



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

**Título del trabajo:** Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad grasa hepática 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**

Rubén Carramiñana Nuño

**Director/es**

Fernando Gomollón García  
Carla J. Gargallo Puyuelo (codirectora)  
Sandra García Mateo (codirectora)

Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza  
2019-2020

1. GLOSARIO .....	3
2. RESUMEN.....	4
3. ABSTRACT.....	5
4. INTRODUCCIÓN .....	6
4.1 OBESIDAD, SOBREPESO Y SÍNDROME METABÓLICO .....	6
4.2 ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA. ....	7
Diagnóstico de EHGNA.....	9
4.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	12
Diagnóstico y tratamiento de la EII .....	16
4.4 ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	18
5. HIPÓTESIS.....	20
6. OBJETIVOS .....	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
7.1 TIPO DE ESTUDIO Y RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.....	20
7.2 VARIABLES RECOGIDAS y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. ....	21
7.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
7.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	23
8. RESULTADOS.....	23
8.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO. .....	23
8.2 PREVALENCIA DE EHGNA Y FIBROSIS ASOCIADA A EHGNA.....	26
8.3 FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE EHGNA EN PACIENTES CON EII .....	28
8.3.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	28
8.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	31
9. DISCUSIÓN .....	32
10. CONCLUSIONES .....	37
11. BIBLIOGRAFÍA .....	38
12. ANEXOS .....	44

# 1. GLOSARIO

**AINES:** Antiinflamatorios No Esteroideos

**ALT:** alanina aminotransferasa

**antiHBc:** anticuerpo frente al antígeno core del Virus de la Hepatitis B

**antiVHC:** Anticuerpos del Virus de la Hepatitis C

**AST:** aspartato aminotransferasa

**AUROC:** Area Under the Receiver Operating Characteristics. Área bajo la curva ROC

**DE:** Desviación estándar

**FA:** Fosfatasa alcalina

**FR:** Factores de riesgo

**GGT:** gamma glutamil transpeptidasa

**HBA1c:** hemoglobina glicosilada

**HBsAg:** Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B

**HDL:** High Density Lipoprotein. Lipoproteína de alta densidad

**HLA-II:** Human Leucocitary Antigen type II. Antígeno leucocitario humano tipo II o Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH-II)

**HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance. Índice de resistencia a la insulina

**IBPs:** Inhibidores de la Bomba de Protones **IFN- $\gamma$ :** Interferón gamma

**INR:** índice internacional normalizado de estandarización del tiempo de protrombina (international normalized ratio)

**IPA:** índice de paquetes de tabaco al año

**LDL:** Low Density Lipoprotein. Lipoproteína de baja densidad

**NCEP ATP III:** National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TC:** Tomografía computarizada

**TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral alfa

**TNF- $\beta$ :** Factor de Necrosis Tumoral beta

**VDLD:** Very Low Density Lipoprotein. Lipoproteína de muy baja densidad

**VPN:** Valor Predictivo Negativo

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La patogénesis de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no son del todo bien conocidas. La EHGNA podría tener su origen en la resistencia insulínica y en las alteraciones metabólicas ligadas al depósito de grasa hepática, junto con una asociación con el síndrome metabólico y la obesidad. A ello, se suma la reciente irrupción de la microbiota intestinal como otra posible causa (teoría “*multi-hit*”). El origen de la EII más aceptado es el de una activación del sistema inmune en relación con la disbiosis de la microbiota intestinal unida a desencadenantes ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Diferentes estudios han propuesto una relación entre EHGNA y EII, planteando la existencia de dos fenotipos de EHGNA en pacientes con EII: un fenotipo asociado a factores de riesgo metabólico y un fenotipo asociado a factores inflamatorios de la EII (inmunomediado).

**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 pacientes consecutivos con EII atendidos en Hospital Clínico de Zaragoza a lo largo de febrero de 2020. Para el diagnóstico de EHGNA y fibrosis se realizó: ecografía, elastografía de transición con CAP e índices serológicos.

**Resultados:** Se incluyeron 144 pacientes. La prevalencia de EHGNA y de fibrosis asociada fue de 39,3% y 2,2%, respectivamente. Se identificaron como factores de riesgo metabólico de EHGNA en pacientes con EII: DM-II (OR=12,32), hipercolesterolemia (OR=3,31), hipertrigliceridemia (OR=5,14), IMC elevado (OR=1,44, por cada punto de IMC) y síndrome metabólico (OR=8,43). La dieta mediterránea se halló como posible factor protector (OR=0,437). En lo referente al fenotipo inmunomediado, solo la edad al diagnóstico de la EII se asoció al desarrollo de EHGNA (OR=1,03).

**Conclusiones:** 1) La prevalencia de EHGNA en pacientes con EII es elevada, siendo la prevalencia de fibrosis similar a la descrita en población general. 2) Se confirma la asociación de factores de riesgo metabólico en el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII, 3) La dieta mediterránea parece tener un papel protector en el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII.

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

### 3. ABSTRACT

**Background:** The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and inflammatory bowel disease (IBD) are not entirely well known. NAFLD is suggested to be originated from insulin resistance and metabolic disorders associated with liver fat deposit, along an association with metabolic syndrome and obesity. To this, the emerging irruption of the intestinal microbiota is added as a possible cause (“multi-hit” theory). The most widely accepted origin of IBD is the one that deals with the activation of the immune system in relation to dysbiosis of the intestinal microbiota, linked to environmental triggers in genetically predisposed individuals. Many different studies have proposed a relationship between NAFLD and IBD, suggesting the existence of two phenotypes of NAFLD in IBD patients: a phenotype associated with metabolic risk factors and a phenotype associated with the chronic and inflammatory characteristics of IBD (immunomediated).

**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 consecutive IBD patients treated at the Clinical Hospital of Zaragoza throughout February 2020. For the diagnosis of NAFLD and fibrosis, an ultrasound, transition elastography with CAP and serological scores were performed.

**Results:** 144 patients were included. The prevalence of NAFLD and associated fibrosis was 39,3% and 2,2%, respectively. Were identified as metabolic risk factors for NAFLD in IBD patients: DM-II (OR = 12,32), hypercholesterolemia (OR = 3,31), hypertriglyceridemia (OR = 5,14), high BMI (OR = 1,44, for each BMI point) and metabolic syndrome (OR = 8,43). The Mediterranean diet was found as a possible protective factor (OR = 0,437). Regarding the immunomediated phenotype, only the age at diagnosis of IBD was associated with the NAFLD development (OR = 1,03).

**Conclusion:** 1) The NAFLD prevalence is high, and the prevalence of fibrosis is similar to that described in the general population. 2) The association of metabolic risk factors in the NAFLD development in IBD patients is confirmed. 3) The Mediterranean diet seems to have a protective role in the NAFLD development in IBD patients.

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

## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 OBESIDAD, SOBREPESO Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad (y el sobrepeso) se ha ido convirtiendo poco a poco en la llamada epidemia del siglo XXI, triplicándose su prevalencia en las últimas 4 décadas, afectando en nuestro país a un 27% de la población adulta y esperándose que en los próximos 10 años afecte a más de 27 millones de adultos en España (1-3). Análogamente a lo que se estima en la población española, estudios americanos respaldan los resultados y hace prever que, en 2030, 1 de cada 2 adultos estadounidenses tendrán obesidad (4). Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS; *WHO*) para definir sobrepeso (índice de masa corporal o  $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$ ) en adultos están bien estandarizados (5).

El sobrepeso y la obesidad forman parte de los principales determinantes del **síndrome metabólico**, definido como la presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo: elevación de la circunferencia abdominal, elevación de triglicéridos, niveles bajos de HDL-colesterol, hipertensión arterial (HTA) y elevación de la glucosa en ayunas (recogidos en la Tabla 1) (6).

La prevalencia global de síndrome metabólico difiere dependiendo de factores geográficos y sociodemográficos (y de los criterios diagnósticos que se empleen): por ejemplo encontramos que en EEUU, la encuesta “National Health and Nutrition Examination Survey” proporcionó cifras de síndrome metabólico hasta en el 35% de la población adulta, incrementándose hasta el 50% en la población mayor de 60 años (7); La prevalencia Europea se estimó en un 41% en hombres y un 38% en mujeres (basándose en los criterios NCEP ATP III) (8,9), y una revisión, con estos mismos criterios, de la población del Medio Este reveló datos del 20,7-37,2% en hombres y del 32,1-42,7% en mujeres (10,11) (Los diferentes criterios diagnósticos del síndrome metabólico vienen definidos en la Tabla 2).

#### Patogénesis y factores de riesgo del síndrome metabólico

La etiología del síndrome metabólico no está clara, pues los conocimientos actuales indican una interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales. Dentro de los factores ambientales, el papel de los hábitos dietéticos juega un rol importante de cara tanto a la prevención como al tratamiento de esta patología (12).

Si nos centramos en la patogenia del síndrome metabólico encontramos que su desarrollo no ha sido comprendido todavía completamente, aunque la hipótesis más ampliamente aceptada es la que ofrece un papel esencial a la resistencia insulínica (para la cual existe un cierto grado de predisposición genética) y al exceso de grasa abdominal, condición que acaba incrementando de forma significativa el riesgo de diabetes mellitus tipo II (DM-II) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esto se debe a que el exceso de grasa visceral abdominal conduce no solo a un incremento de la resistencia a la insulina, sino a una mayor liberación de ácidos grasos libres no esterificados, procedentes del propio tejido adiposo. Estos lípidos se acumulan en diversos lugares, como hígado y músculo, lo que provoca mayor predisposición a dislipidemia y mayor resistencia insulínica (RI). En el músculo esquelético, los ácidos grasos libres pueden inhibir la captación de glucosa insulino-dependiente, triglicéridos y apolipoproteína-B (rica en triglicéridos y VLDL), que quedan libres en plasma y son aterogénicas (6,11).

De forma paralela a lo anterior, la OMS considera como criterio necesario para definir el síndrome metabólico la presencia de resistencia a la insulina; sin ella, aunque el resto de los criterios se

encuentren presentes, no se puede catalogar a un paciente como afecto de síndrome metabólico, aunque hoy en día esta clasificación no se emplee y, por tanto, el papel de la insulina quede un poco relegado, pues la clasificación más empleada actualmente es la NCEP ATP III, que no incluye a la insulina en sus criterios (9).

Hoy en día se entiende, centrándonos en su **patogenia**, al síndrome metabólico como un estado proinflamatorio, protrombótico y oxidativo: el tejido adiposo se considera un órgano activo biológicamente a nivel paracrino y endocrino. La hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos en respuesta a un exceso nutricional de grasa provoca que el lecho vascular sea insuficiente, generando un estado de hipoxia que, de seguir aumentando, deriva en necrosis con infiltración de macrófagos productores de adipocitoquinas, entre las que se encuentran la interleuquina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) y el inhibidor del activador del plasminogeno-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*; PAI-1).

Asimismo, se ha visto que la expresión de la citoquina antiinflamatoria adiponectina está disminuida en el síndrome metabólico. La adiponectina se secreta en los adipocitos y tiene funciones de sensibilización a la insulina, antiaterogénicas y vasodilatadoras. Los niveles de adiponectina están inversamente relacionados con los de la glucosa en ayunas, de insulina, el perímetro de circunferencia abdominal y porcentaje de grasa visceral. La adiponectina tiene función antioxidante e inhibitoria de las vías moleculares proaterogénicas, que a la larga acaban provocando daño celular. Este daño celular, a nivel endotelial, sumado a los niveles elevados de ácidos grasos, conduce a la larga a la génesis de aterosclerosis (6,11).

## 4.2 ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA.

### Definición y epidemiología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una entidad que comprende un amplio espectro de manifestaciones a nivel hepático, que van desde esteatosis (entendida como el acúmulo de grasa  $\geq 5\%$  en los hepatocitos) a inflamación, necrosis y fibrosis del hígado, que conducen a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y que, a su vez, puede evolucionar en algunos casos a cirrosis e incluso a hepatocarcinoma. Para su diagnóstico es necesario excluir otras causas de hepatopatía como: la ausencia de abuso de alcohol, hepatitis crónicas virales, hepatitis autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson o fármacos que induzcan esteatosis como amiodarona o tamoxifeno. En el presente, es la **enfermedad hepática más prevalente a nivel mundial** afectando a un cuarto de la población mundial, y su aumento ocurre en paralelo al aumento de obesidad y síndrome metabólico en la población mundial (13-18).

Los datos recientes más completos de prevalencia global proceden de un meta-análisis de *Younossi et al.* El resultado fue de una prevalencia global de EHGNA del 25,24% (IC 95% 22,10-28,65). Dentro de este grupo de pacientes con EHGNA, la prevalencia estimada de EHNA fue del 59,1% (IC 95% 47,55-69,73), mientras que los valores aislados de prevalencia de EHNA fueron del 2-5%, y de esteatohepatitis con fibrosis avanzada del 0,3-1% (19,20). Aunque los datos de prevalencia varían dependiendo de la modalidad diagnóstica empleada para detectar EHGNA, varios estudios estimaron también la prevalencia en aproximadamente un cuarto de la población europea. Centrándonos en los datos epidemiológicos de España, se arrojan valores con ratios acordes a la media europea, con una prevalencia del 25,8% de la población adulta. El grado de fibrosis significativa se estimó en el 2,8% de la población general (13,21).

## **Del síndrome metabólico a la EHGNA.**

El aumento de los niveles de radicales libres, daño celular y aumento de ácidos grasos libres presente en el síndrome metabólico lleva a una situación de estrés oxidativo y disfunción endotelial, presente también en la EHGNA (14).

Existen diferentes hipótesis sobre cómo el síndrome metabólico y EHGNA se relacionan, como la que propone que el desarrollo de EHGNA se basa en dos sucesos clave (*double-hit*): el primero, que la acumulación de triglicéridos conduce a esteatosis hepática; el segundo, que la producción de radicales libres y mediadores inflamatorios llevan a que esta esteatosis se transforme en esteatohepatitis no alcohólica, encontrándose aquí el primer nexo con el síndrome metabólico. Teorías más actuales (*multi-hit*) proponen que hay más sucesos clave que acontecen de forma simultánea en el tejido adiposo y el intestino promoviendo la inflamación hepática, y sugieren que tanto la inflamación celular (por daño hepático) como la resistencia insulínica actuarían al mismo tiempo. De una forma más concreta, es conocido que la EHGNA se asocia a obesidad central, resistencia insulínica, dislipidemia e inflamación, todas ellas presentes en el síndrome metabólico (18).

Se estima que el 85% de pacientes que desarrollan EHGNA presentan, al menos, un factor de riesgo de síndrome metabólico (15). Observamos entonces que la EHGNA es una patología que ha ido en aumento de forma paralela al aumento de la prevalencia de obesidad y del resto de componentes del síndrome metabólico (es decir, está íntimamente ligada a la obesidad y a la resistencia insulínica). **Se estima que termine por convertirse en la principal indicación de trasplante hepático en la siguiente década** (16,17).

## **Patogénesis y factores de riesgo asociados a la EHGNA.**

La patogénesis de la EHGNA es multifactorial. El acúmulo de lípidos intrahepáticos en la EHGNA procede de alteraciones en el metabolismo lipídico, derivadas de un aumento de la lipólisis a nivel general, un aumento en los niveles de ácidos grasos libres y síntesis de VLDL, junto con una reducción de la oxidación de ácidos grasos libres. Estas alteraciones del metabolismo lipídico están conectadas con la inducción de inflamación y estrés oxidativo junto con una producción anómala de adipocinas (como la leptina y adiponectina) que alteran las vías de señalización metabólicas. A ello se le añade el emergente, y de reciente conocimiento, mecanismo fisiopatológico de la microbiota intestinal, que puede afectar a las vías de señalización, aumentando la respuesta inflamatoria e inmune, así como a las del metabolismo lipídico. La esteatosis hepática se ha asociado a su vez con una inhibición de la señalización de la insulina, un descenso en la síntesis de glucógeno y un aumento de la gluconeogénesis, todo ello derivando en un incorrecto metabolismo de la glucosa, por lo que se ha asociado a la DM-II (21). Estudios realizados por el grupo de investigación de *G. Gore et al.* describieron que los ácidos grasos saturados podían inducir apoptosis, y que, en pacientes con EHGNA, estos se encontraban claramente aumentados, añadiéndose al daño hepático de la propia hepatitis, que ya ve incrementada su apoptosis y lesión hepática de por sí (18). Por todo ello, es destacable el hecho de que en la EHGNA hay un porcentaje de casos en los que el hepatocarcinoma aparece sin existir cirrosis hepática muy superior al resto de etiologías capaces de provocarlo (hasta en el 50% de los casos, especialmente en pacientes con síndrome metabólico concomitante) (22).

La EHGNA aparece cuando los mecanismos adaptativos del hígado se sobrepasan por el exceso de triglicéridos y ácidos grasos libres, provocando los efectos previamente mencionados: lipotoxicidad, inflamación, producción de radicales libres de oxígeno y citoquinas

proinflamatorias, que terminan provocando la apoptosis hepatocitaria. Las células estrelladas del hígado, en un intento de regeneración, acabarían por reemplazar estos hepatocitos por tejido cicatricial compuesto de colágeno tipo I, apareciendo entonces la fibrosis (23).

