a enfermedad grave o seleccionados mediante técnicas no invasivas.

El criterio histológico mínimo indispensable para el diagnóstico de esteatosis es la presencia de >5% de hepatocitos esteatósicos. Para definir la esteatohepatitis se requiere la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (degeneración balonzante o necroinflamación) e infiltración inflamatoria lobulillar. No es necesario para el diagnóstico detectar fibrosis pero sí es un hallazgo frecuente y un potente predictor pronóstico (27,33).

MANEJO DE LA EHGNA

El principal objetivo terapéutico en pacientes con EHGNA se basa en implantar **medidas higiénico-dietéticas** (pérdida de peso, ejercicio y cambios en la dieta) que consigan controlar en la medida de lo posible los factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad. La pérdida de peso ha demostrado en múltiples estudios un efecto positivo ya sea mejorando la puntuación en el *NAFLD Activity Score (NAS)*, la histología hepática o los resultados en pruebas de imagen. La evidencia sugiere que para conseguir la mejora histopatológica es necesaria una pérdida $\geq 7\%$ del peso corporal en los casos de esteatohepatitis y una pérdida $\geq 10\%$ para la mejora o incluso resolución de la fibrosis (35,36). Las recomendaciones dietéticas incluyen la reducción de la ingesta calórica diaria y el seguir una dieta baja en grasas o una dieta mediterránea. Esta última reduce el riesgo de eventos cardiovasculares además de reducir el grado de esteatosis (33,35).

En cuanto al **tratamiento farmacológico**, en general está recomendado cuando hay EHNA con factores de riesgo de progresión de la enfermedad o cuando ya hay fibrosis hepática establecida (31). Aunque la tasa de progresión de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes es lenta y el tratamiento debe estar dirigido sobre todo al control de los factores de riesgo (36), hay varios medicamentos disponibles que no están específicamente autorizados para esta patología pero que tienen potenciales beneficios basados en su mecanismo de acción. Los hasta ahora recomendados por la AASLD (Asociación Americana para el Estudio del Hígado) para los pacientes con EHNA diagnosticada con biopsia son la pioglitazona y la vitamina E (35).

La pioglitazona pertenece al grupo de las tiazolidinedionas (TZD), aprobadas en el tratamiento de la diabetes. Este fármaco ha demostrado en varios ensayos mejorar parámetros bioquímicos e histológicos en pacientes con EHNA con o sin diabetes asociada. Sin embargo, la pioglitazona también se asocia con un aumento de peso, disminución de la densidad ósea con aumento del riesgo de fracturas y, en ocasiones, riesgo aumentado de insuficiencia cardiaca congestiva (35,36).

La vitamina E se utiliza por sus propiedades antioxidantes y se enfoca en mejorar el estrés oxidativo presente en la esteatohepatitis. Ha demostrado en estudios mejorar la esteatosis, la inflamación y la balonización, pero no la fibrosis. Los efectos adversos a los que se ha asociado su uso prolongado incluyen un aumento de la mortalidad global, cáncer de próstata y accidente cerebrovascular hemorrágico (33,35).

También se han investigado en EHNA los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), siendo Liraglutida el fármaco más estudiado de este grupo. Los agonistas GLP-1 están aprobados para el tratamiento de la diabetes pero también se han visto efectos beneficiosos a nivel hepático, reduciendo la cantidad de grasa intrahepática. Hay resultados inconcluyentes con respecto a si este beneficio se deriva únicamente de la inducción de la pérdida de peso propia de estos fármacos (35).

La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa que disminuye los niveles de citocinas inflamatorias como el TNF- α . En algunos estudios ha demostrado mejorar significativamente los niveles de transaminasas, la resistencia a la insulina y la histología de la EHNA, incluyendo reducción de la esteatosis y la inflamación lobulillar. Las principales limitaciones de estos estudios son su pequeño tamaño muestral y, aunque parece que la pentoxifilina presenta un perfil de seguridad muy aceptable, no puede recomendarse todavía de forma rutinaria como parte de la terapia hasta que no se amplíe la evidencia actual (35,36).

Hay una gran cantidad de nuevos compuestos todavía en investigación y que necesitan de más estudios y tiempo de evaluación, pero con resultados prometedores. Entre ellos se encuentran el ácido obetecólico (OCA), un agonista sintético del receptor farnesoide X (FXR) que regula el metabolismo de los lípidos; Elofibranor, un agonista dual de PPAR- α/δ (receptor activado por proliferador peroxisómico) que estimula la beta-oxidación muscular y hepática, disminuye la gluconeogénesis hepática y la producción de triglicéridos y tiene efecto antiinflamatorio (35,36); Cenicriviroc (CVC), antagonista de receptores de quimiocinas CCR2 y CCR5, claves en las vías patológicas de la inflamación y fibrosis hepáticas; y Selonseritib, un inhibidor selectivo de ASK1 (quinasa 1 reguladora de la señalización de la apoptosis) que podría mejorar la inflamación y la fibrosis (33).

RELACIÓN DE LA EHGNA CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En pacientes con EII es frecuente observar afecciones concomitantes de las vías biliares y el hígado (37). Se han informado prevalencias muy variables de la EHGNA en pacientes con EII pero la evidencia coincide en que hay una mayor frecuencia de presentación que en la población general. Algunos estudios han identificado hasta un 40% de prevalencia de EHGNA en los pacientes con EII de sus muestras (38,39). Las causas de esta asociación todavía se están investigando. El principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática grasa es el síndrome metabólico, sin embargo, hay estudios que concluyen que los factores de riesgo en pacientes con EII podrían diferir de los de la población general, ya que a menudo se detecta EHGNA en estos individuos en ausencia de otras alteraciones metabólicas (40). Un estudio describió incluso prevalencias elevadas de EHGNA en pacientes con EII que tenían un peso por debajo de lo normal (41).

Se ha postulado una relación con la actividad inflamatoria de la EII (38), puesto que se comparten vías fisiopatológicas con la esteatosis, cuyo mecanismo principal implica la secreción de moléculas proinflamatorias que causan complicaciones sistémicas, resistencia a la insulina y dislipemia (42). Otros factores de los que se ha descrito asociación con el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII son la duración de la enfermedad, antecedentes de cirugía intestinal, las alteraciones de la microbiota (40) y los tratamientos propios de la EII como los corticoides o los fármacos biológicos (38). Todos estos factores mencionados podrían traducirse en una mayor gravedad de la EII (40). Respecto a la terapia con anti-TNF α se han publicado resultados contradictorios, clasificándose estos agentes tanto como factores de riesgo (43) como protectores (39).

En contraste con estas hipótesis, un estudio de 2019 concluyó que los factores de riesgo de EHGNA y fibrosis hepática en pacientes con EII no eran diferentes de los descritos en la población general. Es decir, en pacientes con EII y EHGNA se encontró un IMC más alto de media, niveles más elevados de glucosa basal e índice HOMA y una mayor ingesta calórica y de lípidos que en un grupo con EII sin EHGNA. La edad avanzada también se identificó como factor de riesgo independiente, lo cual podría explicarse por el aumento de alteraciones metabólicas con el envejecimiento. En cuanto a la fibrosis hepática, sólo el síndrome metabólico fue identificado como factor de riesgo significativo (38).

