

Manifestaciones hepatobiliares asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal

Villalobos-Orozco, Mervin W.; Bernal-Cuartas, Carolina

Mervin W. Villalobos-Orozco

gastroenlinea2020@gmail.com.

Gastroestudio Unidad Videoendoscópica S.A.S.,
Colombia

Carolina Bernal-Cuartas

Gastroestudio Unidad Videoendoscópica S.A.S.,
Colombia

HepatoLOGÍA

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 3, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 09 Mayo 2023

Aprobación: 25 Julio 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744426007/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112330.91>.

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba dos entidades, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), las cuales son enfermedades inmunomediadas, crónicas y recurrentes que, aunque afectan al intestino, pueden ir acompañadas de manifestaciones extraintestinales de tipo hepatobiliar en el 5 % de los casos. Entre ellas, las más frecuentes son la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), la colelitiasis, la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colangitis relacionada con IgG4, la hepatitis autoinmune (HAI), el síndrome de superposición HAI/CEP, así como la lesión hepática inducida por fármacos (DILI); y otras menos frecuentes como la colangitis biliar primaria (CBP), la trombosis de la vena porta, los abscesos hepáticos, la hepatitis granulomatosa, las hepatitis B y C, la reactivación de la hepatitis B por terapia inmunosupresora, y la amiloidosis. Estas manifestaciones hepatobiliares cursan con una fisiopatología similar o inclusive la misma de la EII, en la que participan el sistema inmune innato y adaptativo, alteración de la microbiota (disbiosis), permeabilidad intestinal, factores de riesgo genéticos (comunes para EII y manifestaciones hepatobiliares) y desencadenantes ambientales. La primera manifestación de un trastorno hepatobiliar es la alteración del perfil de función hepática, por lo que el abordaje diagnóstico se debe dirigir a evaluar y monitorizar las enzimas hepáticas y su asociación a algún patrón diferencial de alteración hepatocelular o colestásico, con el fin de tomar decisiones oportunas con respecto a la suspensión, indicación o modificación de algún medicamento, o cualquier otro abordaje que impida o retrase la evolución de la enfermedad hepatobiliar, y al mismo tiempo garantice el control de la EII, mejorando potencialmente el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedades hepatobiliares, colangitis esclerosante primaria, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas.

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses two entities, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), which are chronic, recurrent, immune-mediated inflammatory diseases that, although affect the gut, may be accompanied by extraintestinal hepatobiliary manifestations in 5% of the cases. Among them, the most frequent are non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholelithiasis, primary sclerosing cholangitis (PSC), IgG4-related cholangitis, autoimmune hepatitis (AIH),

AIH/PSC overlap syndrome, as well as drug-induced liver injury (DILI); and other less frequent such as primary biliary cholangitis (PBC), portal vein thrombosis, liver abscesses, granulomatous hepatitis, hepatitis B and C, reactivation of hepatitis B due to different drugs, and amyloidosis. These hepatobiliary manifestations present with a pathophysiology similar or even the same as that of IBD, where several factors participate, including the innate and adaptive immune system, an interaction with the components of the microbiota, leaky gut, genetic risk factors (common for both IBD and hepatobiliary manifestations) and environmental triggers. The first manifestation of a hepatobiliary disorder is the alteration of the liver profile; therefore, the diagnostic approach should be aimed at evaluating and monitoring liver enzymes and their association with some differential pattern of hepatocellular or cholestatic changes, in order to make appropriate decisions regarding the suspension or modification of any medication, or any other approach that prevents or delays the evolution of hepatobiliary disease, and at the same time guarantees control of IBD, improving the prognosis of these patients.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn disease, hepatobiliary diseases, primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic fatty liver disease, drug induced liver injury.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consiste en dos afecciones inflamatorias gastrointestinales crónicas y recurrentes idiopáticas, que resultan de la interacción del sistema inmune del huésped, la variabilidad genética y factores ambientales [1,2]. La EII se clasifica según los síntomas, localización de la enfermedad y características histopatológicas, en enfermedad de Crohn (EC), la cual se caracteriza por inflamación transmural, segmentaria y asimétrica localizada en cualquier parte del tracto digestivo [3], y en colitis ulcerativa (CU), caracterizada por inflamación difusa de la mucosa y ocasionalmente de la submucosa del colon, comprometiendo el recto en el 95 % los casos [4].

La etiología de la EII en los individuos genéticamente susceptibles de riesgo de padecerla [5], parece estar asociada a una alteración de las respuestas inmunes tanto innata como adaptativa, que hace que se perpetúe el estado inflamatorio en una lesión inicial causada por agentes infecciosos, componentes químicos, o alteraciones metabólicas relacionadas a una disbiosis (alteración de la microbiota) por la dieta [2], con respecto a esta última, aún no está claro si la disbiosis es la causa o el resultado de la EII [5]. A nivel mundial se presenta una mayor incidencia de EII en el norte de Europa y Norte América; la EC tiene una incidencia de 3,1 a 20,2 casos por 200.000 personas por año, y la CU de 2,2 a 19,2 casos por 100.000 personas por año [6]. La CU tiene una mayor prevalencia que la EC en adultos que en niños (238 versus 201 por 100.000 personas, respectivamente), sin embargo, en niños ocurre lo contrario, siendo más frecuente la EC que la CU [7]. La EC es un poco más frecuente en mujeres, pero la CU sí afecta por igual a hombres y mujeres, y ambas tienen un pico de incidencia entre los 20 y 30 años, y otro entre los 50 a 60 años [1,7].

Las manifestaciones clínicas en la EC se presentan como dolor en el cuadrante inferior derecho, pérdida de peso y diarrea sin sangre, y puede cursar con formación de fistulas o estenosis; por su parte, la CU se presenta con diarrea sanguinolenta con o sin moco, tenesmo, y dolor abdominal en el cuadrante superior o inferior izquierdo. El diagnóstico de ambas, EC y CU, se realiza con base en la

clínica y a través de endoscopia, ileoscopia y marcadores inflamatorios, y el tratamiento es principalmente con medicamentos antiinflamatorios, inmunomoduladores, corticosteroides o medicamentos biológicos (anticuerpos monoclonales). Por otra parte, tanto la EC como la CU tienen múltiples manifestaciones extraintestinales [7], las cuales se definen como entidades inflamatorias localizadas fuera del intestino, pero que son causadas por los mismos procesos que provocan la inflamación intestinal en un paciente con EII [8].