En cuanto a lo que a base genética se refiere, se han descrito numerosos polimorfismos de nucleótido simple (*SNP*), como el descrito por *Romeo et al.* en el gen *PNPLA3* (rs738409 C>G *SNP*), fuertemente relacionado con el contenido graso en el hígado y considerado, actualmente, como el mayor factor de susceptibilidad para el desarrollo de EHGNA, EHNA, fibrosis y carcinoma hepatocelular, a pesar de que existen otra serie de variantes genéticas que también contribuyen al daño hepático, como el *TM6SF2* y el polimorfismo rs58542926, implicados en la secreción de VLDL y la aparición de esteatosis, inflamación y fibrosis, respectivamente (24-26).

Esta constante relación entre EHGNA y síndrome metabólico y resistencia a la insulina nos lleva a encontrar prevalencias paralelas entre estas patologías:

- Individuos con sobrepeso y obesidad presentan prevalencias del 58% y 90% respectivamente de EHGNA, aunque también es de destacar que, en individuos con normopeso, la prevalencia de EHGNA ronda el 7% (aumentando su frecuencia en mujeres, a edades más tempranas y con enzimas hepáticas en valores normales) (20).
- Si hablamos de prevalencias en pacientes con resistencia insulínica (o pacientes con DM-II), la prevalencia general es del 55,5%, valores de prevalencia de EHNA del 37,3% y de fibrosis hepática del 17% (en la Imagen 1 se encuentran los valores de la prevalencia general de cada continente). En este caso, la esteatosis hepática se relaciona de forma independiente al índice de masa corporal, encontrando que las personas en situación de prediabetes tienen una prevalencia aumentada de EHGNA, lo que refuerza la teoría de que la resistencia insulínica es el eje conector entre estas patologías (27).

## Diagnóstico de EHGNA

Dada la elevada prevalencia de EHGNA y la elevada gravedad de las patologías derivadas de su progresión es fundamental realizar un correcto diagnóstico de estos pacientes y, sobre todo, de aquellos con elevado riesgo de desarrollar EHNA y fibrosis, con el fin de optimizar su manejo y tratamiento (28).

La biopsia hepática es considerada como el gold standard para el diagnóstico de EHGNA y el resto de sus manifestaciones, siendo la única técnica que permite diferenciar de forma fiable la esteatosis hepática de una EHNA, además de descartar otras enfermedades hepáticas concomitantes o causantes del cuadro. El problema fundamental reside en que, por su naturaleza invasiva, coste elevado, variabilidad interobservador y errores en la toma de la muestra, resulte poco apta como medio de cribado y método diagnóstico de primera línea (29).

En esta entidad encontramos que métodos diagnósticos como la ecografía son menos efectivos en pacientes obesos o alteraciones grasas inferiores al 20-30%; o como la tomografía computarizada, que es capaz de medir de forma objetiva la cantidad de grasa visceral, pero con un elevado coste en cuanto a radiación. Es por ello por lo que para esta entidad hay una búsqueda constante de nuevos marcadores que permitan facilitar el diagnóstico superando estas limitaciones que tienen las pruebas de imagen.

## Índices clínico-biológicos.

Para facilitar el diagnóstico y minimizar costes, se han desarrollado una serie de métodos y parámetros no invasivos que permitan evaluar la EHGNA, junto con una serie de biomarcadores que han demostrado ser útiles para prever el desarrollo de EHNA, empleando parámetros basados en criterios clínicos (edad, género, presencia de diabetes e IMC), bioquímicos (aminotransferasas, bilirrubina y ferritina), metabólicos (hemoglobina glicosilada [HbA1c], insulina y HOMA-IR) y lipídicos (triglicéridos y colesterol), centrados en los mecanismos patogénicos de la EHGNA implicados en la progresión, inflamación, estrés oxidativo, apoptosis y metabolismo glucolipídico (28).

Existen 5 índices principales para el diagnóstico de *esteatosis*: SteatoTest, Fatty Liver Index (FLI), NAFLD Liver Fat Score, Lipid Accumulation Product (LAP) y Hepatic Steatosis Index (HSI), basados en parámetros como el IMC, colesterol total, perímetro abdominal, nivel de triglicéridos o transaminasas y con AUROC >0,8 (30).

Para el diagnóstico de *esteatohepatitis* se ha tratado de buscar marcadores como la citoqueratina 18 (CK-18), cuyo interés de cara al diagnóstico de esta enfermedad ha ido en aumento en los últimos años. Se han desarrollado, además, varios índices, como el HAIR (el primero en desarrollarse, basado en HTA, niveles de ALT y resistencia a la insulina), NASH *test* (basado en trece parámetros), NICE *model* (que incluye valores de CK18, ALT y presencia/ausencia de síndrome metabólico), y otros como NASH *diagnostics* y NASH *score* (31, 32). Actualmente, las áreas de investigación de interés incluyen la búsqueda de otros marcadores hepáticos de apoptosis y regeneración celular (33). La gran mayoría de ellos todavía no han sido validados en grandes grupos poblacionales por limitaciones como precisar para su cálculo parámetros que, actualmente, son poco accesibles en la práctica clínica habitual (CK-18, PNPLA3) (32).

Con respecto a la *fibrosis* -el factor pronóstico más importante de la EHGNA y que más se correlaciona con eventos hepáticos adversos y mortalidad-, encontramos muchos índices o scores que permiten predecir la mortalidad global, cardiovascular y de causa hepática. Entre ellos se encuentran el NAFLD fibrosis score (NFS), FIB-4, FibroTest y HEPAmet. En su cálculo se emplean datos clínicos, analíticos y antropométricos como el IMC, edad y recuento de plaquetas (34). Los índices mejor validados son el FIB-4 y el NFS: algunos estudios indican que hasta el 84,4% de los pacientes con sospecha de fibrosis avanzada en el contexto de EHGNA serían identificados con el score FIB-4, aunque en el caso de los pacientes que este *score* detectase como fibrosis no avanzada, un 30%, de hacerse la biopsia, tendrían fibrosis avanzada (es decir, se alcanzan mejores resultados a la hora de distinguir fibrosis avanzada) (35). Estos *scores* presentan unos mayores valores predictivos negativos que positivos (VPN >98%), pudiéndose emplear de forma fiable para estratificar el riesgo y descartar una fibrosis avanzada (34).

Un grupo de hepatólogos españoles ha desarrollado y validado el índice HEPAmet (HEPAmet Fibrosis Score; HFS), que ha logrado identificar pacientes con fibrosis avanzada con mayor precisión (AUROC 0,85) que los sistemas FIB-4 y NFS (AUROC 0,8). Sin verse afectado por la edad del paciente, IMC, hipertransaminasemia o diabetes, sus resultados fueron de: especificidad del 97,2%, sensibilidad 74%, VPN 92% y VPP 76,3% para identificar pacientes con y sin fibrosis avanzada (36,37).

## Pruebas de imagen

La **resonancia magnética (RM)** es el gold standard para el diagnóstico de EHGNA en centros de investigación, pero en la práctica diaria, su falta de accesibilidad y elevados costes no le hacen un método viable en su uso clínico.

La prueba más empleada y considerada de primera línea por su bajo coste, accesibilidad, seguridad, exactitud en el diagnóstico y buena aceptación por parte de los pacientes es la **ecografía**. Las principales limitaciones que encuentra es el hecho de que es una prueba operador-dependiente, que tiene baja efectividad cuando la esteatosis es leve (<30%; siendo incapaz de detectarla cuando es menor del 20%), que en pacientes obesos es menos sensible y que tanto fibrosis como esteatosis aumentan la ecogenicidad hepática, haciendo más difícil su distinción (38,39). Típicamente la esteatosis tiene una apariencia hiperecogénica. Un meta-análisis reciente demostró una sensibilidad del 85% y especificidad del 94% en el diagnóstico de esteatosis moderada-severa. En cuanto a diferenciar entre simple esteatosis y EHNA, es una técnica que queda bastante limitada, recurriéndose a otras técnicas con mayor efectividad, junto con que su rendimiento puede verse alterado por la presencia de otra enfermedad hepática crónica coexistente (39).

La **elastografía transitoria (ET)** es un método diagnóstico no invasivo basado en ultrasonidos que emplea la velocidad y vibración de dos tipos de ondas para evaluar la rigidez del tejido: 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 onda) (40). A diferencia de las ondas sonoras, que son longitudinales, estas ondas de corte vibratorio son transversas, por lo que se mueven más despacio (<50m/s) y se atenúan rápidamente en el parénquima hepático. Este efecto de atenuación depende de las propiedades elásticas del tejido hepático, viéndose una relación inversamente proporcional entre la velocidad de las ondas y la elasticidad del tejido. Su resultado se expresa en kilopascales (kPa) (41).

La ET consigue mejores resultados para diagnosticar cirrosis que fibrosis, y tiene un mayor ratio de falsos positivos que de falsos negativos, así como mayor VPN que VPP, por lo tanto a la hora de diagnosticar fibrosis o cirrosis no es del todo suficiente para proporcionar diagnóstico concreto y debe complementarse con más pruebas, como los biomarcadores séricos. Los mayores obstáculos que debe sortear la ET se presentan en pacientes con elevado IMC o elevado grosor del pliegue abdominal. En estos pacientes debería usarse la sonda XL para reducir la tasa de fallos, que aún así, sigue siendo alta (35%) (29). Algunos estudios han mostrado unas AUROC en fibrosis avanzada (F3/F4) del  $0,831 \pm 0,019$  y  $0,817 \pm 0,020$  respectivamente ( $p < 0,041$  con respecto a otras pruebas) (41), y un meta-análisis reciente mostró AUROC, sensibilidad y especificidad de ET para la detección de EHNA con fibrosis avanzada del 0,94 (0,9-0,99), 0,94 (0,88-0,99) y 0,95 (0,89-0,99) respectivamente, confirmando que tiene un elevado VPN, junto con un VPP algo más modesto. Por ello, este test, combinado con biomarcadores o scores, se puede emplear como cribado de cara a la realización o no de biopsia hepática (42,43).

El **parámetro de atenuación controlada (CAP)** mide el grado de atenuación de los ultrasonidos en el tejido hepático, debido a la presencia de grasa, medido con la sonda M y XL de la ET. Un meta-análisis de casi 4.000 pacientes mostró que el AUROC de este parámetro para cualquier grado de esteatosis fue del 0,82 (con un corte de 248dB/m), mientras que el AUROC para la identificación de un grado de esteatosis >33% fue de 0,86 (corte de 268dB/m), viéndose influenciados los

valores del CAP por la causa subyacente de la enfermedad hepática, y la presencia de diabetes y obesidad (38,44).

Como podemos observar, a día de hoy no hay ningún test no invasivo sensible ni específico para diferenciar EHNA de una simple esteatosis. Sin embargo, la precisión diagnóstica se ha demostrado que puede aumentar combinando pruebas de imagen no invasivas con marcadores bioquímicos. *Vilar-Gómez et al.* indicaron que NFS y FIB-4 son pruebas de *screening* válidas para su empleo de rutina en la práctica clínica, pudiendo excluir de forma precisa pacientes con fibrosis. Otros marcadores de fibrosis como la ET (FibroScan®) tienen mayor VPP para detectar pacientes con fibrosis avanzada (30). Por otra parte, *Castera et al.* propusieron el empleo secuencial de biomarcadores y FibroScan® para predecir la severidad de la fibrosis y valorar que pacientes son candidatos a una biopsia hepática para la estadificación de la fibrosis. La ET, comparada con los biomarcadores en cohortes, demostró ser superior, pero en combinación tuvieron una precisión diagnóstica superior al 70%. Se propuso en primer lugar el empleo de NFS en pacientes en los que sospechemos EHGNA. Un valor intermedio (entre -1,455 y 0,676) debería ser evaluado con ET:

- Valores en ET <7,9kPa con sonda M o <7,2kPa con sonda XL excluyen fibrosis avanzada (VPN 89,95%).
- Valores en ET >9,6kPa con sonda M o >9,3kPa con sonda XL confirman fibrosis avanzada (VPP 72%). Los pacientes, en estos casos, deben ser examinados con endoscopia para descartar varices esofágicas y con ecografía para el cribado de hepatocarcinoma.
- Valores en ET entre 7,9-9,6 kPa con sonda M o 7,2-9,3kPa con sonda XL son candidatos a biopsia hepática (45).

### 4.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

#### Definición y epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), dos enfermedades denominadas en conjunto enfermedad inflamatoria intestinal (EII), son patologías crónicas de base inmunológica y etiología desconocida, que cursan con alternancia de periodos de inactividad y de brotes.

Estas entidades muestran ciertas diferencias: la colitis ulcerosa se limita únicamente al colon, y la inflamación, generalmente, se limita a la mucosa. La enfermedad tiende a empezar en el recto y se extiende a lo largo del colon a medida que avanza. Es frecuente encontrar una demarcación abrupta entre la mucosa sana y la mucosa inflamada, que suele presentar un aspecto eritematoso y granular, con edema, friabilidad epitelial, pseudopólipos, sangrado espontáneo y ulceraciones. Típicamente los pacientes presentan periodos de actividad seguidos de periodo de remisión. Durante estos periodos de actividad el síntoma más característico es la diarrea, que puede acompañarse de sangre, moco, urgencia y tenesmo, junto con otros síntomas como fiebre, dolor abdominal tipo cólico, pérdida de peso, malnutrición y anemia (especialmente por las lesiones ulcerosas y el sangrado). También se ha observado en algunos pacientes la aparición de complicaciones como perforación o megacolon tóxico. A nivel histológico encontramos atrofia y distorsión difusa de las criptas, plasmocitosis basal, depleción de la cantidad de moco e irregularidad en la superficie de las vellosidades, junto con una característica distribución irregular de las alteraciones.

La enfermedad de Crohn se caracteriza porque todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, puede estar afectado, producto de una inflamación transmural que afecta a toda la pared intestinal, alternando lesiones ulcerosas y granulomatosas con áreas sanas intactas (afectación discontinua o segmentaria). La sintomatología es más heterogénea, acompañándose los brotes de diarrea (con menor frecuencia de sangre y moco) y dolor abdominal. También pueden aparecer fístulas, abscesos y/o estenosis intestinal consecuencia de la fibrosis posterior a la inflamación. La aparición de fístulas perianales se conoce como enfermedad perianal, y es bastante más frecuente en pacientes con EC que en pacientes con CU. A nivel histológico encontramos que la mucosa presenta úlceras aftoides, que en estadios avanzados de la enfermedad pueden dar lugar a un aspecto en empedrado, y granulomas no caseificantes, como manifestaciones más reseñables (46-49).

Se estima que afecta a 1,5 millones de pacientes en EEUU, a 2,2 millones en Europa y un considerable número de personas en el resto del planeta. Su incidencia está aumentando en todo el mundo, aunque, clásicamente, es mayor en países occidentales. Esta distribución se debe a que la incidencia de EII ha sido mayor en poblaciones urbanas y desarrolladas (es decir, zonas industrializadas) que rurales (el desarrollo en ambientes desarrollados precede en casi una década al desarrollo en ambientes menos desarrollados). El hecho de que la incidencia esté aumentando en países en desarrollo podría deberse a las mejoras en cuanto a hábitos de vida y alimentación, junto a la “occidentalización” de estos (49-51). Revisiones sistemáticas de más de 200 estudios poblacionales han determinado que la prevalencia de EII en Occidente es mayor, afectando a un 0,5% de la población. A nivel general, Europa tiene una mayor prevalencia de CU que de EC, a diferencia de lo que ocurre en lugares como Australia. En Norteamérica las prevalencias se distribuyen de manera prácticamente similar (52).

En la mayoría de estudios se ha demostrado que el pico de incidencia de EII ocurre entre la segunda y la cuarta década de vida, aunque cohortes recientes han sugerido un patrón bimodal, con un modesto segundo pico de incidencia entre la sexta y séptima década (51).

### **Patogénesis y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal**

La teoría más aceptada en cuanto sobre la patogénesis de la EII es la que la considera como el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, medioambientales y del sistema inmunitario del paciente que provocan una respuesta inmune aberrante e inflamación intestinal crónica en pacientes predispuestos genéticamente. En los últimos años, el papel de la flora bacteriana intestinal ha ido ganando cada vez mayor importancia.

Una de las principales hipótesis es la que señala que el origen de la EII es consecuente a una disrupción de la “simbiosis” existente entre la mucosa intestinal y la microbiota, lo que provocaría una respuesta exagerada del sistema inmunológico frente a microorganismos potencialmente no patógenos, observándose alteraciones en la inmunidad innata, barrera epitelial, y en mecanismos intracelulares (desencadenando un mayor estrés del retículo endoplásmico o autofagia) (47-49).