Otro estudio que comparó grupos de pacientes con diagnóstico de EHGNA asociada y no asociada a EII, encontró por su parte una mayor prevalencia de síndrome metabólico entre los pacientes sin EII asociada. Los pacientes con EHGNA y EII eran de media más jóvenes, tenían menor peso corporal medio y menor frecuencia de HTA, niveles bajos de colesterol HDL y

niveles elevados de glucosa en ayunas. Además, dentro de este grupo que presentaba ambas patologías, el síndrome metabólico fue más prevalente en aquellos que tuvieron una remisión clínica y endoscópica superior a 6 meses con respecto de aquellos con una enfermedad más activa. Los autores concluyen que la EII contribuye por sí misma al desarrollo de EHGNA y, cuanto más grave sea el curso de la enfermedad, más se promueve la acumulación de grasa hepática (40).

La mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad estable se podría explicar por un aumento de la ingesta calórica al mejorar las condiciones generales y los síntomas intestinales de los pacientes (38). En este aspecto es importante destacar que la progresiva mejora de las terapias para la EII ha permitido un mejor manejo de la desnutrición que muchas veces caracteriza a esta patología, especialmente en los brotes agudos (38,42).

Spagnuolo et al. destacan que el sobrepeso y la obesidad han aumentado en los últimos años en los pacientes con EII, acortándose distancias con el perfil de factores de riesgo metabólicos en la población general. Estos autores realizaron un estudio para analizar la evolución del contenido de grasa hepática en relación con el cambio de peso en un periodo de tiempo determinado en pacientes con EII. Concluyeron que una ganancia igual o mayor al 6% del peso corporal a lo largo de 4 años de seguimiento, aumentaba la probabilidad de deterioro de la esteatosis hepática (42).

En cuanto a la posible influencia de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII en el desarrollo de la EHGNA, el papel de los **anti-TNF α** , como se ha mencionado anteriormente, sigue sin estar claro. Se ha visto que en pacientes con EHGNA los niveles de TNF α en suero están significativamente más elevados que en controles sanos (el TNF α es un importante participante en las vías proinflamatorias), y se ha postulado por ello que los fármacos anti-TNF α podrían ejercer un efecto protector en esta patología. Tanto el infliximab como el adalimumab han conseguido reducir la esteatosis, la necrosis y la fibrosis hepática en estudios realizados con roedores, pero en humanos la evidencia no es tan definitiva (44). En algunos estudios se han identificado altas prevalencias de EHGNA en pacientes con EII en terapia con anti-TNF α (43). Los agentes anti-TNF α son los fármacos más eficaces para la inducción y mantenimiento de la EII y consiguen un mejor control de la enfermedad y una mejor nutrición de los pacientes. Esto podría favorecer a su vez un aumento de peso y mayor facilidad para la adquisición de factores de riesgo metabólico con los mismos mecanismos que en la población general (44).

Los **glucocorticoides**, muy utilizados para inducir la remisión de la actividad de la EII, tienen efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, pudiendo facilitar la aparición de síndrome metabólico y por tanto de EHGNA (44). Sin embargo, en numerosos estudios con

pacientes, no se ha conseguido demostrar una asociación significativa entre el uso de corticosteroides y el desarrollo de EHGNA (38–40).

El **metotrexato**, que se utiliza en la EII en monoterapia o en combinación con anti-TNF α , se ha asociado con alteraciones en las enzimas hepáticas y, en menor medida, con fibrosis y cirrosis hepática, a través de un mecanismo dosis-dependiente. La fibrosis y la cirrosis son muy poco frecuentes, quizá debido a un seguimiento estrecho de los parámetros hepáticos analíticos y el tratamiento simultáneo con ácido fólico, que se administra 24 horas después de la dosis de metotrexato y ha demostrado reducir la hepatotoxicidad inducida por este fármaco (45,46). Actualmente no se recomienda hacer biopsia hepática de forma rutinaria a los pacientes que sigan una terapia con metotrexato, pero sí deben hacerse estudios periódicos de los parámetros de función hepática (45) y se recomienda reducir la dosis si los resultados salen alterados (47).

La **azatioprina** y la **mercaptopurina** son inmunosupresores análogos de las purinas que se utilizan en el mantenimiento de la remisión clínica en la EII, funcionando como ahorradores de esteroides. Estos fármacos pueden producir hepatotoxicidad por diferentes mecanismos, con una prevalencia de hasta el 10% en estudios prospectivos. Sin embargo, aunque esta hepatotoxicidad incluye aumentos leves de los niveles de aminotransferasas, hepatitis colestásica aguda y hepatopatía crónica caracterizada por peliosis y enfermedad venooclusiva (46), no se ha descrito todavía un mayor riesgo de desarrollar EHGNA en estos pacientes.

4. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Hipótesis

La prevalencia de EHGNA en pacientes con EII puede ser similar o incluso superior que en pacientes sin EII. El desarrollo de EHGNA en pacientes con EII depende de la existencia de factores de riesgo metabólico, pero en este estudio se propone también la implicación de factores relacionados con la EII, como su duración, la actividad inflamatoria o los tratamientos médicos o quirúrgicos.

Objetivos

1. Evaluar la prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática en pacientes con EII.
2. Evaluar si la prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática en pacientes con EII sin factores de riesgo metabólico es superior, igual o inferior a pacientes sin riesgo metabólico.
3. Identificar factores de riesgo metabólicos relacionados con el desarrollo de EHGNA y fibrosis asociada en pacientes con EII y evaluar si son distintos a los identificados en la población general.

4. Identificar factores de riesgo no metabólicos asociados a EII relacionados con el desarrollo de EHGNA y fibrosis en pacientes con EII.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Es un estudio observacional de prevalencia, unicéntrico. Se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en la Unidad de EII del Servicio de Digestivo. Los médicos responsables de dicha unidad fueron el Dr. Fernando Gomollón, la Dra. María Teresa Arroyo y la Dra. Carla J. Gargallo. Se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión durante un periodo de reclutamiento de un año.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Pacientes con diagnóstico clínico, endoscópico/imagen e histológico de EC, CU o colitis inclasificada.
- Aceptación de participación en el estudio con firma del consentimiento informado correspondiente.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Diagnóstico previo de una enfermedad crónica hepática diferente a EHGNA: hepatitis viral crónica (VHB o VHC), hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedades colestásicas crónicas, enfermedad de Wilson, déficit de α_1 -antitripsina.
- Consumo significativo de alcohol definido por un consumo de ≥ 20 gr de alcohol/día en mujeres y ≥ 30 gr de alcohol/día en hombres.
- Causas secundarias de hígado graso (distintas a EHGNA): lipoatrofia A/hipobetalipoproteinemia, hipopituitarismo, hipotiroidismo, nutrición parenteral, inanición y errores congénitos del metabolismo (enfermedad de Wolman o deficiencia de lipasa ácida lisosomal).

A todos los participantes el día de inclusión en el estudio y tras firmar el consentimiento informado, se les realizó una encuesta sobre diversos datos demográficos, antecedentes médicos, se les realizó medidas antropométricas, revisión de la historia clínica y extracción de analítica sanguínea. En caso de que el paciente tuviera una analítica realizada en los 30 días previos al periodo de inclusión se consideró válida y no se repitió una nueva. En un periodo comprendido entre el día de inclusión y los 30 días siguientes se realizó una ecografía abdominal, elastografía transitoria (Fibroscan®) y CAP.