Los trastornos hepatobiliares constituyen manifestaciones extraintestinales de la EII, y pueden tomar un curso independiente de la actividad intestinal patológica [9], pueden ocurrir en cualquier momento de la EII, o pueden estar asociados con el tratamiento de la misma [10-12], presentándose en el 5 % de los casos con EII [13,14]. Las manifestaciones hepatobiliares se asocian más frecuentemente a la CU que a la EC [15]. Hasta el 30 % de estos pacientes tienen transitoriamente pruebas hepáticas anormales y el 5 % desarrollará enfermedad crónica del hígado [1]. Las manifestaciones extraintestinales pueden clasificarse de forma general en asociadas, donde el vínculo fisiopatológico no está claro, pero se observan con frecuencia en EII, y en inducidas por el tratamiento, donde se muestra una asociación temporal que desaparece tras el cese del tratamiento [8]. Estas manifestaciones extraintestinales hepatobiliares a veces son subdiagnosticadas en pacientes con EII, no siempre se buscan, y su presencia puede empeorar el diagnóstico de los pacientes, incluso causando disfunción hepática y necesidad de trasplante. Por lo anteriormente mencionado, se realiza este artículo de revisión, donde se presenta la fisiopatología, las características resaltantes y el diagnóstico de las manifestaciones hepatobiliares más comunes asociadas a EII.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES EN EII

Se han propuesto algunos mecanismos fisiopatológicos que expliquen la asociación de la EII con las manifestaciones hepatobiliares, sugiriéndose que estos pueden ser similares o inclusive los mismos para la EII y las manifestaciones hepatobiliares, en los que participan el sistema inmune tanto innato como adaptativo, colaborando con el inicio y la perpetuación de la inflamación en los órganos, alteración de la microbiota con aumento de la permeabilidad intestinal, factores de riesgo genéticos, y desencadenantes ambientales, entre otros [16].

Sistema inmune innato y adaptativo

Se cree que existen grandes vías de conexión entre la inflamación del intestino y otros órganos, por ejemplo, la respuesta inmune específica iniciada en la mucosa intestinal que se extiende o transloca de forma extraintestinal a través de citoquinas y moléculas de adhesión asociadas. Los antígenos derivados de la microbiota intestinal alterada son transportados al hígado por la circulación portal, activando las células T hepáticas a través de interacciones de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y la molécula de adhesión MAdCAM-1 (que en un principio son específicas del intestino, pero se expresan también en la circulación portal) [17,18], lo que sugiere un tropismo compartido entre el intestino y el hígado [19]. Asimismo, el proceso inflamatorio independiente pero sostenido por la presencia de EII o de factores de riesgo genéticos o ambientales, que son comunes para las manifestaciones hepatobiliares y para la EII, produce sobreexpresión de mediadores inflamatorios como la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), permitiendo la captura de las células T efectoras generadas a nivel intestinal y su reclutamiento en otras localizaciones extraintestinales [16,19,20].

Autoinmunidad

Tanto la EII como los trastornos hepatobiliares poseen antecedentes comunes de autoinmunidad [1,11], lo que se explicaría por la presencia de autoanticuerpos reactivos a proteínas colónicas, con epítomos compartidos entre el colon y tejidos como el epitelio biliar en pacientes con EII, que pueden inducir una reactividad antigénica cruzada, con formación de anticuerpos que extienden las respuestas inmunes intestinales a otros sitios [17,21]. Un ejemplo sería que los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA), los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antimúsculo liso circulantes presentes en pacientes con EC, se han observado también en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) [8]. Aunque los mecanismos autoinmunes juegan un papel importante, deben hacerse más estudios al respecto [17,22].

Microbiota y disbiosis

El hígado está constantemente expuesto a nutrientes, toxinas, antígenos derivados de los alimentos, productos microbianos y microorganismos que provienen del tracto gastrointestinal [23]. En la EII se produce a nivel del intestino una absorción de endotoxinas bacterianas y la translocación bacteriana a la circulación portal, tanto por aumento de la permeabilidad intestinal como por una microbiota alterada. A través de un intestino crónicamente inflamado se producen lípidos proinflamatorios y lipotóxicos, neurotransmisores, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y 5-hidroxitriptamina, que inducen una activación de células inmunes en sitios no intestinales como el hígado, disminución de la síntesis de ácidos biliares secundarios y retención de sales biliares [22-24]. Algunas investigaciones han demostrado que la composición del microbioma intestinal de la EII asociada a CEP es distinta al de la EII sin CEP, no obstante, hacen falta más estudios que caractericen mejor la microbiota de estos pacientes, para una mejor comprensión de su mecanismo fisiopatológico [25].

Factores genéticos

Existen factores genéticos de susceptibilidad, como genes del antígeno leucocitario humano (HLA) y loci independientes de HLA, tanto para la EII como para las manifestaciones hepatobiliares, que se solapan ampliamente; por ejemplo, el HLA-B8/DR3 [18,26], HLA-DRB3*0101 (DRw52a), HLA-DRB1*0301 (DR3) y el HLA-DRB1*0401 (DR4) [11,14,27] se asocian con un riesgo aumentado de CEP en pacientes con CU. Entre los genes de riesgo para CEP y para EII, se han reportado UBASH3A, BCL2L11, FOXO1, IRF8, SOCS1, JAK2, STAT3 y TYK2 [20], y otros genes que pueden participar en una vía fisiopatológica común para colangitis biliar primaria (CBP) y EII, tales como TNFSF15 y ICOSLG-CXCR5 [28].