### **FACTORES INMUNOLÓGICOS**

El principal mecanismo de daño inflamatorio es **inmunomediado**, encontrándose un elevado número de moléculas HLA-II en las células de estos pacientes. También, un elevado número de macrófagos activados en la lámina propia de la pared intestinal, que secretan cantidades elevadas de citoquinas proinflamatorias, tales como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) y TNF- $\alpha$ . Encontramos, además, que se producen cantidades anormales de IFN- $\gamma$  que incrementan la permeabilidad intestinal. Por otra parte, estos pacientes presentan cantidades inferiores a las

normales de citoquinas de regulación negativa como IL-2, IL-10, TNF- $\beta$  y factor de crecimiento transformante  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), lo que explicaría la inflamación crónica en estos pacientes (49,53).

### **FACTORES GENÉTICOS**

En lo referente a factores genéticos, estudios de asociación de genoma completo han identificado más de 200 genes de asociación/susceptibilidad en la EII, observándose heterogeneidad genética en la población, con diferentes loci de riesgo – siendo los más importantes: NOC2, TNFSF15, ATG16LI, IL23R, IRGM-. Muchos estarían asociados tanto con CU como con EC, lo que indica que hay rutas patológicas comunes para estas dos entidades, aunque solo suponen una tercera parte de los factores de riesgo conocidos para cada enfermedad (56,57). Otro hecho importante sobre esta base genética sería la agregación familiar de la EII: entre un 2-14% de pacientes con EC y un 8-14% de pacientes con CU tendrían historia familiar EII (51).

### **FACTORES MEDIOAMBIENTALES**

La hipótesis de que los factores medioambientales juegan un importante papel en el desarrollo de la EII se refuerza con el hecho de que la migración de un país en vías de desarrollo a un país desarrollado aumenta el riesgo de EII en estos migrantes. Junto a ello, un estilo de vida cada vez más sedentario, hábitos dietéticos poco saludables, como dietas con elevado contenido en azúcares y grasas saturadas, mayor estrés, y una mejora en las condiciones higiénico-sanitarias urbanas han aumentado la incidencia de la enfermedad. Asimismo, se ha observado la influencia de fármacos como antiinflamatorios, antibióticos y anticonceptivos orales (55-59).

#### *Tabaco:*

Uno de los factores ambientales más estudiados en el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal es el tabaco. El tabaco, en la EC, aumenta el riesgo de desarrollo, de ingreso hospitalario, de cirugía en estadios tempranos y recidivas postoperatorias, así como una mayor necesidad de corticosteroides (46). En cambio, en cuanto a lo que CU se refiere, los pacientes que nunca han fumado tienen mayor riesgo de desarrollarla. Un meta-análisis realizado por *Mahid et al.* en 2006 mostró que el tabaco es factor protector con una disminución del riesgo de 1,7 veces (1,2-2,2) en la CU, mientras que es factor de riesgo con un incremento de 1,8 veces el riesgo (1,4-2,3) en la EC (59). El tabaco en la CU parece que ofrece un curso más benigno de esta, con menos brotes, menor necesidad de esteroides y menor ratio de colectomías. El riesgo de desarrollar EII es dosis-dependiente y la exposición pasiva al tabaco durante el periodo prenatal y la infancia parece no influir en el desarrollo, según algunos estudios (52,55).

#### *Dieta:*

Los componentes que más se asocian a EII incluyen cereales, fibra, azúcar, grasas saturadas, fruta, verduras y proteínas. Sin embargo, no se ha conseguido aislar de forma consistente a ningún alimento como componente esencial de esta enfermedad (60). Guías recientes como la de la *British Society of Gastroenterology (2019)* recomiendan una dieta variada que incluya frutas, verduras, cereales, nueces, alimentos con alto nivel proteico, y una reducción de las grasas animales y azúcares procesados, y carnes curadas, ahumadas o en salazón (48). Sin embargo, el macronutriente con el que mayor relación ha sido encontrada es la fibra soluble (es importante en estos pacientes un mayor consumo de frutas y verduras), que interviene en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial de la mucosa intestinal e impide la entrada de bacterias en ella, y, además, es transformada por las bacterias intestinales a ácidos grasos de cadena corta, que inhiben la transcripción de mediadores inflamatorios (51,61). Asimismo, las dietas occidentales

conducen a una mayor prevalencia de obesidad. El efecto proinflamatorio sobre el organismo que veíamos que provocaba la obesidad parece influir en el riesgo de desarrollo de EII, especialmente el hecho de que se encuentran mayores niveles de tejido adiposo visceral en los pacientes diagnosticados, y un peor curso de la enfermedad (55).

#### *Estilo de vida:*

El estilo de vida es otro de los factores ambientales relacionados con el desarrollo de EII. Diferentes estudios observacionales han demostrado un incremento del desarrollo de esta enfermedad por estrés, depresión y ansiedad. El estrés puede producir inflamación intestinal vía activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o por medio del sistema nervioso autónomo, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, activación macrofagocitaria y alteración de la microbiota y la permeabilidad epitelial de la mucosa (47). La actividad física se relaciona de forma inversamente proporcional con la obesidad y por ende con el desarrollo de EII, viéndose un papel protector del ejercicio físico en la EC, pero no en la CU (aunque los resultados de los estudios son inconsistentes). Estudios prospectivos muestran una reducción del riesgo del 36% (6,0-56%) en pacientes que realizan actividad física frente a los que no realizan.

#### *Apendicectomía:*

Del mismo modo que ocurre con el tabaco, la apendicectomía muestra un efecto diferente en la CU que en la EC. Una cohorte extensa con más de 200.000 pacientes que se sometieron a apendicectomía antes de los 5 años mostró que la incidencia de CU era marcadamente inferior en aquellos sometidos a ella que en los que conservaban el apéndice. Al contrario, en la EC, se encontró un mayor riesgo de desarrollo en aquellos sometidos a apendicectomía (51).

#### *Infecciones:*

Un meta-análisis mostró una relación hasta 7 veces superior de infección por las subespecies de *Mycobacterium avium paratuberculosis* en enfermos con EC, aunque otros estudios han sido incapaces de detectar una relación clara entre el complejo de micobacterias y el desarrollo de EII. Asimismo, la relación entre un mayor riesgo de EII y la gastroenteritis parece clara, al alterarse la composición de la microbiota intestinal y aumentar el número de bacterias en la mucosa. Otros estudios han sugerido la asociación entre la infección por campylobacter y salmonela y un mayor riesgo de EII. La infección por *C. difficile* y citomegalovirus se ha relacionado con exacerbaciones de la enfermedad (49,55).

#### *Fármacos:*

Por último, se ha relacionado el empleo de algunos fármacos con el desarrollo de EII, siendo los más estudiados los anticonceptivos orales (pareciendo existir una débil asociación dosis-dependiente), los antiinflamatorios no esteroideos y los antibióticos. (49,51).

## **MICROBIOTA INTESTINAL**

La microbiota intestinal humana alberga más de 100 trillones de diferentes organismos microbianos - incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoos, conocidos también como flora intestinal -. Los efectos beneficiosos de la microbiota intestinal en individuos sanos son bien conocidos, asociando protección frente a patógenos, mejorando la nutrición, interviniendo en el metabolismo (como por ejemplo la producción de vitamina K) y el sistema inmunitario. La alteración de la composición y función de la microbiota se conoce como **disbiosis**, y afecta a la interacción entre el sujeto y la microbiota y por ende al sistema inmune.

Cada vez hay mayor evidencia de que esta disbiosis se asocia con numerosas enfermedades en el ser humano, entre ellas la EII. Diferentes estudios han planteado el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EII, al verse alterada esta en comparación con sujetos sanos. Esta disbiosis, en sujetos con EII, provoca: alteraciones en la permeabilidad de la mucosa, alteraciones en la diferenciación de linfocitos T reguladores, degradación del moco intestinal e inducción de la inflamación de la mucosa, aumento del sobrecrecimiento bacteriano y una menor capacidad de diferenciación y crecimiento de las células epiteliales. También se ha relacionado con algunos patrones fenotípicos de la enfermedad, como una mayor aparición de abscesos, mayor necesidad de cirugía y comienzo más temprano de la enfermedad.

En los pacientes con EII se ha observado un descenso de bacterias con propiedades antiinflamatorias en detrimento de bacterias con propiedades inflamatorias cuando se compara a estos pacientes con individuos sanos. Los cambios más consistentes que se encuentran son una reducción en la diversidad de la microbiota, menor abundancia de *Firmicutes*, mayor número de *Proteobacterias* y *Bacteroidetes*. En pacientes con EC se han encontrado aumentos relativos del número de *Proteobacterias*, especialmente de *E.coli*, con propiedades proinflamatorias. Por otro lado, se ha encontrado que los generos *Bacteroides* y *Clostridium* inducen expansión de células T reguladoras, y *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium* provocan una mayor producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) que de inflamatorias (IL-17). En pacientes con EII, estos géneros se encuentran disminuidos, habiendo un desbalance a favor de las citoquinas proinflamatorias (53,61).

## Diagnóstico y tratamiento de la EII

El diagnóstico de EII debe basarse en la combinación de síntomas, analítica y serología, técnicas de imagen y endoscópicas, e histología, junto con la historia familiar del paciente. Cualquier paciente en el que se sospeche EII debería someterse a una colonoscopia que alcanzase al menos hasta el íleon terminal, con toma de, al menos, 2 biopsias de 5 sitios diferentes (y que incluyan recto e íleon). También se deberían tomar biopsias del tejido aparentemente sano para una determinación histológica completa de la extensión de la enfermedad. La esofagogastroduodenoscopia es otra técnica que suele realizarse porque existe una elevada superposición entre los síntomas de EII y una variedad amplia de entidades que afectan al intestino delgado (se recomienda tomar 2 biopsias del esófago, estomago y duodeno).

Para estratificar la afectación del tracto gastrointestinal son útiles tanto la entero-TC como la entero-RM, con una elevada especificidad y sensibilidad para detectar la inflamación de la mucosa intestinal. De cara al seguimiento, es importante tener en cuenta que la enteroTC supone una importante carga de radiación al paciente, por lo que se descarta como técnica para monitorización. La enteroRM tiene la ventaja de no emplear radiación y ser la técnica que mejor evalúa la enfermedad perianal en la EC, pero la contra de que implica estar más de una hora, normalmente, en un espacio cerrado, lo cual puede generar ansiedad en un grupo de pacientes.

El empleo de ecografía evita la radiación, y la combinación de eco-Doppler con la ingesta de contraste intravenoso con microburbujas permite hacer factible la evaluación de todo el tracto gastrointestinal. El problema está en que es una prueba con una elevada variabilidad interoperador. Comparándola con la enteroTC, la ecografía ha demostrado una buena concordancia a la hora de identificar las lesiones de la EC, exceptuando fistulas. Por ello, la RM se considera la prueba de imagen con mayor precisión diagnóstica, y la que mejor detecta también

las fistulas anales de la EC. La ecografía puede ser una alternativa para el seguimiento en pacientes con dificultad a la hora de llevar a cabo la enteroRM.

En lo referente a marcadores bioquímicos la proteína C reactiva (PCR) es el marcador sanguíneo más sensible para inflamación. En los brotes puede verse incrementada entre 500-1000 veces su valor normal, aunque su vida media corta (19h) y su inespecificidad hacen que sus niveles se puedan alterar por una enorme variedad de afectaciones tisulares. La calprotectina fecal (CF) es un marcador directo de la inflamación de la mucosa intestinal. Es una proteína derivada del citoplasma de los neutrófilos, producto de su degranulación. Sus niveles pueden incrementarse también en el contexto de una diverticulitis, colitis infecciosa, neoplasias intestinales, cirrosis y empleo de AINEs e IBPs. Por ello, su empleo, más que en el diagnóstico, es útil en el seguimiento al emplearse como marcadores de respuesta al tratamiento (62-64).

## Tratamiento

Las guías ECCO son uno de los principales referentes en cuanto al manejo de estas entidades a nivel europeo. Las pautas que establecen en cuanto al **tratamiento en los brotes** (terapia de inducción) son:

- Los **aminosalicilatos** (mesalazina o 5-ASA), clásicamente se han empleado como terapia de inducción a la remisión en el tratamiento de los brotes leves y como tratamiento de mantenimiento.
  - o La CU leve-moderada debería ser tratada con mesalazina oral y rectal (combinación que se ha demostrado más efectiva que el empleo de esteroides tópicos).
  - o Las guías ECCO de noviembre de 2019 proponen no utilizar 5-ASA para la inducción de la remisión de la EC, tras observarse en meta-análisis, revisiones Cochrane y ensayos clínicos que la dosis empleada no producía una remisión clínica evidente frente a placebo.
- Los **corticoides** se emplean en brotes o reactivación de la enfermedad de Crohn. También en el tratamiento de los casos de CU moderados-graves que no responden a mesalazina.
  - o El dipropionato de beclometasona oral ha demostrado similar eficacia y seguridad que la prednisona oral en pacientes con CU moderada-grave.
  - o En un brote de CU grave se emplean bolos de corticoides IV, junto con una adecuada reposición hidroeléctrica y profilaxis con HBPM. Como alternativa, se puede emplear ciclosporina IV
  - o En la nueva guía ECCO se recomienda el empleo de budesonida como tratamiento de inducción en los brotes de EC leve-moderada limitada al íleon o colon ascendente.
  - o En la EC moderada-grave se emplean corticoides IV para la inducción de la respuesta clínica.
- Los pacientes corticodependientes o corticorrefractarios son candidatos a tratamiento con **terapias inmunosupresoras**. Los inmunosupresores más empleados son las tiopurinas y la azatrioprina. Otras alternativas son metotrexate, tacrolimus, micofenolato o ciclosporina:
  - o El siguiente escalón en la CU moderada es el empleo de antiTNF $\alpha$  o tiopurinas.
  - o Las nuevas guías ECCO proponen no emplear tiopurinas en monoterapia para la inducción en la EC moderada-grave en pacientes que no han respondido a corticoides

La **terapia biológica**, incluiría fármacos anti-TNF (infliximab y adalimumab y golimumab), vedolizumab (anti-integrina- $\alpha$ 4 $\beta$ 7) y ustekinumab (anti IL12/IL23). Se podrían emplear para

inducir la remisión de brotes moderados-graves tanto en la EC como en la CU, especialmente en pacientes corticoresistentes o corticorefractarios.

El objetivo en la **terapia de mantenimiento** de la EII es conseguir una remisión libre de esteroides tanto a nivel clínico como endoscópico. Se recomienda el tratamiento de mantenimiento a largo plazo a casi todos los pacientes, siendo solo aceptable la terapia intermitente en pacientes con proctitis. La elección del tratamiento de mantenimiento dependerá de la extensión y curso de la enfermedad, así como de los fracasos y eventos adversos de tratamientos previos, la gravedad del último brote, tratamiento del último brote y prevención de cáncer.

- La terapia de mantenimiento en la **CU** consistiría en adherir de forma escalada diferentes tratamientos, comenzando por la mesalazina (la dosis efectiva de mantenimiento de la remisión es de 2g/día), para ir añadiendo progresivamente en caso de necesidad tiopurinas, antiTNF  $\alpha$ , vedolizumab o ustekinumab. El uso de tratamiento de mantenimiento con mesalazina en CU ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de colon.
- En la terapia de mantenimiento de la **EC**, las nuevas guías ECCO proponen no emplear 5-ASA como mantenimiento. Asimismo, proponen el empleo en pacientes corticodependientes de tiopurinas) o metrotexate vía parenteral. Del mismo modo, proponen que aquellos pacientes que alcanzaron la remisión con antiTNF $\alpha$ , vedolizumab o ustekinumab sigan empleándolo como terapia de mantenimiento.
  - o Del mismo modo sugieren que los pacientes que hayan alcanzado la remisión a largo plazo con la combinación de infliximab/adalimumab e inmunosupresores, pasen a monoterapia con infliximab/adalimumab (65,66).

Cuando la enfermedad no se consigue controlar con tratamiento médico, el brote es demasiado grave para conseguir una remisión completa, o hay elevado riesgo de carcinoma, es necesaria la **intervención quirúrgica**. Las complicaciones gastrointestinales, por la propia patogenia de la entidad (recordemos que puede afectar desde la boca al ano) son más frecuentes en la EC que en la CU, especialmente las fistulas perianales. Un 75% de pacientes con EC requiere a lo largo de la enfermedad una intervención quirúrgica, tasa que se reduce a un 30% en la CU (66). Las intervenciones más comunes son colectomías (bien parciales, bien totales), aunque en el caso de la EC son comunes las intervenciones de resección intestinal, estricturoplastias (o como alternativa, la dilatación con balón endoscópico), fistulectomías (con pegamento de fibrina o ligamiento del tracto interesfinteriano) y drenajes de abscesos complicados. (67,68).