Diagnóstico de EHGNA y diagnóstico de fibrosis

Para el diagnóstico de EHGNA se utilizó:

- Ecografía abdominal modo B: las exploraciones de los pacientes se realizaron únicamente por 3 operadores entrenados en la valoración hepática con ecografía abdominal. Se realizó grabación anónima de todas las exploraciones para tener control de calidad. El aparato utilizado fue un ecógrafo portátil que dispone la Unidad de EII para realizar estudios de investigación.
- Parámetro de Atenuación Controlada (CAP): Se consideró esteatosis un valor superior a 245 dB/m (esteatosis leve: 245; moderada: 299; grave: 321)

Para el diagnóstico de fibrosis asociada se realizó:

- Elastografía de transición (Fibroscan®): Se realizó con el paciente en ayunas las 3 horas previas. Fueron necesarias al menos 10 medidas válidas, con un porcentaje de éxito de al menos un 60% y un rango intercuartílico <30%. Se utilizó la sonda M o XL en función de las características del paciente. Un valor de TE <7,9 kPa con la sonda M o <7,2 kPa con la sonda XL se considera excluyente de fibrosis avanzada. Un valor de TE > 9,6 kPa con la sonda M o >9,3 kPa con la sonda XL se consideran diagnóstico de fibrosis avanzada. Los pacientes con valores intermedios se remitieron a una consulta especializada para valorar la necesidad de más pruebas diagnósticas y realizar el seguimiento.

Para el cálculo de la prevalencia de EHGNA y fibrosis y establecer factores de riesgo se consideró:

- Diagnóstico de esteatosis hepática (EHGNA): esteatosis objetivada en la ecografía y/o mediante CAP
- Diagnóstico de fibrosis: valores de Fibroscan > 9,6 kPa. En los pacientes que por práctica clínica se decidiera realizar biopsia se tomó ésta como referencia para el diagnóstico de fibrosis.

VARIABLES A ESTUDIO

Las variables recogidas son las siguientes:

- A. Demográficas:** Edad, sexo, consumo de alcohol (gramos/día), consumo actual de tabaco (índice paquetes/año, cigarrillos/día, años fumando), historia previa de consumo de tabaco (índice paquetes/año, años desde el abandono de tabaco), fumador pasivo o no, consumo de otras drogas.

- B. Antecedentes médicos:** enfermedad renal y grado, enfermedad cerebrovascular o cardiovascular
- C. Enfermedad inflamatoria intestinal:** edad al diagnóstico, duración de la EII, tipo de enfermedad (EC, CU, CI), localización de la enfermedad (proctitis, CU izquierda o CU extensa en colitis ulcerosa; ileal, ileo-cólica, cólica, perianal o de tracto superior en enfermedad de Crohn), patrón inflamatorio/estenosante/penetrante en EC, actividad actual según el índice de Mayo parcial para CU (≤ 1 se considera remisión) y el índice de Harvey-Bradshaw para EC (≤ 4 puntos se considera remisión), presencia o no de manifestaciones extraintestinales (espondiloartritis, cutáneas, oftalmológicas, colangitis esclerosante primaria, renales, pulmonares), cirugía previa (resección ileo-cecal, colectomía con ileostomía, colectomía con reservorio, IQ perianal), tratamiento actual de la EII (incluida historia de la toma de glucocorticoides).
- D. Factores de riesgo cardiovascular** (diagnóstico previo y/o toma de tratamiento): HTA (TAS > 120 mmHg y/o TAD > 90 mmHg), diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg), colesterol HDL reducido (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/dl).
- E. Variables tomadas en la exploración física:** peso (kg), talla (cm), IMC, medición de pliegues cutáneos con lipocalibrador (pliegue tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco), perímetro muscular del brazo (perímetro total del brazo-pliegue tricipital), circunferencia de la cintura en cm e índice cintura/cadera (en cm), tensión arterial (TA).
- F. Parámetros analíticos:** anti-VHC, HBsAg, anti-HBc, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total (directa e indirecta), plaquetas, albúmina, INR, creatinina, glucosa en ayunas, Hb glicada, insulina en ayunas, colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, proteína C reactiva, calprotectina fecal.

Los índices de gravedad de MAYOp para CU y de Harvey-Bradshaw para EC se pueden consultar en el anexo 2.

Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los resultados se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 (SPSS Ibérica, Madrid, Spain).

En el análisis descriptivo inicial se calcularon las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas y la media y la desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas según su distribución. Se evaluó la normalidad de su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov en el caso de las variables cuantitativas. Para el análisis univariante se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher para estudiar la

relación entre las variables cualitativas. Para la comparación de medias entre dos grupos independientes se utilizaron la T de Student o la U de Mann-Whitney en función de su distribución.

Se considera significación estadística mediante intervalos de confianza y como mínimo valores de $p < 0,05$ e IC 95%.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con código de aprobación C.P.-C.I.PI19/451 el día 4 de diciembre de 2019.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previo a su inclusión en el estudio.

7. RESULTADOS

Características clínico-demográficas de la población a estudio

En el estudio se incluyeron 398 pacientes, 198 mujeres (49,7%) y 200 varones (50,3%), con una media de edad de 51 años (RIC 40-61).

De toda la muestra, 344 pacientes eran no fumadores (86,4%) y 54 eran **fumadores** (13,6%). Un 45,5% de los individuos eran ex-fumadores (181/398), un 9,5% eran fumadores pasivos (38/398) y un 0,8% consumían otras drogas (3/398).

La mediana del peso corporal se encontraba en 71 kg (61-83) y la altura en 168 cm (160-174,25). Algo más de la mitad de los pacientes (210/398; 52,8%) presentaron un **IMC alterado** (12/398, 3% tenían bajo peso; 123/398, 30,9% padecían sobrepeso; y 75/398, 18,8% padecían obesidad), siendo la mediana 24,98 (22,23-29,07). El **índice cintura/cadera** fue elevado en un 50% de la muestra (199/398). La mediana de la TAS fue 135 (121-150) y la media de la TAD fue 80,57 ($\pm 10,98$).

Se consideró bajo peso un IMC $< 18,5$ kg/m²; normopeso un IMC de 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso un IMC entre 25-29,9 kg/m²; y obesidad un IMC > 30 kg/m².

Respecto a las comorbilidades, un 2,5% (10/398) padecían **insuficiencia renal**, un 6,3% (25/398) **enfermedad cardiovascular**, un 1,3% (5/398), **enfermedad cerebrovascular**, un 44% (175/398) eran **hipertensos**, un 27,4% (109/398) tenían **diabetes mellitus tipo 2** o la glucemia alterada y un 11,6% (46/398) presentaban **síndrome metabólico**.

En la siguiente tabla se recogen las características clínico-demográficas de la población del estudio.

Tabla 1. Variables personales, medidas antropométricas y comorbilidades (N=398).