Otros factores

Se cree que los procesos inflamatorios surgen de una exposición a desencadenantes ambientales en pacientes genéticamente susceptibles; por ejemplo, el tabaquismo se ha identificado como un factor de riesgo de manifestaciones extraintestinales tanto en la EC como en la CU [8]. Otros factores que se han implicado son el uso de medicamentos, el ejercicio y el estrés, así como los componentes de la dieta y los hábitos alimentarios con alto contenido en proteínas y grasas, e ingesta excesiva de azúcar con pocas verduras y fibra, los cuales pueden influir en la composición del microbioma intestinal y desempeñar un papel en la fisiopatología tanto de la EII como de las patologías hepáticas [23,28]. Todavía no está claro si las manifestaciones hepatobiliares

en EII son el resultado directo del proceso inflamatorio del intestino, o más bien son consecuencia de un origen genético compartido que lleva a respuestas inmunes disfuncionales ante un estímulo ambiental [8].

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES ASOCIADAS A EII

Las manifestaciones hepatobiliares en EII se clasifican de varias formas: aquellas vinculadas a la EII con una fisiopatología común autoinmune, como la CEP, colangitis relacionada con IgG4, CBP, hepatitis autoinmune (HAI) y el síndrome de superposición HAI/CEP; enfermedades granulomatosas relacionadas con los efectos adversos del tratamiento de la EII, como DILI, y la reactivación de la hepatitis B debida a terapia inmunosupresora; las enfermedades relacionadas estructuralmente con la inflamación intestinal, como la trombosis de la vena porta (TVP), los abscesos hepáticos, la hepatitis granulomatosa y las hepatitis B y C; por último, los trastornos relacionados con las consecuencias metabólicas de la EII, como la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), ahora conocida también con el nombre de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASDL), la colelitiasis y la amiloidosis [1,29].

Las manifestaciones hepatobiliares mencionadas pueden asociarse con una u otra forma de EII, algunas pueden observarse tanto en la CU como en la EC por igual, o ser más prevalente en una de ellas. En la **tabla 1** se puede observar la variación de la frecuencia de las manifestaciones hepatobiliares asociadas a EC o CU reportada por Gaspar y colaboradores [1], y Ionescu y colaboradores [14]. Entre otros estudios, está el de Silva y colaboradores [30], donde la mayoría de las manifestaciones hepatobiliares se detectaron antes del diagnóstico de la EII, en este se demostró que la alteración hepatobiliar más frecuente en los pacientes con CU fue la EHGNA (6,7 %), y en los pacientes con EC fueron tanto la EHGNA como la colelitiasis, ambos en un 7,8 %, en tanto que el menos frecuente fue el síndrome de superposición HAI/CEP, con solo un caso en EC. De igual forma, en una revisión sistemática realizada por Gizard y colaboradores [31], se observó que tanto en la EC como en la CU, la EHGNA fue la más frecuente (1,5 % a 39,5 % y 1 % a 55 %, respectivamente), seguida de la colelitiasis, la cual fue más frecuente en EC que en CU (11 % versus 9,6 %); la CEP se observó en el 1 % a 5,4 % de casos con CU y en el 1,2 % a 3,4 % de casos con EC; la amiloidosis hepática se presentó en menos del 1 % de los casos de EC, al igual que el absceso hepático; por último, la trombosis venosa portal ocurrió en un alto porcentaje (39 % a 45 %) de los pacientes con EII que se sometieron a proctocolectomía. Finalmente, en otro estudio de tipo retrospectivo publicado por Dias y colaboradores [32], se observó que en los resultados de 101 biopsias practicadas en los pacientes con EII, la EHGNA fue el diagnóstico más común, encontrándose en 33 pacientes (32,6 %), de los cuales 23 (69,7 %) tenían EC; el segundo diagnóstico más común fue DILI en 30 pacientes, y en tercer lugar CEP y HAI en 13 pacientes ambas, 9 de las CEP estaban asociadas a CU y 10 de las HAI tenían EC; los menos frecuentes fueron CBP en 3 pacientes, 2 con EC y uno con CU, síndrome de superposición HAI/CEP en un paciente con CU, y amiloidosis en un paciente con EC. A continuación, se hará una descripción de las principales manifestaciones hepatobiliares de acuerdo con su frecuencia e importancia en asociación a la EII.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

En pacientes con EII, la EHGNA se considera la manifestación hepatobiliar más frecuente. Los informes son variados con prevalencias que oscilan entre el 8 % y 71 % [10], esta variabilidad se debe a las diferencias entre el tamaño de las muestras, los criterios diagnósticos utilizados, el diseño y año en el que se hicieron los estudios, y por la diferencia en las terapias farmacológicas; por ejemplo, en un estudio realizado por Fousekis y colaboradores [33], con un seguimiento por 18 años, se demostró que 48 % de los pacientes con EC y 44 % de los pacientes con CU presentaban EHGNA diagnosticada por ecografía, en tanto que en otros estudios se dice que la prevalencia de la EHGNA oscila entre el 1,5 % al 55 % en CU, y del 1,5 % al 39,5 % en EC

(prevalencia media de un 23 %) [13,19]. En pacientes con EII y EHGNA, la gravedad de la EII se asoció con un mayor grado de esteatosis hepática medida por ecografía abdominal [10]. La EHGNA se define como la presencia de ≥ 5 % de hígado graso confirmado por histopatología [22], y el principal factor de riesgo en la población general es el síndrome metabólico, sin embargo, se han asociado otros factores de riesgo como la malnutrición, una condición común que afecta a los pacientes con EII y que lleva a disfunción hepática [13]. Con respecto al mecanismo fisiopatológico de la EHGNA en los pacientes con EII, se ha sugerido que la disbiosis y la alteración de la señalización intestinal inducida por la EII, que actúan a través de hormonas, péptidos relacionados con la saciedad y ácidos biliares, podrían ser responsables de la obesidad y la alteración metabólica que llevan a una EHGNA [13]; no obstante, se ha reportado que los pacientes con EHGNA y EII presentan menos factores de riesgo (obesidad, insulinoresistencia, hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2) que los pacientes con EHGNA sin EII [10,13].