#### **4.4 ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La microbiota intestinal ha emergido como un factor clave en la patogénesis de la EII. Del mismo modo, la EHGNA se asocia con una mayor permeabilidad intestinal, que conduce a un incremento en la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en estos pacientes. Se postula de este modo la posible influencia de la alteración en la microbiota como conexión entre EII y EHGNA (69,70). Atendiendo al criterio temporal, una mayor duración de la EII expone a los pacientes a múltiples factores de riesgo de EHGNA, destacando inflamación crónica recurrente, mayor activación inmune, alteración de la microbiota, incremento de tratamientos con fármacos hepatotóxicos, mayor necesidad de cirugía y nutrición parenteral (71). De modo más concreto, el estrés oxidativo

derivado de los radicales libres generados en este estado de inflamación crónica se postula como un posible conector entre la patogenia de ambas entidades (70).

Una cohorte prospectiva reforzó la idea de la alteración en la microbiota intestinal como conector entre ambas entidades, entendiendo esta alteración como nexo con la gravedad de ambas enfermedades. Los principales predictores de EHGNA en pacientes con EII en este estudio fueron un elevado IMC y niveles elevados de triglicéridos, enfatizando así la importancia de los trastornos metabólicos, y observando que aquellos pacientes con EII tendían a desarrollar EHGNA con menos factores de riesgo metabólicos en comparación con aquellos pacientes no afectados de EII. Del mismo modo, esta cohorte sugirió la influencia de factores genéticos, como la mutación en el gen PNPLA3 que veíamos previamente (71).

Un estudio de 2019 llevado a cabo por *Principi et al.* observó que el desarrollo de EHGNA en EII estaba correlacionado con comorbilidades metabólicas como DM-II, HTA, obesidad mórbida y síndrome metabólico. También que este grupo de pacientes desarrollaba con mayor celeridad EHGNA (28%), que en aquellos pacientes libres de EII (20%).

Otros factores relacionados con el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII fueron el antecedente de cirugía intestinal, HTA, obesidad y empleo de glucocorticoides (72).

Huelga mencionar que varios autores y estudios proponen un fenotipo diferente de pacientes con EHGNA y EII, basándose en que, comparados con la población general, los pacientes afectados de EII tienen, generalmente, menor IMC y una menor prevalencia de factores de riesgo metabólico, sugiriendo una entidad diferente de EHGNA, no metabólica, relacionada con estos factores de riesgo otorgados por la EII, enumerados previamente (73).

Diferentes estudios han postulado la influencia de una serie de fármacos empleados en el tratamiento de la EII como posibles agentes del desarrollo de EHGNA:

- **Glucocorticoides:** sus efectos sobre el metabolismo lipídico y glucémico podrían influir en el desarrollo de síndrome metabólico y, por ende, en el de EHGNA. Estudios *in vitro* han demostrado que podrían inducir lipogénesis y esteatosis en los hepatocitos por varios mecanismos. Ello, unido a una dieta rica en grasas podría actuar de forma sinérgica en la exacerbación de EHGNA y fibrosis hepática. Estudios retrospectivos, como el llevado a cabo por *Sourianarayanan et al.* mostró que el uso de esteroides podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII.
- **Metrotexate:** un estudio retrospectivo mostró que alrededor de un 24% de los pacientes con EII en tratamiento con este fármaco presentaban elevación de las enzimas hepáticas. El metrotexate puede producir hepatotoxicidad y, en raras ocasiones, progresión a fibrosis hepática.
- **Anti-TNF $\alpha$ :** se ha sugerido que podría ejercer como factor protector frente al desarrollo de EHGNA, pues el infliximab ha mostrado reducir la esteatosis e inducir la transducción de señales insulínicas, así como reducir la inflamación, necrosis y fibrosis hepática en estudios con roedores. Efectos similares se mostraron con el adalimumab (70,72).
- **Inmunomoduladores:** (como la azatiopina y la 6-mercaptopurina) podrían asociarse a un trastorno en la función hepática, hepatitis y enfermedad venoclusiva, aunque a día de hoy no hay datos consistentes sugerentes de que estos fármacos aumenten el riesgo de desarrollo de EHGNA.

Sin embargo, un reciente meta-análisis de 2018 mostró que no existe relación significativa entre los diferentes fármacos empleados en la EII y el desarrollo de EHGNA. Pese a que exista la posibilidad de que algunos de ellos contribuyan al desarrollo de otros factores de riesgo como aumento de peso o alteraciones metabólicas, no evidenció que ningún tratamiento, de forma individual, fuese responsable del desarrollo de esta entidad (74).

Por ello podríamos concluir que el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII parece que surge de una interacción compleja entre una serie de factores (disbiosis intestinal, inflamación crónica), riesgos individuales (síndrome metabólico, aumento de triglicéridos y de la circunferencia abdominal) y una mayor susceptibilidad genética (gen PNPLA3), entre otros.

## 5. HIPÓTESIS

La prevalencia de le EHGNA va en aumento, acorde al aumento de la prevalencia de la obesidad y síndrome metabólico. Se espera de ella que se convierta en la principal causa de trasplante hepático en los próximos años. En pacientes con EII, esta prevalencia puede ser similar o incluso superior a la que presentan pacientes sanos. La hipótesis del estudio radica en que se propone la existencia de un fenotipo diferente de pacientes con EHGNA desarrollada en base a factores de riesgo relacionados con la EII, como su larga duración, su carácter inflamatorio per se y un mayor número de tratamientos, bien médicos, bien quirúrgicos, que pueden estar implicados en el desarrollo de esta entidad.

## 6. OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de EHGNA y fibrosis hepática asociada a EHGNA en pacientes con EII
2. Identificar factores de riesgo metabólicos relacionados con el desarrollo de EHGA y fibrosis asociada a EHGNA en pacientes con EII, y evaluar si son diferentes a los identificados en la población general.
3. Identificar factores de riesgo no metabólicos asociados a EII relacionados con el desarrollo de EHGNA y fibrosis asociada a EHGNA en pacientes con EII.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO Y RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

Se trata de un estudio transversal u observacional de prevalencia, que incluyó a pacientes consecutivos atendidos en la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante el periodo del 3 de febrero al 28 de febrero de 2020. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión. Los responsables de la Unidad fueron el Dr. Fernando Gomollón, la Dra. María Teresa Arroyo y la Dra. Carla J. Gargallo.

Los **criterios de inclusión** en el estudio fueron:

1. Diagnóstico establecido de EII
2. Ser mayor de edad
3. Participación voluntaria en el estudio y firma de consentimiento informado

Los **criterios de exclusión** fueron:

1. Negativa a participar en el mismo.
2. Diagnóstico previo de enfermedad hepática crónica.
3. Consumo significativo de alcohol (20 gr/día o más en mujeres y 30 gr/día o más en hombres)
4. Causas secundarias de hígado graso: se excluyeron, junto al previamente mencionado abuso de alcohol, pacientes afectos de hepatitis crónicas virales, hepatitis autoinmunitarias, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y con toma concomitante de amiodarona o tamoxifeno (inductores de esteatosis)

A todos los pacientes se les informó, tras su asistencia clínica habitual en consulta, sobre la naturaleza y objetivos del estudio, y tras invitarles a participar en él, se les proporcionó un consentimiento informado, y se les realizó una encuesta en la que se incluyeron las variables detalladas a continuación.

## 7.2 VARIABLES RECOGIDAS y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

- **VARIABLES demográficas:** edad, sexo, consumo de alcohol (aplicando los criterios de exclusión previamente mencionados), consumo de tabaco en IPA (número de cigarrillos fumados al día x número de años que lleva fumando/ 20), exfumador (entendiéndose como más de 6 meses sin fumar) e IPA de su periodo como fumador, si era fumador pasivo o no, y consumo de drogas (de ser así, cuáles)
- **Antecedentes médicos:** enfermedad renal (concretamente su estadio), enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular.
- **Factores de riesgo cardiovascular** HTA (entendida como TA sistólica >120 mm Hg y/o TA diastólica >90 mm Hg y/o toma de tratamiento), DM-II, hipercolesterolemia (colesterol total > 200mg/dl y/o toma de tratamiento), HDL reducido (en la mujer <50mg/dl, en el hombre <40mg/dl y/o toma de tratamiento) e hipertrigliceridemia (triglicéridos en sangre > 150mg/dl y/o toma de tratamiento).
- **VARIABLES tomadas en la exploración física:** peso (en kg), talla (en cm,) IMC, medida de la TA en el momento de la entrevista, pliegues cutáneos (pliegue cutáneo bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco en mm), medida del perímetro muscular del brazo (en cm), de la circunferencia de la cintura (en cm) e índice cintura/cadera (en cm).
- **VARIABLES analíticas:** se consultó para ello la Historia Clínica de los pacientes. Las variables recogidas fueron concretamente la serología viral anti-VHC, HBsAg, AntiHBc, y los niveles de AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, plaquetas, índice neutrófilo/linfocito, albúmina, INR, creatinina, glucosa en ayunas, Hb glicada, insulina en ayunas, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, PCR y calprotectina fecal. Los valores analíticos podían ser de analíticas realizadas como máximo 6 meses antes de la entrevista.
- **Características de la EII:** los datos relativos a la EII fueron tomados de la base de datos ENEIDA (Estudio nacional de Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre determinantes genéticos y ambientales) y de su Historia Clínica. Entre ellos, se consultó la edad al diagnóstico, el tipo de entidad (CU, EC o CI), la localización (según la Clasificación de Montreal), siendo de proctitis, colitis izquierda o colitis extensa para la CU y de ileal, cólica, ileocólica, perianal o de tracto superior para EC; el patrón (en caso de tratarse de EC: inflamatorio, estenosante o penetrante); la actividad actual de la enfermedad en base a los índices de Mayo (para CU) y Harvey (para EC) (disponibles en el Anexo 2) (77), la

presencia o no de manifestaciones extraintestinales de la EII. Con respecto al tratamiento, se incluyeron datos de existencia o no de cirugía previa (así como el tipo), tratamiento actual e historia de toma de corticosteroides a lo largo de la enfermedad (y, de ser así, número de ciclos sistémicos o tópicos en el último año, últimos cinco años y a lo largo de su enfermedad) (Hoja de recogida disponible en [Anexo 3](#)).

Para el **diagnóstico de EHGNA** se emplearon técnicas de ultrasonido, el CAP y/o *scores* no invasivos (HIS, FLI, NAFLD-liver fat score y LAP). Para el diagnóstico de **fibrosis avanzada asociada a EHGNA** se empleó elastografía transitoria +/- biopsia y/o *scores* no invasivos (FIB-4, NFS y HEPAmet) (Las fórmulas para el cálculo de los *scores* no invasivos están disponibles en el [Anexo 4](#)).

Para el diagnóstico de **EHGNA y fibrosis se utilizaron los siguientes criterios:**

Diagnóstico de EHGNA:

- Diagnóstico ecográfico
- Diagnóstico mediante CAP: esteatosis valores >245dB/m; esteatosis leve 245-248,9dB/m, esteatosis moderada 299-320,9dB/m, esteatosis grave >321dB/m.
- Diagnóstico clínico-analítico: la positividad de 2 o más test de los 4 realizados.

De cara al estudio y dado que no en todos los pacientes se pudo realizar ecografía y CAP al comenzar la pandemia COVID19 y no permitir a los estudiantes continuar acudiendo al hospital, se consideró diagnóstico de esteatosis para valorar los factores de riesgo al realizado mediante los índices clínico-analíticos.

Diagnóstico de fibrosis asociada a EHGNA:

- Diagnóstico por ET: si se objetivan valores >9,6kPa
- Diagnóstico clínico-analítico: positividad de 2 o más test o 1 positivo + 1 indeterminado.

Al igual que ocurrió con el diagnóstico de EHGNA, con motivo de la pandemia, no se pudo realizar la prueba de ET a todos los pacientes y se consideró el diagnóstico de fibrosis en base a los índices clínico-analíticos.

Por último, a todos los pacientes se les realizó un cuestionario sobre adherencia a dieta mediterránea compuesto por 14 ítems. Se consideró que los pacientes presentaban una buena adherencia a esta dieta con una puntuación  $\geq 9$  ([Anexo 5](#)).

### 7.3 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis estadístico con el programa informático SPSS versión 22.0. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas considerando que aquellas que siguen una distribución normal se expresaran en media y desviación estándar, y aquellas que no siguen una distribución normal lo hicieran en mediana y rango intercuartílico. A la hora del análisis estadístico se empleó el test de Kolgomorov-Smirnov para valorar si seguían distribución normal las variables cuantitativas.

Para comparar variables categóricas de dos categorías se empleó el test de Chi cuadrado, con el estadístico de Fisher para aquellas frecuencias < 5, y se calcularon los riesgos para aquellos valores que eran estadísticamente significativos. Para comparar medias entre una variable categórica de dos categorías y una cuantitativa con distribución normal, se empleó la prueba T de

Student. Para comparar variables cuantitativas paramétricas con variables categóricas U de Mann-Whitney o ANOVA en función de si la variable cualitativa tiene dos o más categorías,

Para calcular las variables que se asocian a la EHGNA de forma independiente, se desarrolló un modelo de regresión logística binaria, considerando como valor estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ . Se tuvieron en cuenta aquellas variables que, en el análisis inicial, univariante presentaban una  $p < 0,1$ .

## 7.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con código de aprobación PI19/481 el día 19 de febrero de 2020.

Por otro lado, se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previo a su inclusión en el estudio.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

Se incluyeron en el estudio 144 pacientes, con un ligero predominio de varones (75/144; 52,1%), con una edad media de 49,53 años (DE $\pm$ 14,25).

Un porcentaje considerable de pacientes (69/144; 48,3%) tenían un **IMC elevado** (41/144; 28,7% padecían sobrepeso y 28/144; 19,6% padecían obesidad). Asimismo, se ha encontrado un resultado elevado en el **índice cintura-cadera** en 68 (53,5%) pacientes. El porcentaje de **grasa corporal** (medido mediante las fórmulas CUN-BAE y BAI) se situaba en un valor medio del 30,89% (26,28-35,43) y 27,47% (24,11-30,57), respectivamente.

Respecto a **comorbilidades** (Tabla 3), un 5,7% (8/144) padecían **insuficiencia renal**, un 8,5% (12/144) **enfermedad cardiovascular**, ninguno padecía **enfermedad cerebrovascular**, un 17,3% (24/144) padecían **HTA**, un 6,3% (9/144) padecían **DM-II**, un 29,1% (41/144) tenía **hipercolesterolemia**, 9,8% **HDL bajo** (13/144), 18,8% **hipertrigliceridemia** (25/144) y 13,9% (20/144) padecían **síndrome metabólico**.

**Tabla 3.** Variables personales y medidas antropométricas (N=144).

VARIABLES	n (%)
<b>Sexo</b> (hombres)	75 (52,1)
<b>Edad</b> (años, media $\pm$ DE)	49,53 $\pm$ 14,25
<b>IMC</b> (media $\pm$ DE)	25,54 $\pm$ 4,42
<b>Estado nutricional</b>	
Bajo peso	10 (7)
Peso normal	64 (44,8)
Sobrepeso	41 (28,7)
Obesidad	28 (19,6)
<b>Peso</b> (kg, media $\pm$ DE)	71,69 $\pm$ 14,75
<b>Altura</b> (cm, media $\pm$ DE)	167,26 $\pm$ 8,96
<b>Perímetro cintura</b> (cm, media $\pm$ DE)	90,47 $\pm$ 12,69
<b>Perímetro cadera</b> (cm, media $\pm$ DE)	98,10 (92-105)
<b>Índice cintura cadera</b> (mediana y RIC)	0,91 (0,86-0,96)
Elevado	68 (53,5)

Normal	59 (46,5)
<b>Fumador</b> (mediana y RIC)	
Si	14 (10,8)
No	116 (89,2)
<b>Exfumador</b> (mediana y RIC)	
Si	65 (46,4)
No	75 (53,6)
<b>Fumador pasivo</b>	9 (6,5)
<b>Consumo de drogas</b>	1 (0,7)
<b>Insuficiencia renal</b>	8 (5,7)
Grado	
I	1 (11,1)
II	4 (44,4)
III	3 (33,3)
<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	12 (8,5)
<b>Enfermedad Cerebrovascular</b>	0 (0)
<b>HTA (&gt;130/85 o toma de fármacos)</b>	24 (17,3)
<b>DM II</b>	9 (6,3)
<b>Hipercolesterolemia (&gt;200 o toma de tto)</b>	41 (29,1)
<b>HDL bajo</b>	13 (9,8)
<b>Hipertrigliceridemia (&gt;150 o toma de tto)</b>	25 (18,8)
<b>Síndrome metabólico</b>	20 (13,9)
<b>% Grasa corporal CUN-BAE</b> (mediana y RIC)	30,89 (26,28-35,43)
Normal	11 (8,7)
Sobrepeso	41 (32,23)
Obesidad	75 (59,1)
<b>% Grasa corporal BAI</b> (mediana y RIC)	27,47 (24,11-30,57)
Normal	35 (29,2)
Sobrepeso	36 (30)
Obesidad	49 (40,8)
<b>Pliegue bicipital</b> (mm, mediana y RIC)	8 (4-12)
<b>Pliegue tricipital</b> (mm, mediana y RIC)	12 (8-20)
<b>Pliegue subescapular</b> (mm, media ± DE)	17,10±7,21
<b>Pliegue suprailíaco</b> (mm, media ± DE)	21,09±1,28
<b>Perímetro brazo</b> (cm, media ± DE)	27,59±3,33
<b>Perímetro muscular del brazo</b> (cm, media ± DE)	23,26±3,59
<b>Área muscular del brazo</b> (cm <sup>2</sup> , media ± DE)	44,07±13,70
<b>Área grasa del brazo</b> (cm <sup>2</sup> , media ± DE)	17,36±8,8
<b>Horas de descanso nocturno</b> (mediana y RIC)	7 (5,5-7,5)
<b>Adherencia a dieta mediterránea</b> (≥9 puntos)	45 (34,4)

DE: Desviación estándar, DMI II: diabetes mellitus tipo II; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; RIC: Rango intercuartílico.