VARIABLE		n (%)
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	Sexo	
	Mujer	198 (49,7)
	Hombre	200 (50,3)
	Edad (años, mediana y RIC)	51 (40-61)
	Fumador/a	
	Si	54 (13,6)
	No	344 (86,4)
	IPA fumadores (mediana y RIC)	20 (11,5-32)
	Exfumador	
	Si	181 (45,5)
	No	217 (54,5)
	Fumador pasivo	
	Si	38 (9,5)
	No	360 (90,5)
	Consumo de drogas	
	Si	3 (0,8)
	No	395 (99,2)
	Peso (kg, mediana y RIC)	71 (61-83)
	Altura (cm, mediana y RIC)	168 (160-174,25)
	IMC (mediana y RIC)	24,98 (22,23-29,07)
Bajo peso	12 (3)	
Normopeso	188 (47,2)	
Sobrepeso	123 (30,9)	
Obesidad	75 (18,8)	
IMC normal	188 (47,2)	
IMC alterado	210 (52,8)	
TAS (mmHg, mediana y RIC)	135 (121-150)	
TAD (mmHg, media ± DE)	80,57 ±10,98	
Perímetro de la cintura (cm, media ± DE)	91,9 ± 15,35	
Perímetro de la cadera (cm, mediana y RIC)	100 (94,5-108)	
Índice cintura/cadera (mediana y RIC)	0,91 (0,82-0,97)	
Alto	199 (50)	
Normal	197 (49,5)	
COMORBILIDADES	Insuficiencia renal	10 (2,5)
	Enfermedad cardiovascular	25 (6,3)
	Enfermedad cerebrovascular	5 (1,3)
	HTA	175 (44)
	DM II o Glucemia Alterada	109 (27,4)
	Síndrome metabólico	46 (11,6)

RIC: rango intercuartílico, **DE:** desviación estándar, **IPA:** índice paquetes-año, **IMC:** Índice de masa corporal, **TAS:** tensión arterial sistólica, **TAD:** tensión arterial diastólica, **HTA:** hipertensión arterial, **DM-II:** diabetes mellitus tipo II.

Respecto a las características de la EII, 194 (48,7%) pacientes padecían **enfermedad de Crohn**, 199 (50%) **colitis ulcerosa** y 5 (1,3%) **colitis inclasificada**. La localización de la enfermedad más frecuente en la EC fue la ileocólica (25,9%) y en la CU fue la colitis extensa (20,9%). El patrón predominante en EC fue inflamatorio (50,52%) y un 35,56% (69/398) de los pacientes presentaba **enfermedad perianal**. La puntuación media en el índice de Mayo para la CU fue de 0,55 (\pm 1,15) y en el índice de Harvey para EC fue de 1,02 (\pm 1,82). En los años de evolución de la enfermedad se obtuvo una mediana de 12 (5-21). 85 pacientes presentaban **manifestaciones extraintestinales**, siendo las más frecuentes las articulares (14,6%).

En cuanto al tratamiento de la EII, el esquema más común fue el **5-ASA** en monoterapia (116/398; 29,1%). Un 17,6% (70/398) de los pacientes se encontraba en tratamiento con un solo agente **anti-TNF** y la combinación de fármacos más empleada fue **5-ASA + anti-TNF** (27/398; 6,8%). 14 (3,5%) pacientes tomaban metotrexate sólo o en combinación, 8 (2%) estaban tomando corticoides. Un 27,9% (111/398) de los pacientes presentaron corticodependencia.

Tabla 2. Datos de la enfermedad inflamatoria intestinal (N = 398)

VARIABLES	n (%)
Tipo de enfermedad y localización	
EC	194 (48,7)
Ileal	67 (16,8)
Ileocólica	103 (25,9)
Cólica	29 (7,3)
Ileocólica + tracto superior	2 (0,5)
Tracto superior	1 (0,3)
Perianal	1 (0,3)
CU	199 (50,0)
Proctitis	42 (10,6)
Colitis izquierda	65 (16,3)
Colitis extensa	83 (20,9)
Colitis inclasificada	5 (1,3)
Años de evolución de la enfermedad (mediana y RIC)	12 (5-21)
Índice de MAYO p (CU, media \pm DE)	0,55 \pm 1,15
Índice de Harvey (EC, media \pm DE)	1,02 \pm 1,82
Enfermedad perianal	
Si	69 (35,56)
No	125 (64,44)
Patrón (EC)	
Inflamatorio	98 (50,52)
Estenosante	59 (30,41)
Penetrante	25 (12,89)
Mixto	12 (6,18)
Manifestaciones extraintestinales	
Sin manifestaciones	313 (78,6)
Articulares	58 (14,6)
Cutáneas	9 (2,3)
Articulares y cutáneas	12 (3)
Articulares y oftalmológicas	3 (0,8)

Oftalmológicas	3 (0,8)
Tratamiento	
Sin tratamiento	54 (13,6)
5-ASA	116 (29,1)
5-ASA + Anti-TNF	27 (6,8)
5-ASA + Biológicos	9 (2,3)
5-ASA + Corticoides	4 (1)
5-ASA + Metotrexato	3 (0,8)
5-ASA + Azatioprina	14 (3,5)
Anti-TNF en monoterapia	70 (17,6)
Anti-TNF + Metotrexato	2 (0,5)
Corticoides	3 (0,8)
Corticoides solos o combinados	8 (2)
Anti-TNF + Corticoides	1 (0,3)
Metotrexato	1 (0,3)
Metotrexato solo o combinado	14 (3,5)
Anti-TNF + Azatioprina	19 (4,8)
Biológicos + Azatioprina	4 (1)
Biológicos en monoterapia	43 (10,8)
Azatioprina en monoterapia	20 (5)
Metotrexato + biológico	8 (2)
Necesidad de inicio de tratamiento anti-TNF	
Si	145 (36,4)
No	253 (63,6)
Respuesta al tratamiento previo con anti-TNF	
No ha llevado anti-TNF	253 (63,6)
Fallo primario a anti-TNF	12 (3)
Fallo secundario a anti-TNF	27 (6,8)
Reacción adversa	15 (3,8)
Respondedor	91 (22,9)
Corticodependencia	
Si	111 (27,9)
No	287 (72,1)
Necesidad de corticoides sistémicos alguna vez	
Si	291 (73,1)
No	97 (24,4)
Necesidad de cirugía	
Si	94 (23,6)
Colectomía + Ileostomía	6 (1,5)
Colectomía + reservorio	6 (1,5)
Perianal	31
Resección cólica	5 (1,3)
Resección de I. Delgado	10 (2,5)
Resección ileocecal	34 (8,5)
Resección ileocecal + perianal	2 (0,5)
No	304 (76,4)
Número de cirugías (mediana y RIC)	1 (1-2)

EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, **Índice de MAYOp**: índice de gravedad de CU, **Índice de Harvey**: índice de gravedad de EC, **5-ASA**: mesalazina, **anti-TNF**: anti-factor de necrosis tumoral α

En la siguiente tabla se muestran los datos de las variables analíticas estudiadas.

Tabla 3. Variables analíticas

VARIABLES	MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL
Glucosa (mg/dl)	94 (87-103)
Cr (mg/dl)	0,85 (0,71-0,97)
Albúmina (mg/dl)	4,05 (3,76-4,28)
Triglicéridos (mg/dl)	100 (71-137,5)
HDL (mg/dl)	55 (47-66)
LDL (mg/dl)	108,45 (333,1)
Bilirrubina total (mg/dl)	0,49 (0,36-0,66)
ALT (U/l)	20,5 (17-25)
AST (U/l)	18,0 (13-25)
GGT (U/l)	20,0 (14-31,75)
FA (U/l)	68,5 (57-85)
Calprotectina (µg/g)	94,65 (27,75-453,5)
Ratio neutrófilo/linfocito	1,76 (1,27-2,45)
Plaquetas (x1000)	251 (218-298)
INR	0,98 (0,94-1,04)
PCR (mg/dl)	2,25 (1,03-5,47)

Cr: creatinina, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transferasa, FA: fosfatasa alcalina, INR: índice internacional normalizado de estandarización del tiempo de protrombina (*international normalized ratio*), PCR: proteína C reactiva, µg: microgramos. Se muestra media y DE (desviación estándar) para variables cuantitativas con distribución normal, y mediana y RIC (rango intercuartílico) para el resto de variables.