TABLA 1.
Patologías hepatobiliares frecuentemente relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Tomado y adaptado de [1,14].

Colitis ulcerativa	Frecuencia	Enfermedad de Crohn	Frecuencia
Colangitis esclerosante primaria (CEP)	2-7 %	Hepatitis granulomatosa	<1 %
Hepatitis autoinmune (HAI)	0,6-1,6 %	Abscesos hepáticos	Raros
Síndrome de superposición HAI/CEP	10 %	Colelitiasis	11-34 %
Colangitis biliar primaria	Esporádica	Amiloidosis hepática	0,94-2,27 %
Trombosis venosa portal	3,72 %	Trombosis venosa portal	1,7 %
Colangiopatía por inmunoglobulina G4	Esporádica	Colangiopatía por inmunoglobulina G4	Muy rara
Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)	33-55 %	Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)	33-55 %
Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)	2-50 %	Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)	2-50 %
Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)	<40 % de los pacientes con hepatitis viral resuelta	Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)	<40 % de los pacientes con hepatitis viral resuelta

Colelitiasis

Es una patología más frecuente en pacientes con EC que con CU [10]. La prevalencia de la colelitiasis en la población general oscila entre el 5,5 % al 15 %. En la EC, el riesgo de desarrollar cálculos biliares es el doble (prevalencia de 11 % a 34 %), mientras que en la CU no se identificaron diferencias en la prevalencia de cálculos biliares en comparación con la población general [1,10,11,14,22]. La fisiopatología de la colelitiasis en la EC se basa en trastornos de la absorción de ácidos biliares que interrumpen la circulación enterohepática, así como en una reducción de la motilidad de la vesícula biliar y un aumento de la concentración de colesterol en los cálculos biliares [22].

Muchas características de la EC se han relacionado con riesgo de desarrollar colelitiasis, e incluyen localización ileocolónica de la EC, duración de la enfermedad (>15 años), extensión de la resección ileal (>30 cm), estancia hospitalaria prolongada, número de hospitalizaciones (>3), múltiples tratamientos de nutrición parenteral total, cirugías de resección ileocolónica y frecuencia de recurrencias clínicas (>3) [11].

Colangitis esclerosante primaria

La CEP es una enfermedad crónica rara, caracterizada por infiltrados inflamatorios y fibrosis biliar progresiva de los conductos intra y extrahepáticos [22]. Se estima que del 70 % al 80 % de los pacientes con CEP presentan concomitantemente EII, siendo la CU la más frecuente (>75 %) [1,10,11,22,32,34-37]. La CEP puede preceder al diagnóstico de la EII o diagnosticarse después de la EII, inclusive muchos años después con un promedio de 10 años [20,27,28,38-40]; por otra parte, debido a que la CEP progresa independientemente de la actividad de la EII intestinal, el tratamiento de la EII no mejora la afección por CEP [16]. Es importante destacar que la CEP se asocia con un riesgo 10 veces mayor de desarrollar carcinoma colorrectal en EII, y 15 % de los pacientes pueden desarrollar cáncer de las vías biliares [11,16], entre estos, colangiocarcinoma (HR=28,46), carcinoma hepatocelular (HR=21,00), cáncer de páncreas (HR=5,26) y cáncer de vesícula biliar (HR=9,19) [10].

Colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños

Aproximadamente del 20 % al 30 % de las CEP corresponden a afectación de conductos pequeños. Este subtipo de la CEP se asocia con ambos tipos de EII, pero hay una mayor proporción en EC (22 %) versus CU (6 %) [10,11]. De igual forma, existe variabilidad en su prevalencia; en un metaanálisis realizado por Barbeiro y colaboradores [38], se reportó una mayor prevalencia de la CEP de conductos pequeños tanto en EC (33,90 %) como en la CU (19,70 %) [16,27].

Colangitis biliar primaria

Su asociación con la EII es rara [10,41]. Es una enfermedad hepática crónica, autoinmune y colestásica que puede conducir progresivamente a fibrosis y cirrosis [22]. La CBP está asociada con varias enfermedades autoinmunes y síndromes como la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y enfermedad celíaca, y esporádicamente con EII [11,22,41]. En una serie de casos publicada por Liberal y colaboradores [41], se reportó que de 151 pacientes con CBP, solo 6 presentaron concomitantemente EII, 3 con EC y 3 con CU; en estos casos, la CBP se diagnosticó después de la EII con un promedio de tiempo de 7 años (rango 1,1 a 22,2 años).

Hepatitis autoinmune

Se estableció la relación entre la HAI y la EII en un estudio que demostró la presencia de CU en el 16 % de los pacientes con HAI, y aunque es más frecuente en CU, también se relaciona en menor medida con la EC [1,10,40]. La lesión hepática en la HAI asociada a EII sigue un curso independiente de la actividad inflamatoria intestinal, y como parte de su fisiopatología, expresa de forma aberrante la molécula de adhesión MAdCAM-1 en el epitelio endotelial hepático [40]. Se debe descartar una HAI en pacientes con EII que estén recibiendo tratamiento, principalmente con fármacos anti-TNF- α como el infliximab [42] y el adalimumab [43].

Síndrome de superposición HAI/CEP

El síndrome de superposición más frecuente en la población general es el de HAI/CEP [40]. Se dificulta establecer su incidencia cuando se asocia a la EII, debido a la falta de unos criterios diagnósticos claros para la EII, y porque son pocos los casos reportados [10,40]; sin embargo, se ha descrito su asociación más frecuente con CU, presentándose rara vez en EC. Hasta el 10 % de los pacientes con diagnóstico de CEP y CU pueden presentar síndrome de superposición HAI/CEP [1]. A pesar del poco número de pacientes, se ha logrado establecer que la enfermedad intestinal se comporta de forma similar a la que se observa en la EII asociada a CEP, y la mayoría de los pacientes presentan una colitis controlada [40].