Respecto a la EII, 78 (54,2%) pacientes presentaban **CU**, 64 (44,4%) **EC** y 2 (1,4%) **colitis indeterminada** (Tabla 4). El **patrón predominante** en la **EC** fue el inflamatorio (43,5%). Hasta 25 (18,8%) pacientes presentaban **enfermedad perianal**. En total, 112 (84,2%) de los pacientes estaban en remisión (concretamente, 56 [94,9%] de los pacientes con EC y 56 [76,6%] de los pacientes con CU). Solo 28 pacientes presentaban **manifestaciones extraintestinales**, siendo la más prevalente la espondiloartritis (67,9%). Un total de 34 pacientes (de los 144) se habían sometido a una **cirugía previa**, de la cual la más prevalente fue la resección ileoceal (52,9%). Respecto al tratamiento, 84 pacientes (58,3%) empleaban **tratamiento combinado** y los 60 (41,7%) restantes **tratamiento exclusivamente con biológicos**. El **fármaco globalmente más**

**empleado** fue el 5-ASA (51/144; 35,4%), la **combinación de fármacos más empleada** la de 5-ASA + tiopurinas (11/144; 7,6%) y el **biológico más empleado** el adalimumab (17/144; 11,8%). Un 27% (38/144) de los pacientes presentaban **corticoddependencia** y un 8,3% (12/144) de los pacientes no seguía **ningún tratamiento farmacológico**.

**Tabla 4.** Datos de la enfermedad inflamatoria intestinal (N=144).

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	35,31±13,92
<b>Tipo de enfermedad</b>	
CI	2 (1,4)
CU	78 (54,2)
EC	64 (44,4)
<b>Localización de la enfermedad</b>	
<b>CU</b>	
Extensa	34 (23,8)
Izquierda	33 (23,1)
Proctitis	11 (7,7)
<b>EC</b>	
Ileal	15 (10,5)
Cólica	6 (4,2)
Ileocólica	42 (29,4)
Ileocólica + tracto superior	2 (1,4)
<b>Patrón (EC)</b>	
Estenosante	25 (40,3)
Inflamatorio	27 (43,5)
Penetrante	10 (16,1)
<b>Enfermedad perianal</b>	25 (18,8)
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	
Espondiloartritis	19 (67,9)
Cutáneas	4 (14,3)
Oftalmológicas	1 (3,6)
Articulares y cutáneas	4 (14,3)
<b>Cirugía previa</b>	
Colectomía + ileostomía	2 (5,9)
Perianal	10 (29,4)
Resección cólica	2 (5,9)
Resección de I. Delgado	2 (5,9)
Resección ileocecal	18 (52,9)
<b>Tratamiento biológico solo o combo</b>	
Combinado	84 (58,3)
<b>Tratamiento desglosado</b>	
Ningún tratamiento	12 (8,3)
5-ASA	51 (35,4)
5-ASA + Adalimumab	4 (2,8)
5-ASA + Infliximab	1 (0,7)
5-ASA + Tiopurinas	11 (7,6)
5-ASA + Vedolizumab	1 (0,7)
Adalimumab	17 (11,8)
Infliximab	9 (6,3)
Tiopurinas	9 (6,3)
Tiopurinas + Adalimumab	3 (2,1)
Tiopurinas + Golimumab	1 (0,7)
Tiopurinas + Infliximab	3 (2,1)

Tiopurinas + Ustekinumab	1 (0,7)
Tiopurinas + Vedolizumab	3 (2,1)
Tofacitinib	1 (0,7)
Ustekinumab	10 (6,9)
Vedolizumab	4 (2,8)
Otros	3 (2,1)
<b>MAYOp (CU)</b>	
En remisión	56 (76,7)
Actividad leve	13 (17,8)
Actividad moderada	4 (5,5)
<b>Harvey-Bradshaw (EC)</b>	
En remisión	56 (94,9)
Actividad leve	2 (3,4)
Actividad moderada	1 (1,7)
<b>Remisión clínica</b>	112 (84,2)
<b>Corticodependencia</b>	38 (27)
<b>CE sistémicos último año</b>	0 (0-1)
<b>CE sistémicos últimos 5 años</b>	0 (0-1)
<b>CE sistémicos toda la enfermedad</b>	1 (1-3)
<b>CE tópicos último año</b>	0 (0-0)
<b>CE tópicos últimos 5 años</b>	0 (0-0)
<b>CE tópicos toda la enfermedad</b>	0 (0-0)

CE: corticosteroides; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; Harvey-Bradshaw: índice de gravedad de EC; MAYOp: índice de gravedad de CU; 5-ASA: mesalazina

En la tabla 5 se muestran los datos de las variables bioquímicas analizadas.

**Tabla 5.** Valores analíticos.

<b>AST (U/I)</b>	20 (17-24)
<b>ALT (U/I)</b>	17 (13-24)
<b>GGT (U/I)</b>	19 (13-29)
<b>FA (U/I)</b>	70±25,24
<b>Bilirrubina total (md/dl)</b>	0,56±0,31
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/l)</b>	246±65,44
<b>Ratio neutrófilo/Linfocito</b>	1,88 (1,27-2,78)
<b>Albúmina (mg/dl)</b>	4,04±0,36
<b>INR</b>	1,02±0,00
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,86±0,19
<b>Glucosa en ayunas (mg/dl)</b>	92 (88-101,75)
<b>Insulina en ayunas (mg/dl)</b>	5,34 (2,62-8,38)
<b>Hb glicosilada (mg/dl)</b>	5,60±0,6
<b>HDL (mg/l)</b>	57,84±15,84
<b>LDL (mg/l)</b>	103,61±31,77
<b>Triglicéridos (mg/l)</b>	96 (63-137)
<b>PCR (mg/l)</b>	2,16 (0,84-6,09)
<b>Calprotectina (µg/g)</b>	88 (30-440)

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

## 8.2 PREVALENCIA DE EHGNA Y FIBROSIS ASOCIADA A EHGNA

### Prevalencia de EHGNA

Por medio de ecografía se analizaron 64 pacientes, de los cuales se diagnosticaron 14 como afectados de EHGNA (un 21,9%) y por medio de CAP se analizaron 65, de los cuales 30 tenían esteatosis (46,2%). Los test serológicos (clínico-analíticos) mostraron diferentes prevalencias de esteatosis en función del test usado. Un 75% (75/100) de los pacientes a los que se les realizó el LAP se diagnosticaron de EHGNA, un 35,2% (45/127) según HSI, un 24,6% (29/118) según FLI y un 12,8% (6/47) según NAFLD *liver fat score* (Tabla 6). Como se ha explicado en el apartado de Material y métodos se consideró diagnóstico de **esteatosis** por medio de criterio clínico-analítico o serológico la presencia de dos o más test positivos para esteatosis (al margen del resultado de la ecografía y el CAP). Como la ecografía y el CAP, por las circunstancias acaecidas en los últimos meses, no se han podido realizar en todos los pacientes, se ha elegido el criterio clínico-analítico para llevar a cabo el análisis inferencial.

**Tabla 6.** Diagnóstico de esteatosis hepática.

Variable	n (%)
<b>Esteatosis por ecografía</b>	n=64
Si	14 (21,9)
Leve	9 (64,3)
Moderada	5 (35,7)
<b>Esteatosis mediante CAP</b>	n=65
Esteatosis leve	18 (27,7)
Esteatosis moderada	4 (6,2)
Esteatosis grave	8 (12,3)
<b>EHGNA según criterio clínico-analítico (<math>\geq 2</math> test positivos)</b>	n=135
Si	53 (39,3)
No	82 (60,7)
<b>EHGNA según LAP</b>	n=100
Si EHGNA	75 (75)
No EHGNA	25 (25)
<b>EHGNA según HSI</b>	n=127
No EHGNA	32 (25,2)
Si EHGNA	45 (35,2)
No clasificable	50 (39,4)
<b>EHGNA según FLI</b>	n=118
No EHGNA	61 (51,7)
Si EHGNA	29 (24,6)
No clasificable	28 (23,7)
<b>EHGNA según NAFLD liver fat score</b>	n=47
No EHGNA	41 (82,7)
Si EHGNA	6 (12,8)

CAP: parámetro de atenuación controlada; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica; FLI: Fatty liver index; HSI: hepatic steatosis index; LAP: lipid accumulation product; NAFLD: non-alcoholic liver fatty disease = enfermedad hepática grasa no alcohólica.

### **Prevalencia de Fibrosis asociada a EHGNA**

La prevalencia de fibrosis avanzada asociada a EHGNA fue del 1,5% según ET. Destacar que por el mismo motivo mencionado en el caso de ecografía y CAP, la ET solo pudo realizarse a 65 pacientes de los 144. En la Tabla 7 se muestran los resultados de los índices clínico-analíticos utilizados.

**Tabla 7.** Diagnóstico de fibrosis hepática.

Variable	n (%)
<b>Elastografía de transición</b>	n=65
No fibrosis	60 (92,3)
No clasificable	4 (6,2)
Fibrosis avanzada	1 (1,5)
<b>FIB-4</b>	n=134
Descarta fibrosis	114 (85,1)
No clasificable	18 (13,4)
Confirma fibrosis	2 (1,4)
<b>NAFLD fibrosis score</b>	n=126
Descarta fibrosis	92 (73)
No clasificable	32 (25,4)
Confirma fibrosis	2 (1,6)
<b>HEPamet fibrosis score</b>	n=46
Bajo riesgo de fibrosis avanzada	46 (100)

FIB-4: calculadora de fibrosis 4; HEPamet: índice de fibrosis; NAFLD: non alcoholic fatty liver disease = enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Dado que el número de pacientes evaluados con ET ha sido bajo, de cara al estudio inferencial, se ha considerado como diagnóstico de **fibrosis avanzada** la positividad de 2 o más test clínico-analíticos o uno positivo y otro indeterminado. Atendiendo a ello, los resultados fueron que un **76,3%** (103/135) de los pacientes estudiados **no presentaban fibrosis**, un **21,5%** (29/135) presentaban resultados indeterminados (se remitieron para ser valorados por especialista) y que un **2,2%** (3/135) de los pacientes con EII sometidos a estudio presentaban **fibrosis avanzada**.

### 8.3 FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE EHGNA EN PACIENTES CON EII

#### 8.3.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

En el análisis univariante se observó que los pacientes con EHGNA eran significativamente más mayores (54 años vs 47), tenían IMC superiores (28 vs. 23) y mayor índice cintura/cadera (36 vs 29). Además, presentaban con una frecuencia significativamente superior DM II [RR 2,41(1,704-3,425)], hipercolesterolemia [RR 1,92(1,298-2,853)], hipertrigliceridemia [RR 2,16(1.500-3,110)] y síndrome metabólico [RR 2,49(1,762-3,508)]. Se muestran los datos de forma más detallada en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Características demográficas, hábitos de vida y EHGNA.

VARIABLES	EHGNA (n=53) n (%)	No EHGNA (n=82) n (%)	p valor	RR (IC95%)
<b>Sexo</b> (hombre)	31 (58,5)	36 (43,9)	0,098	
<b>Edad</b> (años, media ± DE)	54,19 ± 12,98	47,28±14,168	<b>0,005</b>	
<b>Peso</b> (kg, media ± DE)	81,76 ± 13,66	65,03 ± 11,73	<b>&lt;0,001</b>	
<b>IPA</b> (rango promedio)	63,46	64,35	0,806	
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> , media ± DE)	28,82± 3,67	23,512 ± 3,62	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Horas de descanso nocturno</b> (rango)	56,94	67,96	0,093	
<b>No adherencia a Dieta Med.</b>	39 (76,5)	44 (58,7)	<b>0,039</b>	<b>1,36(1,033-1,790)</b>
<b>Estado nutricional</b> Bajo peso (kg)	0 (0)	7 (8,6)	<b>&lt;0,001</b>	

Peso normal (kg)	8 (15,1)	51 (63)		
Sobrepeso (kg)	22 (41,5)	18 (22,2)		
Obesidad (kg)	23 (43,4)	5 (6,2)		
<b>Índice cintura/cadera</b> Elevado	36 (67,9)	29 (42)	<b>0,04</b>	<b>1,86(1,179-2,924)</b>
<b>HTA</b>	12 (25,5)	11 (13,4)	0,078	
<b>Insuficiencia renal</b>	4 (7,7)	3 (3,7)	0,306	
<b>Enfermedad CardioV</b>	7 /13,2)	4 (4,9)	0,084	
<b>DM II</b>	7 (13,22)	1 (1,2)	<b>0,04</b>	<b>2,41(1,704-3,425)</b>
<b>Hipercolesterolemia</b>	24 (45,3)	16 (20)	<b>0,002</b>	<b>1,92(1,298-2,853)</b>
<b>Hipertrigliceridemia</b>	18 (34)	7 (9,1)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,16(1.500-3,110)</b>
<b>Síndrome metabólico</b>	16 (30,2)	4 (4,9)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,49(1,762-3,508)</b>
<b>Fumador</b>	5 (10)	9 (11,7)	0,767	
<b>Exfumador</b>	29 (54,7)	33 (40,7)	0,113	
<b>% Grasa corporal DW</b> Elevado	53 (100)	70 (100)	-	
<b>% Grasa corporal CUN-BAI</b> Elevado	53 (100)	59 (85,5)	<b>0,004</b>	
<b>% Grasa corporal BAI</b> Elevado	46 (86,8)	35 (56,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,76(1,388-5,483)</b>

No adherencia a Dieta Med: no tener adherencia a dieta mediterránea; DE: desviación estándar, DM-II: diabetes mellitus tipo II; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; IPA: índice de paquetes de tabaco por año; Puntuación adherencia a Dieta Med: puntuación de adherencia a la dieta mediterránea; RR: Riesgo relativo

El único factor asociado a la EII que se asoció de forma significativa a la presencia de EHGNA fue la edad al diagnóstico ( $p=0,018$ ), observándose que aquellos pacientes con EII que desarrollaban EHGNA tenían mayor edad al diagnóstico de la EII ( $39,23 \pm 14,39$ ) que aquellos que no la desarrollaban ( $33,48 \pm 13,12$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Relación entre EHGNA y EII.

VARIABLES	EHGNA (n=53)	No EHGNA (n=82)	p valor
<b>Tipo de enfermedad</b>			0,277
CI	0 (0)	2 (2,4)	
CU	27 (50,9)	46 (56,1)	
EC	26 (49,1)	34 (41,5)	
<b>Edad al diagnóstico (años <math>\pm</math> DE)</b>	<b>39,23 <math>\pm</math> 14,39</b>	<b>33,48 <math>\pm</math> 13,12</b>	<b>0,018</b>
<b>Enfermedad perianal</b>	5 (9,4)	6 (7,3)	0,661
<b>Localización</b>			0,414
CU Extensa	11 (20,8)	22 (27,2)	
CU Izquierda	10 (18,9)	20 (24,7)	
CU Proctitis	5 (9,4)	5 (6,2)	
EC cólica	2 (3,8)	3 (3,7)	
EC ileal	9 (17)	6 (7,4)	
EC ileocólica	16 (30,2)	23 (28,4)	
EC ileocólica + sup	0 (0)	2 (2,5)	

<b>Patrón EC</b>			0,338
Estenosante	10 (40)	15 (45,5)	
Inflamatorio	8 (32)	16 (48,5)	
Penetrante	7 (28)	2 (6,1)	
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>			0,338
Articulares y cutáneas			
Cutáneas	1 (8,3)	3 (20)	
Espondiloartritis	1 (8,3)	3 (20)	
Oftalmológicas	10 (83,3)	8 (53,3)	
	0 (0)	1 (6,7)	
<b>Cirugía previa</b>			0,836
Colectomía + ileostomía	1 (6,3)	0 (0)	
Perianal	5 (31,3)	5 (31,3)	
Resección colica	1 (6,3)	1 (6,3)	
Resección I.Delgado	1 (6,3)	1 (6,3)	
Resección ileocecal	8 (50)	9 (56,3)	
<b>Remisión clínica</b>	41 (83,7)	64 (86,5)	0,666
<b>Índice de mayo p</b>			0,082
En remisión	19 (73,1)	34 (81)	
Actividad leve	7 (26,9)	5 (11,9)	
Actividad moderada	0 (0)	3 (7,1)	
<b>Índice de Harvey</b>			0,141
En remisión	22 (95,7)	30 (93,8)	
Actividad leve	0 (0)	2 (6,3)	
Actividad moderada	1 (4,3)	0 (0)	
<b>Corticoddependencia</b>	13 (25,5)	22 (27,2)	0,832
<b>Tratamiento</b>			0,313
Biológico	26 (49,1)	33 (40,2)	
Otros	27 (50,9)	49 (59,8)	
<b>CE sistémicos toda la enfermedad (rango)</b>	64,76	67,63	0,664
<b>CE sistémicos últimos 5 años (rango)</b>	70,10	66,64	0,575
<b>CE sistémicos último año (rango)</b>	69,02	67,34	0,747
<b>CE tópicos toda la enfermedad (rango)</b>	65,57	69,57	0,346
<b>CE tópicos últimos 5 años (rango)</b>	68,26	67,83	0,870
<b>CE tópicos último año (rango)</b>	67,00	68,65	0,252

CE: corticosteroides; CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; EC: enfermedad de Crohn;

Las **variables analíticas** que se asociaron de forma significativa con la presencia de EHGNA fueron los valores incrementados en la analítica de ALT ( $p=0,001$ ), GGT ( $p<0,001$ ), creatinina ( $p=0,045$ ), glucosa ( $p=0,003$ ) y triglicéridos ( $p<0,001$ ), y los valores reducidos de plaquetas ( $p=0,01$ ) e INR ( $p=0,001$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Valores analíticos y su asociación con el diagnóstico de EHGNA.