Prevalencia de esteatosis y fibrosis asociada a EHGNA

Para valorar la presencia de esteatosis se utilizaron criterios ecográficos y en CAP. Se realizó una ecografía a todos los participantes del estudio y según criterios ecográficos se estableció diagnóstico de EHGNA en 142 (35,7%) pacientes, de los cuales 33 (8,3%) presentaban esteatosis grave. Por medio de CAP se diagnosticaron en cambio 176 (44,2%) casos de EHGNA, entre ellos 49 (12,3%) con esteatosis grave.

Para establecer la prevalencia de fibrosis asociada se realizó a todos los pacientes una elastografía transitoria (Fibroscan®). De toda la muestra, 16 (4%) pacientes mostraron fibrosis en los resultados con valor de corte >9,6 kPa.

Tabla 4. Diagnóstico de esteatosis hepática y fibrosis (N =398).

VARIABLE	n (%)
Esteatosis ecográfica	
Si	142 (35,7)
Leve	60 (15,1)
Moderada	49 (12,3)
Grave	33 (8,3)
No	256 (64,3)

Esteatosis por CAP (mediana y RIC)	236 (194-288)
Sí	176 (44,2)
Leve (245-299)	97 (24,4)
Moderada (300-320)	30 (7,5)
Grave (>321)	49 (12,3)
No	222 (55,8)
Esteatosis en ecografía o CAP	
Si	197 (49,5)
No	201 (50,1)
Fibroscan® (mediana y RIC)	4,9 (3,8-6,5)
Fibrosis (>9,6 kpa)	16 (4)
No fibrosis (<7,9)	349 (87,7)
Zona gris (7,9-9,6)	33 (8,3)

CAP: parámetro de atenuación controlada, **RIC:** rango intercuartílico.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

En este análisis se observó que la prevalencia de esteatosis en el **sexo masculino** superaba significativamente a la del sexo femenino (125 hombres vs. 72 mujeres) con una $p < 0,001$. Los pacientes con EHGNA también eran significativamente más mayores (56 años vs. 45 años), eran con más frecuencia **ex-fumadores** [RR 1,348 (1,106-1,643)], un 71,6% tenían **IMC** alterado [RR 2,254 (1,775-2,863)] y un 67,5% tenían **índice cintura/cadera** elevado [RR 2,057 (1,645-2,573)]. También se encontró significación estadística en la prevalencia de **enfermedad cardiovascular**, que fue más frecuente en el grupo de pacientes con EHGNA, afectando a un 11,1% frente a sólo el 3% en los pacientes sin EHGNA [RR 1,610 (1,286-2,016)]. Un 58,8% de los pacientes con EHGNA padecían **HTA** frente a un 31,3% en el grupo sin EHGNA [RR 1,743 (1,429-2,138)], 36% en el grupo con EHGNA y 19% en el grupo sin EHGNA tenían **DM-II** o glucemia alterada [RR 1,489 (1,232-1,800)] y, finalmente, un 18% de los pacientes con EHGNA presentaban **síndrome metabólico** mientras que de los pacientes sin EHGNA sólo un 4,5% [RR 1,765 (1,470-2,118)].

Tabla 5. Características demográficas, hábitos, comorbilidades y EHGNA. Análisis univariante.

VARIABLE	ESTEATOSIS		p valor	RR (IC 95%)	
	Si	No			
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	Sexo				
	Hombre	125 (63,5)	75 (37,3)	<0,001	
	Mujer	72 (36,5)	126 (62,7)		1,719 (1,386-2,127)
	Edad	56 (45,5-64)	45 (36-56)	<0,001	
	Fumador/a				
	Si	171 (86,8)	173 (86,1)	0,831	
No	26 (13,2)	28 (13,9)			
IPA fumadores	0 (0-0)	0 (0-0)	0,582		
Exfumador					
Si	104 (52,8)	76 (38)	0,003	1,348 (1,106-1,643)	

	No	93 (47,2)	124 (62)		
	Años exfumador	2 (0-15)	0 (0-10)	0,001	
	Fumador pasivo				
	Si	12 (10)	26 (9,4)	0,840	
	No	108 (90)	252 (90,6)		
	IMC				
IMC alterado	141 (71,6)	69 (24,3)	<0,001	2,254 (1,775-2,863)	
IMC normal	56 (28,4)	132 (65,7)			
Índice cintura/cadera					
Elevado	133 (67,5)	66 (33,2)	<0,001	2,057 (1,645-2,573)	
Normal	64 (32,5)	133 (66,8)			
COMORBILIDADES	Insuficiencia renal				
	Si	6 (3,4)	4 (2,4)	0,589	
	No	173 (96,6)	164 (97,6)		
	Enfermedad cardiovascular				
	Si	20 (11,1)	5 (3)	0,003	1,610 (1,286-2,016)
	No	160 (88,9)	162 (97)		
	Enfermedad cerebrovascular			0,205	
Si	4 (2,2)	1 (0,6)			
No	176 (97,8)	166 (99,4)			
HTA					
Si	114 (58,8)	61 (31,3)	<0,001	1,743 (1,429-2,138)	
No	80 (41,2)	134 (68,7)			
DM II o Gluc. Alterada					
Si	71 (36)	38 (19)	<0,001	1,489 (1,232-1,800)	
No	126 (64)	162 (81)			
Síndrome metabólico			<0,001		
Si	37 (18)	9 (4,5)		1,765 (1,470-2,118)	
No	160 (81,2)	191 (95,5)			

RR: riesgo relativo, **IC95%:** intervalo de confianza al 95%, **IPA:** índice paquetes tabaco-año, **IMC:** índice de masa corporal, **HTA:** hipertensión arterial, **DM-II:** diabetes mellitus tipo II

En cuanto a las características propias de la enfermedad inflamatoria intestinal, sólo la **edad al diagnóstico de la EII** se asoció significativamente a la presencia de esteatosis ($p < 0,001$), teniendo una mediana de 39 años (30-49,75) el grupo con EHGNA y de 32 (23-43) el grupo sin EHGNA.

Tabla 6. Relación entre EHGNA y EII. Análisis univariante.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD	ESTEATOSIS		p valor
	SI	NO	
Tipo de enfermedad			
EC	97 (49,2)	97 (48,3)	0,867
CU	97 (49,2)	102 (50,7)	
CI	3 (1,5)	2 (1)	
Edad al diagnóstico	39 (30-49,75)	32 (23-43)	< 0,001
Años de evolución de la enfermedad	13 (5-23)	11 (5-18,5)	0,085
Índice de MAYO p o Harvey	0 (0-1)	0 (0-1)	0,584
Enfermedad perianal			
Si	31 (16,2)	38 (19,3)	0,431
No	160 (83,8)	159 (80,7)	
Manifestaciones extraintestinales			
Con manifestaciones	46 (23,4)	39 (19,4)	0,337
Sin manifestaciones	151 (76,6)	162 (80,6)	
Tratamiento			
Con algún tratamiento	166 (84,3)	178 (88,6)	0,211
Sin tratamiento	31 (15,7)	23 (11,4)	
Toma de metotrexato solo o combinado			
Si	8 (4,1)	6 (3)	0,560
No	189 (95,9)	195 (97)	
Toma de corticoides solos o en combinación			
Si	6 (3)	2 (1)	0,172
No	191 (97)	199 (99)	
Necesidad de inicio de tratamiento con anti TNF			
Si	69 (35)	76 (37,8)	0,564
No	128 (65)	125 (62,2)	
Corticodependencia			
Si	52 (27,2)	59 (29,6)	0,596
No	139 (72,8)	140 (70,4)	
Necesidad de corticoides en algún momento			
Si	144 (74,6)	147 (75,4)	0,860
No	49 (25,4)	48 (24,6)	
Necesidad de cirugía			
Si	54 (27,4)	40 (19,9)	0,078
No	143 (72,6)	161 (80,1)	

EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, CI: colitis inclasificada, **anti-TNF**: anti-factor de necrosis tumoral α

Las variables analíticas que se asociaron significativamente a la presencia de EHGNA, fueron unos mayores niveles de **glucosa** y **triglicéridos**, un colesterol **HDL** más reducido y niveles elevados de las **enzimas hepáticas** ALT, AST y GGT. También se encontró significación en los

valores de **bilirrubina** total aumentados ($p=0,004$), valores más altos de **FA** ($p=0,006$) y menores niveles de **plaquetas** ($p=0,001$).