Lesión hepática inducida por medicamentos

Dadas las nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con EII, existe el riesgo de que estos pacientes desarrollen DILI durante el manejo de su enfermedad, requiriendo una evaluación oportuna en caso de sospecha de hepatotoxicidad [10]. Algunos de los fármacos utilizados en la EII y que pueden causar DILI, son los compuestos del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), en donde el daño hepático es muy poco frecuente y normalmente leve; el metotrexato, con el que se ha observado un incremento de hasta un 10 % en el nivel de transaminasas [19,30]; azatioprina y 6-mercaptopurina, con variación de su hepatotoxicidad entre los diferentes estudios (de 3 % a 15 %); y corticosteroides, usados con frecuencia en EC y CU (**tabla 2**), los cuales también pueden inducir hepatomegalia, esteatosis o agravamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), ahora conocida también con el nombre de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), si está presente [1,11,30,34]. La DILI asociada a EII se manifiesta con alteración de las pruebas de función hepática (incremento de las transaminasas y/o enzimas de colestasis), que vuelven a la normalidad tras la retirada del fármaco. Si se demuestra riesgo de fibrosis hepática o cirrosis, se debe suspender el tratamiento de la EII inmediatamente [22].

TABLA 2.

Características del daño hepático inducido por fármacos (DILI) en EII. Tomado y adaptado de [14,34].

Fármacos	Características
Aminosalicilatos	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de DILI • Anomalías bioquímicas hepáticas (mesalazina/sulfasalazina) • Hepatitis granulomatosa (sulfasalazina) • No es necesaria la monitorización de las PFH
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> • DILI frecuente, con un mecanismo dosis-dependiente • Aumento del nivel sérico de transaminasas, esteatosis hepática, fibrosis hepática y cirrosis • Control regular de las PFH • Indicación de suplemento con ácido fólico
Anti-factor de necrosis tumoral- α (anti-TNF- α)	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de DILI, principalmente con infliximab • Aumento del nivel sérico de transaminasas • Enfermedad hepática colestásica • Reactivación de hepatitis B • No es necesario en control con PFH
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) presente
Azatioprina y 6-mercaptopurina	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del nivel sérico de transaminasas • Hepatitis colestásica aguda • Hiperplasia regenerativa nodular • Hepatopatía crónica por peliosis y enfermedad venooclusiva
Anti-integrinas	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de DILI • Esteatosis hepática • Aumento del nivel sérico de transaminasas y/o bilirrubina • No es necesario el control con PFH
Anti-interleuquinas 12/23	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de DILI • No es necesario el control con PFH
Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 g/día (asociado con vasoconstrictores)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PFH: pruebas de función hepática.

Hepatitis B y C

Desde hacía varios años se había considerado que el riesgo de hepatitis B y C era mayor en pacientes con EII [44], no obstante, en un metaanálisis global realizado por Giri y colaboradores [45] se reportó que la prevalencia de marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) fue similar entre los pacientes con EII y la población general. Con respecto a la prevalencia de la hepatitis B y C en CU o EC de forma individual, en otro estudio realizado por Fousekis y colaboradores [11], se reportó que para el VHB fue de 8 % en CU y de 7,1 % en EC, y para el VHC fue de 1,3 % en CU y de 2,3 % en EC. Debido a la poca diferencia entre las prevalencias de las hepatitis B y C de la población general con EII, los pacientes con EII ya no deben ser considerados como un grupo de riesgo para la infección por VHB o VHC [10,11,46]. De acuerdo a la Organización Europea de Chron y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) se recomienda la administración de la vacuna anti-VHB a los pacientes al momento del diagnóstico de la EII [14,29,34,45,47].

Reactivación del virus de la hepatitis B

En un estudio multicéntrico que realizaron Fousekis y colaboradores [11], se encontró riesgo de reactivación del VHB en pacientes con EII tratados con inmunosupresores, y se presentó disfunción hepática en 9 de los 25 pacientes que tenían el HBsAg positivo, por lo que se estima que el riesgo de reactivación del VHB en EII puede ser del 36 % [11]. Algunos medicamentos que pueden inducir la reactivación del VHB son la terapia inmunosupresora anti-TNF- α (adalimumab, golimumab) [22], el certolizumab pegol (fragmento Fab pegilado humanizado) y el vedolizumab, que se han asociado con una tasa baja de transaminasas séricas elevadas durante la terapia [22]. El riesgo de reactivación de la hepatitis B en EII está relacionado con varios factores: el estado de la infección por VHB, los niveles de ADN-VHB, el número de inmunosupresores utilizados y la duración de la inmunosupresión [29].

Trombosis venosa portal y mesentérica

La TVP es una complicación poco reconocida y raramente descrita en el curso de la EII, que conlleva graves consecuencias como isquemia del intestino delgado potencialmente mortal e hipertensión de la vena porta [22]. Se ha descrito que el riesgo de tromboembolismo venoso es dos veces superior en pacientes con EII respecto a la población general [19]. Los pacientes con EII y trombosis portomesentérica pueden presentar hiperhomocisteinemia por déficit de folatos y vitamina B12, y tener un desequilibrio entre los factores de coagulación, con una disminución en el nivel de antitrombina III, y una elevación de los factores V y VIII, del recuento de plaquetas y del nivel de fibrinógeno, lo que finalmente puede conducir a un estado protrombótico [10,11,22].

Absceso hepático piogénico

A pesar de que la asociación entre el absceso hepático y la EII es poco común, este puede ser la primera manifestación de la EC [9]. Tiene una incidencia mayor cuando se asocia a EII que en la población general (6,72 versus 4,06 por 10.000 personas-año) [10,11,48]. La incidencia de abscesos hepáticos piógenos es mayor en la EC que en la CU, pero la razón de esta diferencia o del mecanismo implicado no son claros [11]; una de las hipótesis es que suelen formarse por extensión de un absceso intraabdominal, una flebitis supurativa o piemia en el sistema porta con extensión al hígado [22,34,49]. Los abscesos hepáticos pueden ser la primera manifestación clínica en la EC [1], y algunos factores que predisponen a su desarrollo pueden ser la cirugía abdominal, el tratamiento a largo plazo con esteroides y una enfermedad fistulizante enterohepática [11,34,49,50].