VARIABLE	Si EHGNA (n=53)	No EHGNA (n=82)	p valor
AST (U/I, rango promedio)	68,75	63,26	0,413
ALT (U/I, rango promedio)	79,79	57,58	<b>0,001</b>
GGT (U/I,rango promedio)	89,38	51,15	<b>&lt;0,001</b>
FA (U/I, media ± DE)	73,24±28,47	73,00±23,02	0,958
Bilirrubina total (mg/dl)	0,52±0,27	0,58±0,33	0,278
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /dl, media ± DE)	230,42±56,97	260,20±68,859	<b>0,01</b>
Albúmina (mg/dl, media ± DE)	4,05±0,33	4,04±0,39	0,932
INR (rango, media ± DE)	1,00±0,06	1,05±0,08	<b>0,001</b>
Creatinina (mg/dl, media ± DE)	0,89±0,20	0,82±0,17	<b>0,045</b>
Glucosa (mg/dl, rango promedio)	78,22	57,96	<b>0,003</b>
HDL (mg/dl, media ± DE)	56,28±18,89	59,41±13,51	0,320
LDL (mg/dl, media ± DE)	103,4±34,56	104,48±30,45	0,85
Triglicéridos (mg/dl, rango promedio)	86,62	51,99	<b>&lt;0,001</b>
PCR (rmg/dl, rango promedio)	69,50	63,62	0,384
Índice Neut/linfocito (rango promedio)	62,58	68,37	0,387
Calprotectina (µg/g, rango promedio)	63,31	63,63	0,962

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transferasa; HDL: high density lipoprotein; INR: índice internacional normalizado de estandarización del tiempo de protrombina (international normalized ratio); LDL: low density lipoprotein; PCR: proteína C reactiva; µg: microgramos

### 8.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En base a los resultados del análisis multivariante (Tabla 11), se encontró una asociación independiente entre el desarrollo de EHGNA y las siguientes variables: padecer **DM-II** (OR=12,323, p=0,021), **síndrome metabólico** (OR=8,432, p<0,001), creatina elevada (OR=6,57, p=0,049), **hipertrigliceridemia** (OR=5,143, p=0,001), un **% de grasa elevado** según la formula BAI (OR=5,069, p<0,001), **hipercolesterolemia** (OR=3,310, p=0,002), **índice cadera/cintura elevado** (OR=2,921, p=0,005), **IMC elevado** (OR=1,445 por cada aumento de 1 punto, p<0,001), **edad** (OR=1,038 por cada año, p=0,006), **edad al diagnóstico de EII** (OR1,031, p=0,021), valores elevados de **ALT** (OR=1,052, p=0,004), **GGT** (OR=1,05 p<0,001), **glucosa** (OR=1,034, p=0,008) y **triglicéridos** (OR=1,018, p<0,001).

Por otro lado, se encontró como posibles **factores protectores** (Tabla 11) de forma independiente: la **buena adherencia a la dieta mediterránea** (OR=0,437, p=0,041) y **niveles de plaquetas en rango normal** (OR=0,992, p=0,014).

**Tabla 11.** Principales variables asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de EHGNA. Análisis multivariante

VARIABLES	OR (IC 95%)	p valor
Sexo	1,801 (0,895-3,623)	0,099
<b>Edad (por cada año)</b>	<b>1,038 (1,01-1,06)</b>	<b>0,006</b>
Peso (kg)	0,563 (0,283-1,145)	0,114
<b>IMC elevado (por cada punto) (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>1,445 (1,272-1,641)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Horas descanso nocturno	0,776 (0,583-1,022)	0,071
<b>Tener adherencia a Dieta Med.</b>	<b>0,437 (0,197-0,966)</b>	<b>0,041</b>
Enfermedad CV	2,967 (0,824-10,687)	0,096
<b>Índice cintura cadera (cm)</b>	<b>2,921 (1,381-6,178)</b>	<b>0,005</b>
<b>DM II</b>	<b>12,326 (1,470-103,34)</b>	<b>0,021</b>
<b>Hipercolesterolemia (mg/dl)</b>	<b>3,310 (1,533-7,148)</b>	<b>0,002</b>
<b>Hipertrigliceridemia (mg/dl)</b>	<b>5,143 (1,964-13,468)</b>	<b>0,001</b>

<b>Síndrome metabólico</b>	<b>8,432 (2,634-26,991)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Exfumador	1,758 (0,873-3,537)	0,114
<b>% Grasa BAI</b>	<b>5,069 (1,979-12,983)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad al diagnóstico de la EII</b>	<b>1,031 (1,005-1,058)</b>	<b>0,021</b>
Remisión clínica	0,801 (0,292-2,196)	0,666
<b>ALT (U/I)</b>	<b>1,052 (1,017-1,089)</b>	<b>0,004</b>
<b>GGT ((U/I)</b>	<b>1,05 (1,022-1,08)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/dl)</b>	<b>0,992 (0,986-0,998)</b>	<b>0,014</b>
<b>Cr (mg/dl)</b>	<b>6,57 (1,007-42,839)</b>	<b>0,049</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	<b>1,034 (1,009-1,059)</b>	<b>0,008</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	<b>1,018 (1,010-1,027)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Cr: Creatinina; DM II: diabetes mellitus tipo II; Edad al diagnóstico de la EII: edad al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad CV: enfermedad cardiovascular; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; Puntuación Dieta Med.: puntuación test adherencia a dieta mediterránea; Tener adherencia a Dieta Med.: tener adherencia a dieta mediterránea.

## 9. DISCUSIÓN

Enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad hepática grasa no alcohólica, dos patologías ligadas, en parte, a la que hasta hace no muy poco se consideraba la pandemia del siglo XXI: la obesidad (y sobrepeso). Enfermedad (o aspecto físico para quienes no le confieren la importancia que merece) que ha ido en aumento, a cadencia constante, emulando a los viejos ciclistas en puertos de montaña, a medida que el pelotón de la civilización ha avanzado hacia dietas cada vez más globalizadas, procesadas y de escasa calidad nutricional.

La prevalencia de obesidad en la población española adulta se estima en un 27% (1-3), datos no muy alejados de los obtenidos en nuestro estudio, que arrojan una prevalencia de sobrepeso del 28,7% y de obesidad del 19,6%. Un dato curioso, si tenemos en cuenta que esto era un hecho excepcional en la era pre-biológicos, donde se consideraba, sobre todo en la EC, que la pérdida de peso era una manifestación más de mal control de la enfermedad. Se estima que en los años venideros la obesidad continúe en su escapada del pelotón, escalando rampas de cifras escalofriantes en población general (27 millones de adultos españoles afectados en los próximos 10 años).

La obesidad es un factor prácticamente inherente al desarrollo de síndrome metabólico, el conjunto de factores de riesgo (3 o más) definido por la presencia de circunferencia abdominal elevada, triglicéridos elevados, niveles de HDL-colesterol descendidos, HTA y glucosa en ayunas elevada, de nulo beneficio para la salud (con efectos proinflamatorios, protrombóticos y oxidativos a nivel metabólico), y cuya prevalencia nacional es alarmante: 41% en hombres y 38% en mujeres (8-9). En nuestro estudio, al estar basado en pacientes con EII, resultó diferente a la prevalencia de la población general, encontrando cifras del 13,9% de pacientes afectados de síndrome metabólico, aunque no por ello se desvirtuaron de las líneas generales las cifras de sus factores de riesgo, pues hasta el 48,3% de los pacientes presentaron un IMC elevado, un 53,5% un índice cintura-cadera elevado, un 18,8% hipertrigliceridemia, un 17,3% HTA, un 6,3% DM-II y un 9,8% HDL-bajo. Una posible explicación a estos datos (independientemente de la limitación que ha supuesto la pandemia del Covid-19 a la hora de obtener una muestra mayor de cara al estudio), se podría encontrar en que la media de edad de nuestros pacientes se encontraba en 49,5 años ( $\pm 14$ ), debido a que, generalmente, los pacientes afectados de EII desarrollan su enfermedad en el rango de los 20-40 años, siendo por ello una muestra de población más joven, ergo con menos tiempo para haber desarrollado síndrome metabólico.

Como hemos comentado en la introducción de este trabajo, el síndrome metabólico y los distintos factores de riesgo cardiovascular aparecen íntimamente ligados al desarrollo de EHGNA (ya que hasta un 85% de los pacientes que terminan por desarrollarla presentan, al menos, un factor de riesgo de síndrome metabólico). La EHGNA es considerada actualmente como la enfermedad hepática más prevalente a nivel mundial (hasta 1/4 de la población mundial afectada) y la cual se espera que en los próximos 10 años se convierta en la principal causa de trasplante hepático a nivel mundial (tras la aparición de la terapia antiviral frente al virus de la Hepatitis C) (15-20).

La prevalencia de EHGNA a nivel nacional se estima en un 25,8%, y el grado de fibrosis significativa en un 2,8% de la población general (23). La prevalencia de EHGNA en pacientes afectados de EII no está del todo definida, si bien el estudio transversal de *Chao et al.* cifró esta prevalencia entre el 6,2%-40% sin diferenciar entre CU y EC (70), y una revisión sistemática (más reciente) de *Gizard et al.*, calculó las prevalencias en rangos que oscilaban del 1,5%-39,5% en pacientes afectados de EC y del 1,5-55% en CU (75), aunque ninguno de estos estudios empleó un grupo control con pacientes no afectados de EII. El estudio de *Principi et al.* sí que incluyó un grupo control con pacientes con EII, obteniendo prevalencias de 28% de EHGNA en pacientes con EII y de 20% en el grupo control compuesto por individuos sin EII (74).

La prevalencia de EHGNA en nuestro estudio fue elevada (21,9% con ecografía, 46,2% con CAP y un total de 53/135 pacientes mediante criterios clínico-analíticos/serológicos, lo que supondría el 39,26%). Estos resultados hay que tomarlos con cautela ya que quedaron limitados debido a la emergencia mundial actual provocada por la pandemia del Covid-19, que impidió la realización del cribado de esteatosis mediante pruebas de imagen, como estaba previsto inicialmente, en una parte muy importante de la población a estudio (la ecografía tan solo se pudo realizar en 64 pacientes y el CAP en 65 pacientes). Como se ha explicado previamente para realizar el análisis se tomó como referencia el diagnóstico mediante scores clínico-analíticos, que sí se realizaron en la mayoría de los pacientes (LAP en 100 pacientes, HSI en 127, FLI en 127 y NAFLD *liver fat score* en 47 de los 144 pacientes incluidos en la muestra inicial) siendo la prevalencia de EHGNA obtenida superiores a las referidas por la mayoría de los estudios nacionales e internacionales descritos previamente (39,26%). Es conveniente reseñar que la ecografía suele detectar grasa a partir de 30%, y que el diagnóstico de EHGNA se hace cuando el depósito de grasa supera el 5%, con lo que se pierden muchos casos. La prevalencia más baja de esteatosis por ecografía obtenida en nuestro estudio podría deberse como hemos mencionado a un tamaño muestral inferior y también a este motivo. También es importante mencionar que el porcentaje de grasa corporal calculado mediante la fórmula de Durnin-Womersley, parece estar sesgado y arroja valores muy altos, posiblemente por la subjetividad que implica la medida de los pliegues corporales (es la única fórmula que los incluye). Por ello, en nuestro estudio, se han añadido dos fórmulas más de cálculo de porcentaje de grasa corporal: BAI, y otra más reciente CUN-BAE creada en Navarra y ampliamente validada.

Análogamente a lo sucedido en la EHGNA, con el diagnóstico de fibrosis avanzada encontramos el mismo problema: solo se pudo realizar la elastografía de transición en 65 pacientes, debiendo emplearse como criterio diagnóstico los criterios clínico-analíticos o serológicos. La prevalencia de fibrosis avanzada asociada a EHGNA en nuestra población a estudio (2,2%) es muy similar a la descrita a nivel nacional en población general.

La hipótesis de nuestro estudio, como hemos indicado previamente, radicaba en que se proponía la existencia de un fenotipo diferente de EHGNA en los pacientes con EII. Nosotros hipotetizamos que, en este subgrupo especial de pacientes (pacientes con EII), el desarrollo de EHGNA se vería motivado por la suma de factores de riesgo metabólico y factores de riesgo relacionados con la EII, como su larga duración o su carácter inflamatorio per se, o la alteración de la microbiota intestinal.

El papel de la microbiota (cuya disrupción deriva en un aumento de la respuesta inmune e inflamatoria), del estado proinflamatorio y oxidativo ligado al desarrollo de EHGNA se encuentra también presente en la patología base de este estudio: la enfermedad inflamatoria intestinal. Entidad que afecta a un 0,5% de la población mundial, de creciente incidencia y que en Europa se caracteriza por una mayor prevalencia de CU que de EC, siendo en nuestra población a estudio también más prevalente (56,2% de los pacientes presentaban CU vs 44,4% de pacientes con EC). El estilo de vida sedentario, poco saludable, con dietas procesadas y de ínfima calidad que, por desgracia, está a la orden del día en cada vez más hogares del planeta, se postulan también como una posible hipótesis del aumento en la incidencia de la EII.

Un resultado interesante que mostró nuestro estudio y que seguiría esta misma línea fue el hecho de que tan solo un 34,4% de los pacientes con EII presentaba una buena adherencia a la dieta mediterránea, considerada una de las más saludables del mundo y que, como demostraron *Estruch et al.* en el Estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), puede presentar hasta un 30% de reducción del riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovasculares. Con motivo de este estudio comenzó a emplearse el cuestionario MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) de 14 ítems (Anexo 5), del cual hemos hecho uso nosotros para cribar esta buena adherencia o no a la dieta mediterránea. Actualmente, no existe ningún estudio que haya validado esta encuesta en pacientes con EII, pero los estudios previos en otras cohortes ya muestran que es una buena herramienta y que da resultados similares a la encuesta completa realizada en el estudio PREDIMED (incluso en estudios realizados en territorios “no Mediterráneos” como el Reino Unido) (76-78). Siguiendo la línea de estos estudios, nuestros resultados mostraron que seguir una dieta mediterránea se presentaba como un factor protector frente al desarrollo de EHGNA (OR=0,437, p=0,041). En base a nuestro estudio, parece que seguir una adecuada dieta podría actuar como factor protector para el desarrollo de EHGNA, especialmente en nuestros pacientes con EII (reforzándolo el hecho de que, en aquellos que tenían EHGNA, un 76,5% no presentaban buena adherencia a esta dieta frente al 58,7% de los que no tenían EHGNA).

Además de la dieta, hemos hallado en nuestro estudio otros factores de riesgo y factores protectores del desarrollo de EHGNA en esta población tan concreta como son los pacientes con EII, que irían en consonancia con los observados en otros estudios:

El estudio de *Palumbo et al.* introducía la hipótesis de que los pacientes con EII podrían desarrollar EHGNA con menos factores de riesgo metabólico que la población general (basándose en datos como que el 46% de los pacientes con EHGNA y EII presentaba niveles de triglicéridos normales y un 15,3% un IMC normal). Aún así los principales predictores de EHGNA en pacientes con EII en el estudio de *Palumbo et al.* fueron los niveles elevados de triglicéridos y el IMC elevado, por lo que concluían que los factores de riesgo metabólico favorecen el desarrollo de EHGNA tanto en población sana como en población afecta por EII. Este estudio mostraba que la EHGNA estaba presente en un 46,1% de los pacientes con sobrepeso y EII, y en un 75% de los obesos con EII de base. Además, un IMC en rango de obesidad resultó ser la variable predictora

con mayor fuerza estadística para el desarrollo de fibrosis significativa (el 38,5% de los pacientes obesos en el estudio presentaban fibrosis significativa). Finalmente, planteó el hecho de que la edad actuaría como factor independiente tanto para EHGNA como para fibrosis (a mayor edad, mayor desarrollo de estas entidades) (73).