Tabla 7. Variables analíticas y relación con el diagnóstico de esteatosis. Análisis univariante.

VARIABLES ANALÍTICAS	ESTEATOSIS		p valor
	SI	NO	
Glucosa (mg/dl)	101 (93-114)	91 (85-100,25)	<0,001
Cr (mg/dl)	0,88 (0,73-1,12)	0,84 (0,70-0,95)	0,243
Albúmina (mg/dl)	4,08 (3,81-4,28)	4,03 (3,74-4,28)	0,555
Triglicéridos (mg/dl)	128 (94-194,50)	90 (67-126,50)	<0,001
HDL (mg/dl)	51 (41-62)	57 (49,25-68)	<0,001
LDL (mg/dl)	102,88 (33,11)	110,50 (32,93)	0,082
Bilirrubina total (mg/dl)	0,55 (0,43-0,77)	0,48 (0,33-0,66)	0,004
ALT (U/l)	24 (20-30,75)	19 (16-23,75)	<0,001
AST (U/l)	25 (18,5-37,5)	16 (12-22)	<0,001
GGT (U/l)	28 (20-61,25)	18 (13-28)	<0,001
FA (U/l)	75 (60,5-91)	67 (55-84)	0,006
Calprotectina (μ /g)	75,07 (23-285)	103 (32-528)	0,062
Ratio neutrófilo/linfocito	1,82 (1,36-2,49)	1,71 (1,26-2,88)	0,657
Plaquetas (x1000)	237 (206-278)	256 (221-304)	0,001
INR	0,98 (0,94-1,03)	0,98 (0,94-1,04)	0,906
PCR (mg/dl)	2,41 (1,2-6,44)	2,19 (1-5,24))	0,339

Cr: creatinina, **HDL:** high density lipoprotein, **LDL:** low density lipoprotein, **ALT:** alanina aminotransferasa, **AST:** aspartato aminotransferasa, **GGT:** gamma glutamil transferasa, **FA:** fosfatasa alcalina, **INR:** índice internacional normalizado de estandarización del tiempo de protrombina (*international normalized ratio*), **PCR:** proteína C reactiva. Se muestra media y DE (desviación estándar) para variables cuantitativas con distribución normal, y mediana y RIC (rango intercuartílico) para el resto de variables.

8. DISCUSIÓN

La EHGNA es una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y especialmente en los países occidentales, donde se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más frecuente y en una de las principales indicaciones de trasplante hepático (28,48). Se estima una prevalencia del 25% a nivel mundial y en pacientes con EII se han descrito prevalencias mayores, de hasta un 40% (39), lo que ha llevado a muchos autores a investigar una posible relación y generar hipótesis sobre las causas. Los principales factores de riesgo de EHGNA en la población general son los trastornos metabólicos como la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (38). Estos factores están ampliamente extendidos en la actualidad y se espera que sigan aumentando en los próximos años. De hecho, la EHGNA es a menudo considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico (32), que se define por la presencia de al menos tres características de las siguientes: obesidad abdominal, aumento de triglicéridos, reducción de colesterol HDL, aumento de la presión arterial e hiperglucemia (49). En el caso de coexistencia con la EII, se ha postulado que aspectos

relacionados con la fisiopatogenia de la EII pudieran favorecer el desarrollo de esteatosis independientemente de los factores de riesgo metabólicos anteriormente mencionados. En este sentido, algunos estudios han identificado los tratamientos utilizados en la EII, la inflamación persistente, la edad en el momento del diagnóstico o los años de duración de la enfermedad como factores que pueden aumentar el riesgo de aparición de EHGNA (37,43,50). Otros estudios, en cambio, no han encontrado diferencias con los factores de riesgo en la población general (38).

La mayoría de los individuos con EHGNA no desarrollan enfermedad hepática grave, pero una pequeña proporción puede evolucionar a esteatohepatitis, fibrosis y, finalmente, cirrosis y hepatocarcinoma. Además, la EHGNA también aumenta por sí sola el riesgo de enfermedad cardiovascular que, sumado a la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular, se convierte en la principal causa de muerte en estos pacientes (26).

Es bien sabido que la obesidad y las tasas de diabetes están en constante aumento desde hace años debido a un estilo de vida cada vez más sedentario y, en general, al proceso de occidentalización de los diferentes países, incluyendo la adopción de una dieta alta en grasas y calorías (49). En España, la prevalencia de obesidad en la población adulta en 2016 era del 27% según datos de la OMS, presentando un notable aumento desde el año 2000 (51). En el mismo año, se estimó una prevalencia de diabetes del 6,66% en la población española (52). A nivel global, la frecuencia de EHGNA entre la población obesa oscila entre el 30% y el 37%, teniendo la obesidad abdominal una correlación especialmente fuerte. En cuanto a los pacientes diabéticos, más del 70% tienen EHGNA, ya que la resistencia a la insulina promueve la lipólisis del tejido adiposo y la liberación de ácidos grasos libres que pasan a depositarse en el hígado (29).

En el presente estudio, la frecuencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con EII fue del 30,9% y del 18,8% respectivamente. Estos porcentajes no son nada desdeñables y confirman la tendencia al cambio en el fenotipo de los pacientes con EII, antes caracterizados por desnutrición y bajo peso y actualmente con tasas de sobrepeso y obesidad similares a la población general (37). Esto se explicaría por la aparición de nuevas terapias y la posibilidad de un mejor control de la enfermedad intestinal. Respecto al resto de factores de riesgo de EHGNA, un 27,4% de los pacientes con EII presentaron DM-II o glucemia alterada y el síndrome metabólico estaba presente en un 11,6% de los participantes.

En cuanto a la prevalencia de EHGNA en los pacientes con EII de nuestro estudio, un 35,7% presentaban esteatosis según criterios ecográficos y un 44,2% según CAP. 16 pacientes (4%) mostraban fibrosis en el estudio de elastografía transitoria (Fibroscan®). Estas cifras son más elevadas que las de un estudio americano que utilizó como métodos de diagnóstico además de la

ecografía, la tomografía computarizada y la RM. Sus resultados mostraron una prevalencia de EHGNA del 13,3% en una muestra de 421 pacientes con EII (37). Sin embargo, nuestros resultados son similares a los del estudio realizado por *Bargiggia et al.* en el cual se determinó una prevalencia de esteatosis del 39,5% diagnosticada con ecografía en pacientes con EC, y del 35,5% en CU (53). En un estudio alemán publicado en 2020, las prevalencias de EHGNA por ecografía en la parte transversal del estudio fueron todavía más altas, siendo del 48% en EC y del 44% en CU (39). Esta variabilidad en las tasas de prevalencia de EHGNA en pacientes con EII es un patrón común. Algunos estudios señalan el uso de diferentes criterios diagnósticos o instrumentos para detectar esteatosis y fibrosis como causa de dicha variabilidad. En otros casos, factores ambientales como los distintos hábitos dietéticos de las poblaciones bajo estudio o la susceptibilidad genética propia de determinadas etnias han sido resaltados (39).