Hepatitis granulomatosa

La hepatitis granulomatosa es poco común en EII, con una prevalencia inferior al 1 % [1,11,14], descrita principalmente en la EC [10]. Esta afección puede ser secundaria al tratamiento con mesalazina o sulfasalazina para la EII, o puede tener etiologías malignas o infecciosas [14]. Los granulomas suelen ser asintomáticos e incluso en caso de enfermedad extensa, pueden solo causar hepatomegalia menor, y poca o ninguna ictericia [11].

Amiloidosis hepática

La amiloidosis secundaria del hígado es causada por el depósito de fibrillas de amiloide derivadas de la proteína amiloide sérica A (SAA, por sus siglas en inglés), que es un reactante de fase aguda circulante [22]. Esta patología es poco frecuente en pacientes con EII, con una prevalencia general del 0,5 %. Se observa más frecuentemente en EC (prevalencia de 0,9 % a 3 %) que en CU (prevalencia de 0,07 %) [1,10,11,14]. Se cree que el predominio de la amiloidosis secundaria en pacientes con EC puede estar relacionado con la mayor producción de SAA por una fase aguda más pronunciada en la EC que en la CU, además de una mayor prevalencia de características supurativas en EC, que también favorecen la síntesis de SAA [22,51-53].

EII y trasplante hepático

Existen discrepancias con respecto al curso clínico de la EII preexistente luego de un trasplante hepático, alrededor del 30 % de los pacientes experimentan mejora de la EII, mientras que aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes empeora, con un deterioro endoscópico e histológico a 10 años [10,54]. La EII de novo (la que se desarrolla después del trasplante) es 10 veces más frecuente en pacientes trasplantados por CEP que en la población general que se somete a trasplante hepático, con un riesgo del 10 % a 11 % a los 5 años, y del 14 % a 30 % a los 10 años [10].

Manifestaciones hepatobiliares en pacientes pediátricos con EII

Aunque la EII es predominantemente una enfermedad de adultos jóvenes, puede aparecer a cualquier edad, antes de los 5 años en el 5 % de los niños, y entre los 5 y 10 años de edad en el 20 %. Se ha observado un aumento de la incidencia de la EII de inicio en la infancia en gran parte del mundo en los últimos años [5]. Su diagnóstico se puede retrasar, ya que tiene diferente presentación clínica a la de los adultos y los síntomas no son específicos [55].

Aunque se han publicado algunos estudios sobre manifestaciones hepatobiliares en EII [47,55], que mencionan una prevalencia entre 6 % a 35 % de los pacientes pediátricos con EII [55], los datos siguen siendo escasos [47]. La EHGNA se ha convertido en una patología frecuente en la población pediátrica, debido al aumento generalizado de la obesidad entre los niños; no obstante, y contrario a la población adulta, no se dispone de datos sobre la coexistencia de EHGNA y EII en la población pediátrica. De manera similar, la presencia de cálculos biliares asociados a EII en niños se ha descrito en un menor porcentaje (2,3 %) que en la población adulta (11 % a 34 %), así como el tromboembolismo venoso, que solo se ha descrito en el 0,7 % de los niños con EII [47]. En cuanto a la hepatotoxicidad inducida por fármacos, se ha encontrado una asociación significativa entre la medicación (corticosteroides, antibióticos e incluso nutrición enteral exclusiva) utilizada para el tratamiento de la EII en niños y las enzimas hepáticas anormales [47].

En la población pediátrica con EII, el diagnóstico de CEP se observa entre el 1,5 % y el 9,8 % de los casos [47], con una incidencia de 0,23 casos por 100.000 personas-año [39], y una mayor frecuencia en la CU. Por su parte, Deneau y colaboradores [56] informaron de la presencia de CEP en 26 pacientes de 262 niños (9,9 %) con CU y en 2 de 317 pacientes (0,6 %) con EC.

Las hepatitis virales son infrecuentes en la población pediátrica con EII, pero cuando se presentan, pueden causar una enfermedad hepática importante, sobre todo cuando se utilizan inmunosupresores para el tratamiento de la EII de base como los anti-TNF- α ; por esto es importante verificar los antecedentes de inmunización en los niños cuando se hace el diagnóstico de EII, y monitorizar frecuentemente a aquellos que tengan hepatitis virales [57]. Con respecto a la HAI en EII, la prevalencia puede ser de 0,6 % a 1,6 %, con otros estudios reportando una prevalencia menor de 0,3 % en EC y de 0,4 % en CU pediátricas [47,56]. Finalmente, algunos pacientes ameritan trasplante hepático por falla hepática aguda o enfermedad hepática terminal secundaria a HAI en el 10 % o a CEP en el 30 % de los pacientes pediátricos con EII,

presentándose una exacerbación de la EII preexistente; así mismo, se han reportado casos de EII de novo posterior al trasplante hepático en pacientes con HAI o CEP previas [41].

ABORDAJE DE PACIENTES CON MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES EN EII

La elevación de las enzimas hepáticas de forma transitoria o persistente, es frecuente en los pacientes con EII, puede ocurrir en cualquier momento del curso natural de la enfermedad [58], y es la principal manifestación de trastornos hepatobiliares asociados, los cuales se diagnostican más comúnmente después de que se ha establecido el diagnóstico de EII [30]. Las alteraciones enzimáticas van desde un aumento leve que desaparece espontáneamente, a una enfermedad progresiva con un mal pronóstico; por lo que se requiere la monitorización rutinaria para identificar la etiología de la alteración de las enzimas, y si está asociada o no con la EII [58-60]. El enfoque inicial cuando hay enzimas hepáticas persistentemente anormales es diferenciar entre un patrón de alteración hepatocelular con elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), del colestásico con elevación de fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa (GGT), ya que estos patrones orientan hacia dos caminos distintos de diagnósticos diferenciales [29]. En general, la biopsia hepática debe considerarse precozmente en los pacientes con EII que presenten alteraciones persistentes e inexplicables de las pruebas de función hepática [32]. Un enfoque práctico propuesto para el abordaje de las pruebas de función hepática anormales en EII se presenta en la **figura 1**.