Nuestro estudio encontró que la hipertrigliceridemia multiplicaba por 5 el riesgo de presentar EHGNA [OR del 5,143 ( $p=0,001$ )], encontrándose hasta en el 34% de aquellos pacientes con EHGNA vs un 9,1% de los pacientes que solo tenían EII. En cuanto al IMC también estaba incrementado en los pacientes con EHGNA ( $28,82 \pm 3,67$ ) vs.  $23,51 (3,62)$  en pacientes sin EHGNA. El análisis multivariante encontró que el riesgo de presentar EHGNA se incrementaba un 44% por cada aumento de 1 punto del IMC ( $OR= 1,44$ ). En lo referente a la edad, planteada como un factor independiente para el desarrollo de EHGNA y fibrosis en el estudio de *Palumbo et al*, nuestro estudio encontró que el riesgo de desarrollar EHGNA se incrementaría un 3,8% por cada año ( $OR=1,038$ ).

El estudio de *Magri et al*. mostraba resultados como que los pacientes afectados de EII con EHGNA eran significativamente mayores que aquellos que no presentaban EHGNA (54 años vs 47 años,  $p=0,001$ ). También arrojó datos como que aquellos que desarrollaban EHGNA presentaban niveles de glucosa basal superiores ( $98,07$  mg/dl en pacientes con EII que desarrollaban EHGNA vs  $89,79$  mg/dl en pacientes con EII sin EHGNA,  $p=0,03$ ) y un mayor IMC ( $26,54$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes con EII y EHGNA vs  $23,88$  kg/m<sup>2</sup> en pacientes con EII sin EHGNA). En lo referente al perfil metabólico en torno al desarrollo de EHGNA en EII, este estudio indicó que el síndrome metabólico aumentaba hasta 4 veces el riesgo de desarrollar EHGNA ( $OR=4,12$ ,  $p=0,001$ ), un IMC elevado hasta 9 veces ( $OR=9,21$ ,  $p=0,0002$ ) y un porcentaje elevado de grasa corporal lo incrementaba hasta más de 3,5 veces ( $OR=3,82$ ,  $p=0,001$ ), aunque el hecho de presentar DM-II no se asoció al desarrollo de EHGNA en pacientes con EII (79).

En nuestro estudio, también se siguió la línea planteada por el estudio de *Magri et al*. en lo referente a la edad: los pacientes afectados de EII con EHGNA presentaban una media de edad significativamente superior que los pacientes con EII que no tenían EHGNA (54,1 vs. 47,2 años, respectivamente). En la misma línea irían los valores de glucosa basal: los pacientes que presentaban EHGNA presentaban una glucosa basal de  $78,22$  mg/dl vs  $57,96$  mg/dl en aquellos que no se encontraban afectados de EHGNA ( $p=0,003$ ). Nuestro estudio mostraría resultados más elevados en lo relativo al síndrome metabólico, que aumentaría hasta 8,5 veces el riesgo de desarrollar EHGNA que en aquellos pacientes que no lo presentasen ( $OR=8,432$ ,  $p<0,001$ ), y en el porcentaje de grasa corporal (en nuestro caso medido por la fórmula BAI), que lo aumentaría hasta 5 veces ( $OR=5,069$ ,  $p<0,001$ ), y sí que se asociaría la DM-II al desarrollo de EHGNA, siendo la variable que más aumentaría el riesgo de desarrollar EHGNA, hasta 12 veces ( $OR=12,326$ ,  $p=0,021$ ).

Como se ha comentado, varios autores, y también nuestra hipótesis inicial, proponen un fenotipo diferente de desarrollo de EHGNA en los pacientes afectados de EII, puesto que, al ser comparados con la población general, muchos presentaban, en líneas generales, menor IMC y menor prevalencia de factores de riesgo metabólicos asociados, recogido, entre otros, en el trabajo de *Adams et al* (73). Como se recalca en la introducción de este trabajo, estudios previos muestran que un 7% de los pacientes sin EII con IMC normal presentaba EHGNA. En nuestro trabajo, las cifras en pacientes con EII se incrementaban hasta el doble, concretamente un 15,1% de los pacientes con EII tenían EHGNA a pesar de presentar un peso normal. Estos datos de nuestro

estudio podrían ir en consonancia con la hipótesis de un fenotipo de EHGNA diferente al propuesto tradicionalmente, que versaba sobre el desarrollo de EHGNA en base a factores de riesgo no metabólicos. Así, los pacientes con EII podrían desarrollar EHGNA no solo por factores de riesgo metabólico sino también por un mayor estado inflamatorio y oxidativo (encontrado un fenotipo inmunomediado, relacionado con la disrupción en la microbiota intestinal presente en ambas patologías).

Este perfil inmunomediado ahondaría más en la propia patogenia de base de la EII, presentando un efecto aditivo a una entidad cuya característica per sé es la inflamación. Del mismo modo, el hecho de que este perfil de paciente desarrolle a una edad temprana una entidad de carácter crónico influye en que, durante largo tiempo, su organismo se enfrente a un estado de mayor inflamación y disrupción en la microbiota, que facilitaría un desarrollo más temprano de EHGNA al añadir los factores de riesgo de esta.

Sobre este tema trabajaron en su estudio *Sartini et al.*, quienes hablaron de **fenotipos específicos en la población con EII**, remitiéndose al hecho de que tanto EII como EHGNA se asocian a mayor permeabilidad intestinal y translocación bacteriana (o disrupción de la microbiota intestinal). Este estudio, uno de los pocos que empleó un grupo control (compuesto por pacientes sin EII que desarrollaban EHGNA), concluyó que los pacientes con EII que desarrollaban EHGNA eran más jóvenes que aquellos del grupo control ( $51,2 \pm 11,8$  vs  $54,9 \pm 12,5$  años,  $p=0,03$ ), tenían menos probabilidad de presentar alteración de las enzimas hepáticas ( $42,3$  vs  $57,9\%$ ,  $p=0,03$ ), y presentaban un aumento en los niveles plaquetas y PCR ( $p=0,001$ ). Asimismo, presentaban menor peso corporal ( $78,1 \pm 13,3$  kg vs  $82 \pm 15,8$  kg,  $p=0,04$ ), menor circunferencia abdominal ( $97,7 \pm 14$  cm vs  $102 \pm 14,5$  cm) y menor IMC ( $28,6 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> vs  $30,2 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>). Por último, encontraron que estos pacientes presentaban con menor frecuencia HTA, HDL reducido y glucosa basal elevada que el grupo control, y que el síndrome metabólico era menos prevalente en comparación con el grupo control ( $23,1\%$  vs  $56,6\%$ ,  $p<0,001$ ). Postularon finalmente el hecho de que en este grupo de pacientes con EII, un mal control de su enfermedad o una mayor severidad de esta serían los principales promotores de desarrollo de EHGNA, dentro de este fenotipo inmunomediado, independiente del perfil metabólico (80).

Para valorar la influencia de factores de riesgo no metabólico asociados a EII involucrados en el desarrollo de EHGNA nuestro estudio tiene dos limitaciones: en primer lugar, el tamaño muestral, y en segundo lugar no contar con un grupo de control como el estudio de *Sartini et al.* En nuestro estudio la edad al diagnóstico de EII ( $p=0,018$ ) fue el único factor asociado a la EII que influyó de forma significativa en el desarrollo de EHGNA, como veíamos previamente. Finalmente, en nuestro estudio ninguna variable respecto al control de su enfermedad resultó estadísticamente significativa.

En lo referente al fenotipo metabólico, nuestro estudio reforzaría esta hipótesis de que los factores de riesgo metabólico favorecen el desarrollo de EHGNA en los pacientes con EII, observando un mayor nivel de triglicéridos en sangre y un IMC superior a 25 en pacientes con EII, haciéndonos plantear el hecho de que sería interesante realizar un control estricto de estas variables para frenar el aumento de la incidencia en los pacientes con EII (en comparación con el trabajo de *Palumbo et al.*). De igual manera, los pacientes que desarrollaban EHGNA presentaban con mayor frecuencia síndrome metabólico y un porcentaje elevado de grasa corporal, así como mayores niveles de glucosa plasmática (también presente en el estudio de *Sartini et al.*), factores de riesgo que se asociarían de forma significativa al desarrollo de EHGNA en pacientes con EII. En lo

referente a la DM-II, encontraríamos discrepancias entre el trabajo de *Magri et al.* y el nuestro, aunque el hecho de que se asocie de forma significativa la presencia de niveles más elevados de glucosa basal en los pacientes que desarrollan EHGNA con respecto a los que no la desarrollan, junto con que en nuestro estudio se asocie de forma estadísticamente significativa como variable de riesgo, nos haría plantear a la DM-II como un factor independiente de desarrollo de EHGNA en pacientes con EII. En cuanto a los niveles reducidos de plaquetas ( $p=0,01$ ) propuestos en el trabajo de *Sartini et al.*, nuestro estudio apoyaría la teoría de que este factor se relaciona con el fenotipo metabólico. Respecto a la circunferencia abdominal, nuestro estudio empleó como variable el índice cintura/cadera, encontrándose elevado en el 67% de los pacientes que desarrollaba EHGNA en comparación con un 42% en aquellos que no la presentaban, reforzando la hipótesis del fenotipo metabólico. Conviene destacar que las variables de HTA y HDL reducido no resultaron estadísticamente significativamente en nuestro estudio.

Por ello, encontramos que nuestro estudio, pese a las limitaciones que ha encontrado, concuerda con las ideas de que niveles elevados de triglicéridos, glucosa, porcentaje de grasa corporal, así como un IMC elevado, síndrome metabólico, DM-II influirían como factores de riesgo metabólico en el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII, ahondando en el fenotipo metabólico y en que los factores de riesgo metabólico son un suceso prácticamente inherente al desarrollo de esta entidad, tanto en enfermos de EII como en pacientes sin esta patología. El hecho de que un porcentaje nada desdeñable de pacientes con EII presentase EHGNA con un IMC en rango normal (15,1%) podrían acercar nuestro estudio a la hipótesis del fenotipo inmunomediado. El hecho de no poder disponer de una muestra amplia, de un grupo control con pacientes no afectados de EHGNA y no haber podido realizar con precisión todas las pruebas diagnósticas en los pacientes sometidos a estudio ha podido influir en que la hipótesis inmunomediada no se haya podido apoyar más sólidamente con nuestros resultados.

Pese a ello, el hecho de que una literatura cada vez más amplia ahonde en la idea de este fenotipo nos hace seguir valorándolo como objeto de futuros estudios, una vez la crisis sanitaria y mundial ocasionada por la mayor pandemia de la historia reciente se solucione y todo vuelva a su cauce.

## 10. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de EHGNA en pacientes con EII es similar e incluso superior (según método diagnóstico usado, 21,9% por ecografía, 46,2% por CAP, 39,3% por serología) a la descrita en población general.
2. La prevalencia de fibrosis avanzada en pacientes con EII se cifró en 2,2%, similar a la descrita en población general.
3. La DM-II, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la edad, el IMC elevado, el porcentaje de grasa corporal aumentado, los niveles elevados de glucosa plasmática y el propio síndrome metabólico, aumentarían significativamente el riesgo de desarrollo de EHGNA en pacientes con EII.
4. Un 15,1% de pacientes con EII desarrolló EHGNA con un IMC normal, siendo el doble del descrito hasta ahora en población general lo que apoyaría la teoría del fenotipo inmunomediado.
5. La dieta mediterránea podría actuar como factor protector para el desarrollo de EHGNA en pacientes con EII.
6. No se hallaron factores de riesgo de desarrollo de EHGNA asociados a la EII salvo la edad al diagnóstico. Esto podría deberse al pequeño tamaño muestral del estudio.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Pelegrina-Cortés B, Ramos Carrasco A. Obesity, has anything changed?. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2020;37(1):1-3.
2. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(11):916-24.
3. Yáñez-Ortega JL, Arrieta-Cerdán E, Lozano-Alonso JE, Gil Costa M, Gutiérrez-Araus AM, Cordero-Guevara JA, et al. Prevalence of overweight and obesity in child population. A study of a cohort in Castile and Leon, Spain. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66(3):173-80.
4. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-50.
5. WHO | BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. World Health Organization. 2020 [citado 8 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/)
6. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-7.
7. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015;313:1973-1974.
8. Gao W. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:757-762.
9. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Vol. 2, *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2009. p. 231-7.
10. Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, et al. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in GulfCooperation Council Countries: A systematic review. *Diabet Med*. 2010;27:593-597.
11. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20.
12. Nutrición y síndrome metabólico - Dialnet [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://dialnet-unirioja.es/cuarzo.unizar.es:9443/servlet/articulo?codigo=4192339>
13. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328-49
14. Musso G, ROBERTO GAMBINO M, SIMONA BO M, 2, BARBARA UBERTI M, GIAMPAOLO BIROLI M, et al. Included in the Definition of Metabolic. *Diabetes Care*. 2008;31(3)
15. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin

- resistance: From bench to bedside. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):16-26.
16. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):1-6.
  17. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):377-86.
  18. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic síndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418:55-65
  19. Younossi, Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84.
  20. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism.* 2016;65(8):1109-23.
  21. Younossi Z, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;15(1):11-20.
  22. Anstee QM, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;16(7):411-428
  23. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):197-211.
  24. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(16):4079-90
  25. Valenti, L. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1209-17.
  26. Liu, Y. L. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014 Jun 30;5:4309.
  27. Younossi ZM et al. The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Jul 4.
  28. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68(2):305-15.
  29. EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice. Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–402.
  30. Vilar-Gomez I, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver

- disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):305-315.
31. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):475-85.
  32. Kwok R, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.
  33. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* 2019;95(1124):314-22.
  34. Kwok R, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.
  35. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res.* 2016;46(9):862-70.
  36. Ampuero J, et al. HEPAmet Registry. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun 11
  37. Ampuero J, Aller R, Gallego-durán R, Crespo J, Calleja JL, García-monzón C, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol.* 2020
  38. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307-26.
  39. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7392-402
  40. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. clínicos, bioquímicos y por imágenes. 2017;4(1):37-46.
  41. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7236-51
  42. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*

43. Yoneda M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-378
44. Karlas T, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022–30
45. Castera L, et al. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4
46. Khasawneh M, Spence AD, Addley J, Allen PB. The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):553-9
47. Prieto RA. Estudio de polimorfismos genéticos en los genes HLA, MICA, NOD2 y TLRs en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. Universidad de Granada; 2012 [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/44086>
48. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1-106.
49. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105-22.
50. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis: Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*. 2014;61(1):1-32.
51. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
52. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
53. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10.
54. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47(9):979–86.
55. Van Der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1499-509.
56. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and management. *Am Fam*

Physician. 2018;98(11):661-9

57. J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140: 1785–1794
58. Williams CN. Does the incidence of IBD increase when persons move from a low- to a high-risk area? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(suppl 2): S41–S42.
59. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–1471.
60. Rizzello F, Spisni E, Giovanardi E, Imbesi V, Salice M, Alvisi P, et al. Implications of the westernized diet in the onset and progression of IBD. *Nutrients*. 2019;11(5):1-24.
61. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-99.
62. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-53.
63. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1051-62.
64. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn’s, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349-55.
65. 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
66. 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 Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22
67. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607
68. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Surgical Treatment. *J Crohn’s Colitis*. 2020;14(2):155-68.
69. Adamina M, Angriman I, Bemelman WA, Biancone L, D’Hoore A, van Overstraeten A de B, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn’s Colitis*. 2015;9(1):4-25

70. 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.
71. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):124-33
72. Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1-8.
73. 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.
74. Lapumnuaypol K, Kanjanahattakij N, Pisarcik D, Thongprayoon C, Wijarnprecha K, Cheungpasitporn W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):854-60.
75. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:3–15.
76. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90
77. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-5.
78. Papadaki A, Johnson L, Toumpakari Z, England C, Rai M, Toms S, et al. Validation of the English version of the 14-item mediterranean diet adherence screener of the PREDIMED study, in people at high cardiovascular risk in the UK. *Nutrients*. 2018;10(2)
79. Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5676-86.
80. 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).
81. Monrroy H, Ibáñez P. Clasificaciones en Gastroenterología Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal Severity classification in IBD. Vol. 24, *Gastroenterol. latinoam*. 2013.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1. TABLAS E IMÁGENES

**Tabla 1. Diagnóstico clínico del síndrome metabólico. Adaptada de Gao et al. (8).**

Factores de riesgo	Nivel definitorio
<b>Obesidad abdominal, en forma de circunferencia abdominal</b> <sup>a,b</sup> Hombres Mujeres	>102 cm >88 cm
<b>Triglicéridos</b>	≥150 mg/dl
<b>HDL-colesterol</b> Hombres Mujeres	<40 mg/dl <50 mg/dl
<b>Tensión arterial</b>	≥130/≥85 mmHg
<b>Glucosa en ayunas</b>	≥110 mg/dl

HDL: high-density lipoprotein

a: Sobre peso y obesidad se asocian con resistencia insulínica y síndrome metabólico. Sin embargo, la presencia de obesidad abdominal se correlaciona de forma más significativa con factores de riesgo metabólico que un índice de masa corporal (IMC) elevado. Por lo tanto, la medida de la circunferencia abdominal se recomienda para identificar el componente del peso corporal del síndrome metabólico

b: Algunos pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo metabólico cuando la circunferencia abdominal aumenta de forma individual, de 94-102cm. Estos pacientes podrían tener una mayor contribución genética a la resistencia insulínica. Podrían beneficiarse de cambios en sus hábitos de vida del mismo modo a varones con niveles de circunferencia abdominal más elevados.