En nuestro estudio proponíamos la implicación de factores relacionados con la EII en el desarrollo de EHGNA, además de la influencia de las alteraciones metabólicas ya conocidas. Sin embargo, el único factor en relación con la EII asociado de forma significativa a la aparición de EHGNA fue la edad en el momento del diagnóstico de la EII (39 años en pacientes con esteatosis vs. 32 años en pacientes sin esteatosis, $p < 0,001$). Ni los tratamientos utilizados para el control de la enfermedad, ni los años de evolución de ésta, ni una mayor gravedad de su curso demostraron estar relacionados con un mayor riesgo de EHGNA. La hipótesis inicial se fundamenta en resultados de publicaciones como la de *Sartini et al.* que comparó dos grupos de pacientes con diagnóstico de EHGNA, unos con EII y otros sin EII. Los pacientes con EHGNA y EII eran de media más jóvenes (51,2 años vs. 54,9 años en los pacientes sin EII), tenían IMC más bajo ($28,6 \pm 4,8 \text{ kg / m}^2$ frente a $30,2 \pm 5,4 \text{ kg / m}^2$ $p < 0,001$) y una menor prevalencia de síndrome metabólico (23,1% vs. 56,6%, $p < 0,001$). Se describió un fenotipo de pacientes con EII grave que, con menos factores de riesgo metabólico, presentaban con más frecuencia esteatosis de mayor grado en la ecografía. En contraposición, los pacientes con un curso más leve de la EII, a pesar de tener uno o más factores de riesgo metabólico, presentaban esteatosis de menor grado en la ecografía. Esto llevó a la conclusión de que una mayor gravedad de la EII favorecía en mayor medida la acumulación de grasa en el hígado (40). En el estudio de *Peter Hoffman* y sus colegas también se identificaron aspectos relacionados con la gravedad de la EII como factores de riesgo de la EHGNA. Si bien es cierto que un mayor IMC, la hipertensión, la dislipemia y una edad más avanzada aumentaban el riesgo de esteatosis; también lo hacían la mayor actividad endoscópica de la enfermedad, antecedentes de resección intestinal y el uso de azatioprina (39). Cabe destacar que en nuestro estudio, un 28,4% de los pacientes con EII desarrollaron EHGNA con un IMC normal, siendo un porcentaje superior al de personas sin EII con las mismas características (54). Esto sugiere una implicación de la EII como predictor de

riesgo independiente en la EHGNA, aunque no se tiene en cuenta la presencia de factores de riesgo metabólicos distintos a la obesidad.

Por otra parte, los resultados de nuestro estudio corroboran el importante papel de los factores metabólicos en la patogenia de la EHGNA en los pacientes con EII. Se encontró que tener un IMC alterado aumentaba más de 2 veces el riesgo de EHGNA (RR: 2,254, IC 95% 1,775-2,863), estando presente esta característica en un 71,6% de los pacientes con esteatosis frente a un 24,3% en los pacientes sin esteatosis. El índice cintura-cadera se encontraba a su vez elevado en el 67,5% de los pacientes con EII y EHGNA frente al 33,2% en los pacientes sin EHGNA. También se identificaron con mayor frecuencia en la cohorte de pacientes con esteatosis la hipertensión (58,8% vs. 31,3%), la glucemia alterada (36% vs. 19%) y el síndrome metabólico (18% vs. 4,5%). En concordancia con estos resultados, *Magri et al.* concluyen que los factores de riesgo de EHGNA en la población con EII no difieren de los de la población general. En su estudio compararon grupos de pacientes con EII con y sin EHGNA asociada y no se encontraron diferencias significativas en términos de gravedad de la EII, duración de la enfermedad, ubicación/extensión, uso de medicamentos relacionados con la EII y cirugía. La prevalencia de EHGNA en este estudio fue del 40,4% mediante ecografía y la de fibrosis fue de un 16,6% mediante elastografía transitoria (TE). La EHGNA se asoció a la presencia de síndrome metabólico (OR: 4,13, IC 95% 1,85-9,24, $p=0,001$); a la obesidad definida por el IMC (OR: 9,21, IC 95% 3,06-27,70, $p=0,0002$), circunferencia de cintura o grasa visceral; a la edad avanzada (OR: 1,04, IC 95% 1,01-1,07, $p=0,006$); al sexo masculino (OR: 4,25, IC 95% 1,95-9,26, $p < 0,0001$); y al consumo elevado de lípidos. El único factor asociado significativamente con la fibrosis fue el síndrome metabólico (OR 3,40; IC 95% 1,26-9,20; $p= 0,01$). Se encontró una tendencia de los pacientes con EII a seguir una dieta más bien occidental, con una ingesta reducida de carbohidratos complejos, frutas y verduras, y una ingesta elevada de lípidos y proteínas. Se buscó una posible explicación en la asociación creada por los pacientes con EII entre la ingesta de fibra y carbohidratos complejos y los síntomas como distensión abdominal y diarrea, que llevaría a limitar su consumo. El descuido de la dieta era más común en pacientes en remisión clínica y, cuanto mayor era la duración de esta remisión, mayor era el riesgo de presentar EHGNA. Los autores también postulan que la asociación de la EHGNA con la edad más avanzada podría deberse al aumento progresivo de los factores de riesgo metabólico con el envejecimiento (38).

Palumbo et al. realizaron otro estudio con 384 pacientes con EII, esta vez sin grupo control, en el que la prevalencia de EHGNA fue del 32,8% según CAP y la de fibrosis hepática medida por TE fue del 12,2%. En este caso, los predictores independientes de EHGNA fueron la edad avanzada (OR 1,45; IC 95% 1,15-1,82), un IMC más alto (OR 1,31; IC 95% 1,20-1,42) y triglicéridos en sangre elevados (OR 1,45; IC 95% 1,01-2,09) (55). En nuestro estudio también

se encontró relación entre la EHGNA y los niveles de triglicéridos en sangre, ya que estos eran significativamente superiores en el grupo con esteatosis ($p < 0,001$). Se encontraban elevadas a su vez las cifras de glucemia, mientras que los niveles de colesterol HDL estaban más reducidos en los pacientes con esteatosis ($p < 0,001$). Estas alteraciones analíticas, componentes del síndrome metabólico junto a otras, se reflejan con pruebas no invasivas y de bajo coste que son fáciles de implementar a la hora de realizar el seguimiento de los pacientes con EII y prevenir el desarrollo de EHGNA. Otros datos significativos fueron unas enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, FA) con niveles ligeramente elevados en pacientes con EHGNA y la bilirrubina total con una mediana algo superior ($p = 0,004$). Por otra parte, las plaquetas estaban algo disminuidas en los pacientes con esteatosis (237.000 vs. 256.000, $p = 0,001$).