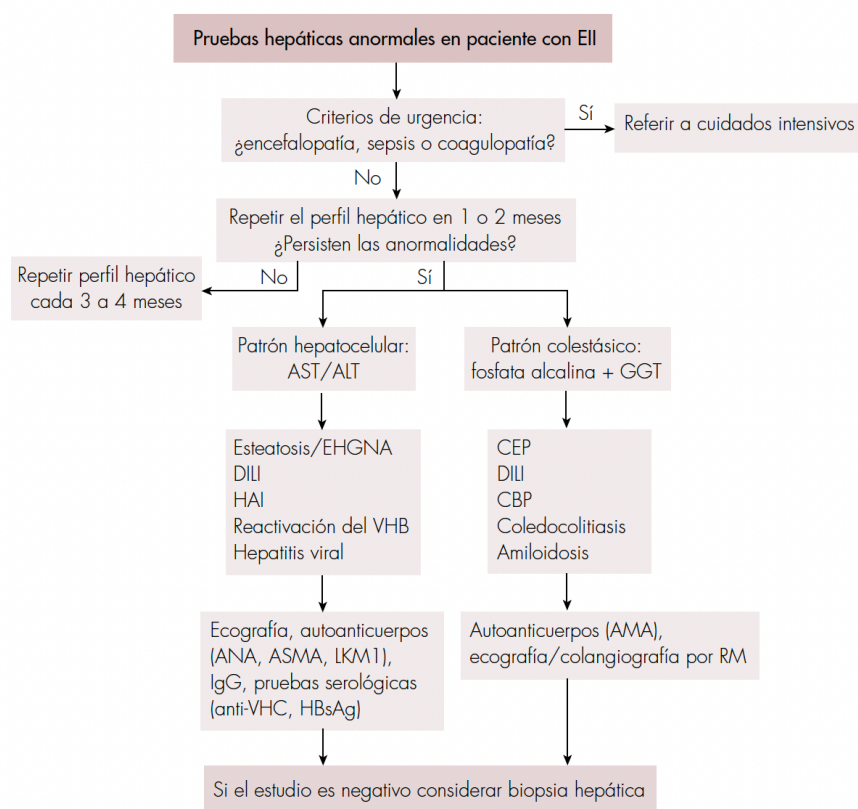


FIGURA 1.

Algoritmo diagnóstico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que presentan pruebas hepáticas anormales. Tomado y adaptado de [59]. ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos anti-músculo liso; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LKM1: anticuerpo microsomal hígado-riñón; AMA: anticuerpos antimitocondriales; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; DILI: lesión hepática inducida por fármacos; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; GGT: gamma-glutamilttransferasa; HAI: hepatitis autoinmune; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; RM: resonancia magnética.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con EII tienen riesgo de desarrollar manifestaciones hepatobiliares y viceversa. Aunque no se sabe con certeza si las manifestaciones hepatobiliares son consecuencia directa de la EII o si ambas son manifestaciones de una susceptibilidad genética con una respuesta inmune anormal a un estímulo externo, se considera que afectan la morbilidad y mortalidad de los pacientes con expresiones patológicas hepatobiliares e intestinales asociadas. Debido a que su espectro es variado, se recomienda un manejo multidisciplinario que permita un diagnóstico eficiente de las manifestaciones hepatobiliares que pueden asociarse tanto con EC como con CU, con la finalidad de tomar decisiones oportunas con respecto a la suspensión, indicación o modificación de algún medicamento antiinflamatorio o inmunosupresor, o iniciar cualquier otro abordaje que impida o retrase la evolución de la enfermedad hepatobiliar, y al mismo tiempo garantice el control de la EII, mejorando potencialmente el pronóstico en estos pacientes. Es necesario monitorizar las anomalías en el perfil hepático y en la función intestinal regularmente, y el diagnóstico diferencial debe hacerse desde enfermedades benignas y varios efectos secundarios asociados a medicamentos, hasta trastornos severos como algunos de los presentados en esta revisión.

REFERENCIAS

1. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol* 2021;13:1956-1967. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1956>.
2. Sáez A, Herrero-Fernández B, Gómez-Bris R, Sánchez-Martínez H, González-Granado JM. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: Innate immune system. *Int J Mol Sci* 2023;24:1526. <https://doi.org/10.3390/ijm24021526>.
3. Méndez J, Sandoval P, Marcacuzco H, Pérez S, Plata A, Gonzáles-Yovera J. Epidemiología y fenotipo de la enfermedad de Crohn en un hospital de referencia en Lima Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2020;40:230-237.
4. Armanie EA, Martínez JO. Generalidades sobre el abordaje medico de la colitis ulcerosa. *Gen* 2011;65:144-149.
5. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr* 2022;10:1103713. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1103713>.
6. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory bowel disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 15 de abril de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>.
7. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative colitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Acceso 15 de abril de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>.
8. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-Epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:307-317. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1574569>.
9. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19:7327-7340. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7327>.
10. Núñez FP, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol* 2022;14:319-337. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i2.319>.
11. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *Gastroenterology Res* 2018;11:83-94. <https://doi.org/10.14740/gr990w>.
12. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1655-1667. <https://doi.org/10.1097/mib.000000000000065>.
13. Gibiino G, Sartini A, Gitto S, Binda C, Sbrancia M, Coluccio C, et al. The other side of malnutrition in inflammatory bowel disease (IBD): Non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2021;13:2772. <https://doi.org/10.3390/nu13082772>.
14. Ionescu VA, Gheorghe G, Varlas VN, Stanescu AMA, Diaconu CC. Hepatobiliary impairments in patients with inflammatory bowel diseases: The current approach. *Gastroenterol Insights* 2023;14:13-26. <https://doi.org/10.3390/gastroent14010002>.
15. Navaneethan U. Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2:193-200. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou036>.
16. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 2021;161:1118-1132. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>.
17. Hedin CR, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis* 2019;13:541-554. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191>.
18. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:585-595. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117>.
19. Cerrillo E, González ES, Bastida G, Nos P. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicine* 2020;13:618-630. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.06.013>.

20. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2020;18:249-264. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00128>.
21. Fine S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *R I Med J* 2022;105:13-19.
22. Majchrzak K, Dudek P, Talar-Wojnarowska R, Fichna J. Current approach to hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease. *J Physiol Pharmacol* 2021;72:657-665. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.01>.
23. Villalobos-Orozco MW. Alteración de la microbiota intestinal y su relación con enfermedades gastrointestinales y hepatobiliares. *Hepatología* 2023;4:75-89. <https://doi.org/10.52784/27112330.168>.
24. Ohlsson B. Extraintestinal manifestations in irritable bowel syndrome: A systematic review. *Therap Adv Gastroenterol* 2022;15:17562848221114558. <https://doi.org/10.1177/17562848221114558>.
25. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol* 2020;26:2768-2780. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i21.2768>.
26. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000392>.
27. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:331-337. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.331>.
28. Losurdo G, Brescia IV, Lillo C, Mezzapesa M, Barone M, Principi M, et al. Liver involvement in inflammatory bowel disease: What should the clinician know? *World J Hepatol* 2021;13:1534-1551. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1534>.
29. Yaccob A, Mari A. Practical clinical approach to the evaluation of hepatobiliary disorders in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:309-315. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101037>.
30. Silva J, Brito BS, Silva INN, Nóbrega VG, da Silva M, Gomes HDN, et al. Frequency of hepatobiliary manifestations and concomitant liver disease in inflammatory bowel disease patients. *Biomed Res Int* 2019;2019:7604939. <https://doi.org/10.1155/2019/7604939>.
31. Gizard E, Ford AC, Bronowicki J, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3-15. <https://doi.org/10.1111/apt.12794>.
32. Dias E, Andrade P, Lopes S, Gonçalves R, Cardoso P, Gaspar R, et al. Liver biopsy in inflammatory bowel disease patients with sustained abnormal liver function tests: a retrospective single-center study. *Ann Hepatol* 2023;36:54-60.
33. Fousekis FS, Katsanos KH, Theopistos VI, Baltayiannis G, Kosmidou M, Glantzounis G, et al. Hepatobiliary and pancreatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a referral center study. *BMC Gastroenterol* 2019;19:48. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0967-3>.
34. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, et al. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol* 2021;13:1828-1849. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1828>.
35. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics* 2017;37:1135-1160. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160121>.
36. Özdirik B, Müller T, Wree A, Tacke F, Sigal M. The role of microbiota in primary sclerosing cholangitis and related biliary malignancies. *Int J Mol Sci* 2021;22:6975. <https://doi.org/10.3390/ijms22136975>.
37. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci* 2019;7:66-73. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_81_18.
38. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2021;161:1865-1877. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.032>.

39. Knight C, Murray KF. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:681-691. <https://doi.org/10.1586/egh.09.53>.
40. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:420-436. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.10.007>.
41. Liberal R, Gaspar R, Lopes S, Macedo G. Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:e5-e9. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.05.002>.
42. DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:2873-2880. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3699-4>.
43. Miranda-Bautista J, Menchén L. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis in a patient with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:306-307. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.06.006>.
44. Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, Oussalah A, Jarlot S, Belle A, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:1082-1093. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.03.021>.
45. Giri S, Agrawal D, Afzalpurkar S, Kasturi S, Gopan A, Sundaram S, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Intest Res* 2022;21:392-405. <https://doi.org/10.5217/ir.2022.00094>.
46. Kim ES. Inflammatory bowel disease is no longer a risk factor of viral hepatitis infection in Asia. *Intest Res* 2017;15:5-6. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.1.5>.
47. Kucharska M, Daniluk U, Kwiatek-Średzińska KA, Wasilewska N, Filimoniuk A, Jakimiec P, et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Clin Exp Hepatol* 2019;5:203-209. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.87632>.
48. Lin JN, Lin CL, Lin MC, Lai CH, Lin HH, Kao CH. Pyogenic liver abscess in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Liver Int* 2016;36:136-144. <https://doi.org/10.1111/liv.12875>.
49. Margalit M, Elinav H, Ilan Y, Shalit M. Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1338-1342. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03368.x>.
50. Gaut D, Shull H, Bejjani A, Kahn D. Hepatic abscess in a returning traveler with Crohn's disease: Differentiating amebic from pyogenic liver abscess. *Case Rep Med* 2018;2018:9593865. <https://doi.org/10.1155/2018/9593865>.
51. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA, Nader MA. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol* 2017;30:504-511. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0168>.
52. Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, Gibbs SDJ, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1689-1697. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2549-x>.
53. Solís-Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Manifestaciones hepatobiliares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:525-542.
54. Filipec-Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2017;23:3214-3227. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i18.3214>.
55. Kavcar Z, Civan HA, Taskin DG, Hatipoglu SS. Extraintestinal manifestations in children diagnosed with inflammatory bowel disease. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2023;57:73-78. <https://doi.org/10.14744/semb.2022.32708>.
56. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013;58:1392-1400. <https://doi.org/10.1002/hep.26454>.
57. Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic issues and complications associated with inflammatory bowel disease: A clinical report from the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:639-652. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001492>.

58. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37:475-489. <https://doi.org/10.1111/liv.13265>.
59. Klein M, Núñez P, Bay C, Pizarro C, Sedano R, Quera R. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *EMJ Hepatol* 2020;8:26-32. <https://doi.org/10.33590/emjhepatol/20-00040>.
60. Cheng YW, McLean R, Sewell JL, Huang CY, Khalili M. Inflammatory bowel disease type influences development of elevated liver enzymes. *JGH Open* 2022;6:846-853. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jgh3.12831>.