**Tabla 2. Definiciones de síndrome metabólico. Adaptada de Huang et al. (9).**

NCEP ATP III (revisión de 2005)		OMS (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Requisito absoluto	Ninguno	Resistencia insulínica (IG, IGA, DM-II u otra evidencia de RI)	Hiperinsulinemia (insulina plasmática >75 percentil)	Obesidad central (circunferencia abdominal): ≥94cm (H), ≥80 cm (M)
Criterio	Cualquiera de los 3 criterios inferiores	RI o diabetes, más dos de los 5 criterios inferiores	Hiperinsulinemia, más dos de los 4 criterios inferiores	Obesidad, más dos de los 4 criterios inferiores
<b>Obesidad</b>	Circunferencia abdominal: >40 pulgadas (H), >35 pulgadas (M)	Índice cintura/cadera: >0,90 (H), >0,85 (M); o IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	Circunferencia abdominal: ≥94c (H), ≥80 cm (M)	Obesidad central, ya requerida.
<b>Hiperglicemia</b>	Glucosa en ayunas ≥100mg/dl o tratamiento farmacológico	RI, ya requerida	RI, ya requerida	Glucosa en ayunas ≥100mg/dl
<b>Dislipidemia</b>	Triglicéridos ≥150mg/dl o tratamiento farmacológico	TG≥150mg/dl o HDL-colesterol<35mg/dl (H), <39mg/dl (M)	Triglicéridos ≥177mg/dl o HDL-colesterol <39mg/dl	Triglicéridos ≥150mg/dl o tratamiento farmacológico
<b>Dislipidemia (secundaria, criterio aparte)</b>	HDL-colesterol <40mg/dl (H), <50mg/dl (M) o tratamiento farmacológico			HDL-colesterol <40mg/dl (H), <50mg/dl (M) o tratamiento farmacológico
<b>HTA</b>	>130 mmHg sistólica o >85mmHg diastólica o tratamiento farmacológico	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o tratamiento farmacológico	>130 mmHg sistólica o >85mmHg diastólica o tratamiento farmacológico
<b>Otros criterios</b>		Microalbuminuria <sup>1</sup>		

DM-II: diabetes mellitus tipo II; H: hombres; HTA: hipertensión arterial; IG: intolerancia a la glucosa; IGA: intolerancia a la glucosa en ayunas; IMC: índice de masa corporal; M: mujeres; RI: resistencia insulínica;

1: Albuminuria: excreción urinaria de albúmina ≥20µg/min o índice albúmina/creatinina ≥30mg/g.

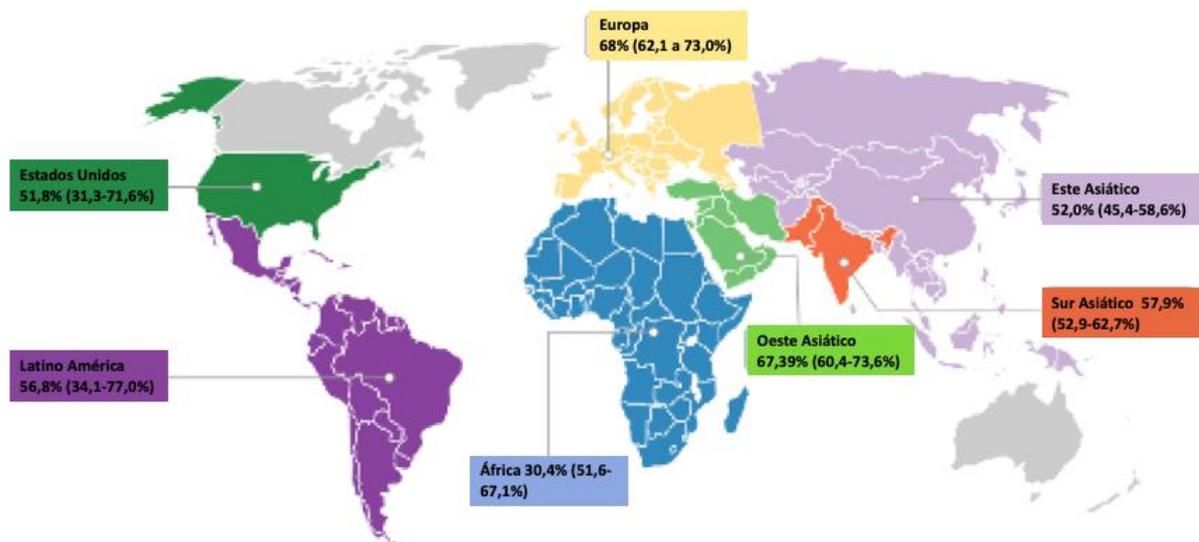


Imagen 1. Prevalencia global y regional de EHGA en pacientes con DM-II. Adaptada de *Vilar-Gomez et al. (28)*.

## ANEXO 2. ÍNDICE DE MAYO E ÍNDICE DE HARVEY

Variable	Puntuación
<b>1. Frecuencia defecatoria</b>	
Normal	0
1-2 dep/día más de lo habitual	1
3-4 dep/día más de lo habitual	2
> 4 dep/día más de lo habitual	3
<b>2. Sangrado rectal</b>	
Ninguno	0
Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	1
Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	2
Rectorragia sin heces	3
<b>3. Apariencia endoscópica de la mucosa</b>	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3
<b>4. Valoración médica</b>	
Normal	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3
Remisión: UCDAI < 2	
Enfermedad grave: UCDAI > 9	

Tabla 12 – Índice de Mayo para Colitis ulcerosa (81).

	0	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Bienestar general	Muy bien	Ligero decaimiento	Malo	Muy malo	Terrible
Dolor abdominal	No	Leve	Moderado	Grave	
Masa abdominal	No	Dudosa	Definitiva	Definitiva y dolorosa	
Número de deposiciones líquidas/día	Sumar las deposiciones del día previo				
Complicaciones: 1 pto. por cada complicación	- Artralgia		- Fisura anal		
	- Uveítis		- Nueva fistula		
	- Eritema nodoso		- Absceso		
	- Ulceras aftosas		- Pioderma gangrenoso		

Tabla 13 – Índice de Harvey – Bradshaw para la enfermedad de Chron (81).

### ANEXO 3. Documentos empleados en el estudio

Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad grasa hepática no alcohólica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y validación del score HEPASmet en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Número de paciente: \_\_\_\_\_

Tipo paciente: Caso / Control

Variables demográficas					
Edad			Exfumador:	Sí	No
			exfumadores:	IPA	Años:
Sexo	Hombre	Mujer	Fumador pasivo	Sí	No
Consumo de alcohol (g/día) → 1 unidad 10gr	No	Sí (cantidad)	¿Consumo otras drogas?	Sí	No
Consumo activo de tabaco (IPA)			En caso afirmativo ¿Cuáles?		
Antecedentes médicos					
Enfermedad renal (en caso positivo especificar estadio)	No	I	II	III	IV
Enfermedad cardiovascular	Sí			No	
Enfermedad cerebrovascular	Sí			No	
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (TAs > 120 y/o TAs > 90)	Sí			No	
DM II	Sí			No	
Hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL)	Sí			No	
HDL reducido	No	Mujer < 50 mg/dL		Hombre < 40 mg/dL	
Hipertrigliceridemia (Tg > 150 mg/dL)	Sí			No	
Variables tomadas en la exploración física					
Peso (Kg)			IMC		
Talla (cm)			TA		
Pliegues cutáneos (mm)	Bicipital	Tricipital		Subescapular	Suprailiaco
Perímetro muscular del brazo (Perímetro total del brazo – Pliegue tricipital)					
Circunferencia de la cintura (cm)					
Índice cintura/cadera (cm)					
Variables analíticas					
Anti-VHC			INR		
HBsAg			Creatinina		
Anti-HBc			Glucosa en ayunas (casos)		
AST			Hb. Glicada (casos)		
ALT			Insulina en ayunas (casos)		
GGT			Colesterol HDL		
FA			Colesterol LDL		
Bilirrubina total	Dir:	Ind:	Triglicéridos		
Plaquetas			PCR (casos)		
Albúmina			Calprotectina fecal (casos)		

Imagen 2 – Hoja de recogida de datos empleada en cada paciente para el estudio (parte 1).

Enfermedad Inflamatoria Intestinal			
Edad al diagnóstico			
Tipo de enfermedad	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Colitis Indeterminada
Localización	Colitis Ulcerosa		Enfermedad Crohn
	Proctitis		Ileal
	CU Izquierda		Ileocólica
	CU extensa		Cólica
		Perianal	
		Tracto superior	
Patrón (En caso de Enf. Crohn)	Inflamatorio	Estenosante	Penetrante
Actividad actual	Índice Mayo (CU)		Índice Harvey-Bradshaw (EC)
Manifestaciones extraintestinales	Espondiloartritis	Cutáneas	Oftalmológicas
	Colangitis esclerosante	Renales	Pulmonares
Cirugía previa	Resección ileo-cecal		Colectomía + ileostomía
	Colectomía + reservorio		Perianal
Tratamiento actual de EII	Ningún tratamiento		5-ASA
	Tiopurinas		Metotrexato
	Infliximab		Adalimumab
	Vedolizumab		Ustekinumab
	Tacrólimus		Corticoides
	Antibióticos		Probióticos
Historia de la toma de CE Ciclos último año Ciclos últimos 5 años Ciclos a lo largo de su EII	CE sistémicos		CE tópicos

Diagnóstico de EHGNA				
Pruebas			Marcadores biológicos	
Ecografía Esteatosis Grado	Si		No	HSI
	Leve	Moderado	Grave	FLI
				NAFLD liver fat score
CAP				LAP
Diagnóstico de fibrosis en los pacientes diagnosticados de EHGNA				
Fibroscan (Kpa)				
NAFLD fibrosis score				
FIB-4				
HEPamet score				

Imagen 3 – Hoja de recogida de datos empleada en cada paciente para el estudio (parte 2).

SCREENING NUTRICIONAL MUST=		
IMC	Pérdida peso involuntaria en los últimos 3-6 meses	Enfermedad aguda grave que impida nutrición en > 5 días = 2 pts
IMC > 20 = 0	< 5% = 0	
18.5-20 = 1	5-10% = 1	
< 18.5 = 3	10% = 2	

TEST GLIM ¿un requisito de cada +? → Si / No	
Variables fenotípicas	Variables etiológicas
Pérdida de peso involuntaria =1	Asimilación de nutrientes reducida por enfermedad de base o codición inflamatoria activa= 1
Bajo IMC = 1	
Masa muscular reducida = 1	

Imagen 4 – Hoja de recogida de datos empleada en cada paciente para el estudio (parte 3).

## ANEXO 4. FÓRMULAS DE LOS ÍNDICES EMPLEADOS

### INDICES EHGNA

- **ELI** (*Fatty liver index*)=  $(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745) \cdot 100$ ; se calcula empleando el IMC, perímetro abdominal (cm), triglicéridos (mg/dl) y GGT (U/L). Los puntos de corte utilizados son: < 30 para descartar esteatosis hepática y > 60 para diagnosticarla. Cualquier otro valor se considerará como “no clasificable”.
- **HSI** (*Hepatic steatosis index*) =  $8 \times \text{ALT/AST} + \text{BMI} + 2$  (si DM2) + 2 (si mujer); se calcula mediante los valores de AST (U/l), ALT (U/l), IMC y la presencia o no de DM2. Los puntos de corte empleados son: < 30 para descartar esteatosis hepática, y  $\geq 36$  para diagnosticarla. Cualquier otro valor se considerará como “no clasificable”.
- **NAFLD liver fat score** =  $-2.89 + 1.18 \cdot \text{síndrome metabólico (si= 1/no=0)} + 0.45 \cdot \text{DM2 (si= 1/no=0)} + 0.15 \cdot \text{insulina en ayunas (mU/L)} + 0.04 \cdot \text{AST en ayunas (U/L)} - 0.94 \cdot \text{AST/ALT}$ ; se calcula con 5 variables: síndrome metabólico, DM 2, insulina de ayuno, AST y ALT. El diagnóstico de esteatosis se realizará con un valor de  $-0,640$
- **LAP** (*Lipid accumulation product*): (Perímetro abdominal - 65 en hombres, 58 en mujeres)  $\times$  triglicéridos; incluye el perímetro abdominal (cm), triglicéridos (mM) y género. El diagnóstico de esteatosis hepática se realizará con un valor superior a 30,5 en hombres y 23 en mujeres.

### INDICES FIBROSIS

- **NAFLD fibrosis score**:  $1,675 + 0,037 \times \text{EDAD} + 0,094 \times \text{IMC} + 1,13 \times (1 \text{ si diabetes tipo 2, } 0 \text{ si no diabetes tipo 2}) + 0,99 \times (\text{AST/ALT}) - 0,013 \times \text{plaquetas} - 0,66 \times \text{albúmina}$ ; combina la edad, la presencia o no de DM2, el IMC, plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ ), albúmina (mg/dl), AST (U/l) y ALT (U/l). Los puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3-F4) serán valores superiores a 0,676. Para descartar fibrosis avanzada, se empleará un valor inferior a -1,455 en menores de 65 años, e inferior a 0,12 en pacientes de 65 años o más. Cualquier otro valor se considerará como “indeterminado”.
- **FIB-4**:  $\frac{\text{Edad} \times \text{AST}}{\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}}$ ; se calcula mediante las plaquetas ( $\times 10^9/\text{L}$ ), ALT (U/l), AST (U/l) y la edad. Los puntos de corte utilizados son, para descartar fibrosis avanzada, valores inferiores a 1,3 en menores de 65 años y menores de 2 en pacientes de 65 años o más. Se realizará el diagnóstico de fibrosis avanzada con valores superiores a 2,67. Cualquier otro valor será considerado como “indeterminado”.
- **HEPAmét**: incluye edad, sexo, DM, HOMA, AST, albúmina y plaquetas; se calcula con las variables sexo, edad, peso, altura, DM2, HOMA-IR (si el paciente no es diabético), ATL, albúmina y plaquetas. Valores < 0,12 indican fibrosis leve o no fibrosis (F0-F1) y valores  $\geq 0,47$  indican fibrosis avanzada (F3-F4).

## ANEXO 5. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA.

	Frequency <sup>1</sup>
1. Do you use olive oil as the principal source of fat for cooking?	Yes
2. How much olive oil do you consume per day (including that used in frying, salads, meals eaten away from home, etc.)?	$\geq 4$ Tbsp <sup>5</sup>
3. How many servings of vegetables do you consume per day? Count garnish and side servings as 1/2 point; a full serving is 200 g.	$\geq 2$
4. How many pieces of fruit (including fresh-squeezed juice) do you consume per day?	$\geq 3$
5. How many servings of red meat, hamburger, or sausages do you consume per day? A full serving is 100–150 g.	$< 1$
6. How many servings (12 g) of butter, margarine, or cream do you consume per day?	$< 1$
7. How many carbonated and/or sugar-sweetened beverages do you consume per day?	$< 1$
8. Do you drink wine? How much do you consume per week?	$\geq 7$ cups <sup>6</sup>
9. How many servings (150 g) of pulses do you consume per week?	$\geq 3$
10. How many servings of fish/seafood do you consume per week? (100–150 g of fish, 4–5 pieces or 200 g of seafood)	$\geq 3$
11. How many times do you consume commercial (not homemade) pastry such as cookies or cake per week?	$< 2$
12. How many times do you consume nuts per week? (1 serving = 30 g)	$\geq 3$
13. Do you prefer to eat chicken, turkey or rabbit instead of beef, pork, hamburgers, or sausages?	Yes
14. How many times per week do you consume boiled vegetables, pasta, rice, or other dishes with a sauce of tomato, garlic, onion, or leeks sautéed in olive oil?	$\geq 2$

Imagen 5. Cuestionario de adherencia a dieta mediterránea (MEDAS) (80).