A la hora de interpretar los resultados de nuestro estudio hay que tener en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, nuestro estudio carece de un grupo control de pacientes sin EII con el que poder hacer una comparación de resultados. Sin embargo, nuestros resultados forman parte de un análisis preliminar en el seno de un estudio con mayor tamaño muestral y con grupo control de pacientes sin EII en el que se espera seguir ampliando la información ya existente. Por otra parte, la falta de diagnóstico histológico para confirmar la presencia de esteatosis y fibrosis en los pacientes evaluados puede suponer otra limitación, pero es importante tener en cuenta que la ecografía ha sido validada como herramienta útil en el diagnóstico de esteatosis moderada y grave. Además, algunas guías como la Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomiendan esta prueba como primera línea para el cribado de EHGNA.

Para finalizar, nuestros resultados confirman la importancia de realizar pruebas de detección de EHGNA en pacientes con EII con el fin de prevenir la aparición de enfermedad hepática crónica implantando las medidas necesarias, como por ejemplo correcciones en el estilo de vida.

9. CONCLUSIONES

1. En la población con EII estudiada, la prevalencia de EHGNA fue elevada (35,7% según ecografía y 44,2% según CAP), sugiriendo una prevalencia similar o incluso superior a la de la población general.
2. La prevalencia de fibrosis fue del 4% medida por elastografía transitoria (Fibroscan®), sugiriendo cifras superiores a las observadas en la población general.
3. En los pacientes con EII, la edad avanzada, el IMC alto, el índice cintura/cadera elevado, la HTA, la DM-II, el síndrome metabólico, la hipertrigliceridemia y los niveles elevados de glucosa plasmática se relacionaron significativamente con el riesgo de EHGNA.

4. Una proporción importante de pacientes con EII (28,4%) desarrollaron EHGNA a pesar de tener un IMC normal, por lo que la ausencia de sobrepeso u obesidad no debe excluir la necesidad de cribado de EHGNA en estos pacientes.
5. En nuestro estudio ningún factor relacionado con la EII, salvo la edad al diagnóstico de la EII, se comportó como factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreras Valentí P, Rozman C. Ferreras-Rozman. Medicina Interna. 18ª edic. Elsevier, editor. 2016.
2. Kasper DL. Harrison: Principios de medicina interna. 19ª edic. Hill M, editor. 2016.
3. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019.
4. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease : Pathology , Treatments , Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. 2020;1–39.
5. GETECCU, Hinojosa del Val JE, Nos Mateu P. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 6ª edic. Ergon, editor. 2014.
6. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21–46.
7. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(8):497–511.
8. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–65.
9. Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578(7796):527–39.
10. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(13):1610–4.
11. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(9):1–13.
12. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1087–106.
13. Smith MA, Mohammad RA. Vedolizumab : An $\alpha 4 \beta 7$ Integrin Inhibitor for inflammatory bowel diseases. *Ann Pharmacother*. 2014; Dec;48(12):1629-35.

14. Feagan B, Sandborn W, Gasink C. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;1946–60.
15. Katsanos KH, Papadakis KA. Inflammatory Bowel Disease : Updates on Molecular Targets for Biologics. *Gut Liver.* 2017;11(4):455–63.
16. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Publ Gr.* 2013;10(10):585–95.
17. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;66–73.
18. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92.
19. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(9):1655–67.
20. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2019):1051–62.
21. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(1):4–22.
22. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–70.
23. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(7):769–84.
24. Sandborn W, Su C, Sands BE, D'Haens GR. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;1723–36.
25. Sands BE, Sandborn W, Panaccione R, D. OC. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;
26. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med.* 2018;18(3):245–50.
27. Aller R, Fernández- Rodríguez C, Lo Iacono O, Abad J, Carrión JA, García-monzón C, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):328–49.
28. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4).
29. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical

- epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8263–76.
30. Perakakis N, Stefanakis K, Mantzoros CS. The role of omics in the pathophysiology , diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* [Internet]. 2020;111:154320. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154320>
 31. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361–73.
 32. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9330–7.
 33. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Elsiesy HA, Al-Hamoudi WK, Qutub AN, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi Med J.* 2019;40(6):531–40.
 34. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, et al. Non-invasive diagnosis: Non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):1–19.
 35. Moctezuma-Velázquez C. Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018;83(2):125–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.10.003>
 36. Ganguli S, DeLeeuw P, Satapathy SK. A Review Of Current And Upcoming Treatment Modalities In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Hepatic Med Evid Res.* 2019;Volume 11:159–78.
 37. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):998–1003.
 38. Magri S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5676–86.
 39. Hoffmann P, Jung V, Gauss A, Behnisch R. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and longitudinal analysis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(46):7367–81.
 40. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease article. *Cell Death Dis.* 2018;9(2).
 41. Adams LC, Lübbe F, Bressemer K, Wagner M, Hamm B, Makowski MR. Non-alcoholic fatty liver disease in underweight patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *PLoS One.* 2018;13(11):1–21.
 42. Spagnuolo R, Montalcini T, De Bonis D, Ferro Y, Cosco C, Mazza E, et al. Weight gain and liver steatosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Nutrients.* 2019;11(2).

43. Likhitsup A, Dundulis J, Ansari S, Patibandla S, Hutton C, Kennedy K, et al. 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.
44. Chao CY, Battat R, Al Khoury A, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7727–34.
45. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7327–40.
46. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease : A Review. 2018;11(2):83–94.
47. Lee SD, Shivashankar R, Quirk D, Zhang H, Telliez JB, Andrews J, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Current and Investigational Inflammatory Bowel Disease Treatments. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(3):195–206.
48. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(4):639–52.
49. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;9:1–8.
50. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, Mccullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(8):e279–85.
51. Pelegrina-Cortés B, Ramos Carrasco A. Obesity, has anything changed? *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2020;37(1):1–3.
52. Luis E, Torre M, Ares J, Conde S, Rojo G, Alvarez D, et al. Endocrinología , Diabetes y Nutrición Prevalencia de diabetes mellitus en 2016 en España según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP). 2021;68:109–15.
53. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic Prevalence of Liver Steatosis and Biliary Tract Stones in Patients with Inflammatory Bowel Disease : Study of 511 Subjects at a Single Center. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(5):417–20.
54. Yuxin A, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(3):975–81.
55. Palumbo CS, Restellini S, Chao C, Aruljothy A, Lemieux C, Afif W, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases : A Cohort Study Using Transient Elastography Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 1;25(1):124-133.

11. ANEXO 1

Criterios de Lennard-Jones

Tabla III. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la enfermedad de Crohn.	
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal recurrente • Diarrea • Pérdida de peso • Masa abdominal • Fiebre/febrícula • Enfermedad perianal • Fístulas • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes • Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne. • En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis
Criterios anatomopatológicos (se considera enfermedad de Crohn definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios; se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal) • Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Tabla II. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la CU.	
Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragias • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

ANEXO 2

Índice de MAYO p para CU

Tabla IX. Índice de Mayo.		
Variable		Score
Frecuencia defecatoria	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	> de 4 deposiciones más de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	3
Valoración médica	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

CU: colitis ulcerosa

Índice de Harvey-Bradshaw para EC

Tabla XIII. Índice de Harvey Bradshaw.	
Variables	Puntos
1. Estado general	0 Muy bueno 1 Regular 2 Malo 3 Muy malo 4 Malísimo
2. Dolor abdominal	0 No 1 Ligero 2 Moderado 3 Intenso
3. Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)	
4. Masa abdominal	0 No 1 Dudosa 2 Definida 3 Definida y dolorosa
5. Complicaciones	1 Artralgia 1 Uveítis 1 Eritema nodoso 1 Aftas 1 Pioderma gangrenoso 1 Fístula anal 1 Otras fistulas 1 Abscesos

Puntuación: < 6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave.

EC: Enfermedad de Crohn