

## Manifestaciones hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal

### Hepatobiliary manifestations in patients with chronic inflammatory bowel disease

**Dra. MSc. Olga Marina Hano García, Dra. Yirian Tatiana Ojeda Abizaid, Dra. MSc. Licet González Fabián, MSc. Yoan Antonio Sánchez Rodríguez**

Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Es frecuente que en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se observen cambios analíticos o clínicos que indican la existencia de una enfermedad hepatobiliar. La frecuencia de estos hallazgos oscila entre 11-49 % en colitis ulcerosa y entre 15-30 % en enfermedad de Crohn. En algunos casos, estas alteraciones se observan desde el primer momento en que se estudia a los pacientes, otras surgen en el curso de la enfermedad. Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo donde se incluyó 180 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que se atienden en el Instituto de Gastroenterología, de ellos con manifestaciones hepatobiliares, 17 pacientes (9,4 %), 12 colitis ulcerosa y 5 Crohn. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, años de evolución según tipo de enfermedad inflamatoria, tipo de manifestación hepatobiliar, síntomas clínicos, estudio de enzimas hepáticas y hallazgos ultrasonográficos. Se concluyó que existe predominio de pacientes con colitis ulcerosa. Predominó el sexo femenino en la colitis ulcerosa; el Crohn no tuvo variaciones significativas. La edad estuvo comprendida entre 30 y 49 años. La manifestación hepatobiliar más frecuente en el Crohn fue la hepatopatía de etiología no filiada y en la colitis ulcerosa la colangitis esclerosante primaria. El síntoma clínico que predominó en ambos grupos fue la astenia, y en la colitis ulcerosa también predominó el prurito e ictero. Con respecto a las enzimas bioquímicas predominó la hipertransaminasemia, y por ultrasonido el aspecto granular y aumento de la ecogenicidad hepática.

**Palabras clave:** manifestación hepatobiliar, enfermedad inflamatoria intestinal, ictero, prurito, hipertransaminasemia.

## ABSTRACT

It is common for patients with inflammatory bowel disease to present analytical or clinical changes pointing to the presence of hepatobiliary disease. The frequency of such findings ranges between 11-49 % in ulcerous colitis and between 15-30 % in Crohn's disease. In some cases, the alterations are found when the patient is first examined, while in others they emerge during the course of the disease. An observational retrospective descriptive study was conducted of 180 patients with inflammatory bowel disease cared for at the Institute of Gastroenterology. Hepatobiliary manifestations were found in 17 patients (9.4 %): 12 with ulcerous colitis and 5 with Crohn's disease. The variables studied were sex, age, years of evolution by type of inflammatory disease, type of hepatobiliary manifestation, clinical symptoms, study of hepatic enzymes and ultrasonographic findings. There was a predominance of patients with ulcerous colitis. Female sex prevailed in ulcerous colitis. No significant differences were found in Crohn's disease. Age ranged between 30-49. The most common hepatobiliary manifestations were liver disease of unknown etiology in Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis in ulcerous colitis. The prevailing clinical symptom in both groups was asthenia. Pruritus and jaundice were also predominant in ulcerous colitis. With respect to biochemical enzymes, there was a predominance of hypertransaminasemia. Ultrasonographically, a granular aspect and increased hepatic echogenicity were the prevailing features.

**Key words:** hepatobiliary manifestation, inflammatory bowel disease, jaundice, pruritus, hypertransaminasemia.

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (EII), donde se incluyen la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), han aumentado de manera considerable, su incidencia y prevalencia en todo el mundo en los últimos años, sobre todo en países desarrollados.<sup>1</sup>

La prevalencia de las manifestaciones extraintestinales en estas enfermedades varía en función de las áreas geográficas, el tipo de EII, la localización de las lesiones, la duración de la enfermedad, el tratamiento y rapidez en el diagnóstico.<sup>2</sup>

Las enfermedades hepatobiliares son habituales en los pacientes con EII. La frecuencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en series amplias de pacientes oscila entre el 10 y el 50 %. Es frecuente que en estos pacientes se observen cambios analíticos o clínicos que indiquen la existencia de una enfermedad hepatobiliar. La frecuencia de estos hallazgos oscila entre el 11 y 49 % en la CU y entre el 15 y el 30 % en la EC. En algunos casos, estas alteraciones se observan desde el primer momento en que se estudia a los enfermos, otras surgen en el curso y evolución de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

En muchos casos, sin embargo, estas alteraciones pueden ser atribuidas a alguno de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, a trastornos nutricionales asociados con la misma o al uso de nutrición parenteral (sin olvidar las causas habituales de hepatopatía crónica en la población general: virus hepatotropos, alcohol, etc.). En otras ocasiones, la alteración hepática tiene una base inmunológica y puede considerarse una verdadera manifestación extraintestinal de la EII. La más frecuente de las manifestaciones hepatobiliares de base inmunitaria en estos pacientes es la colangitis esclerosante primaria (CEP).<sup>5-7</sup>

Las causas que provocan estos cambios son, sin duda, múltiples. En unos casos son claras complicaciones de la EII, en otros, la causa de las lesiones hepáticas es desconocida, pero probablemente se relacionan con la EII por compartir mecanismos patogénicos comunes.<sup>8,9</sup>

Cuba no se mantiene al margen de esta situación y en su presentación habitual en la práctica clínico-asistencial, en nuestro centro, estos pacientes presentan complicaciones extraintestinales a nivel de casi todos los órganos, incluido el árbol hepatobiliar, por lo cual nos motivamos para la realización de este trabajo.

## MÉTODOS

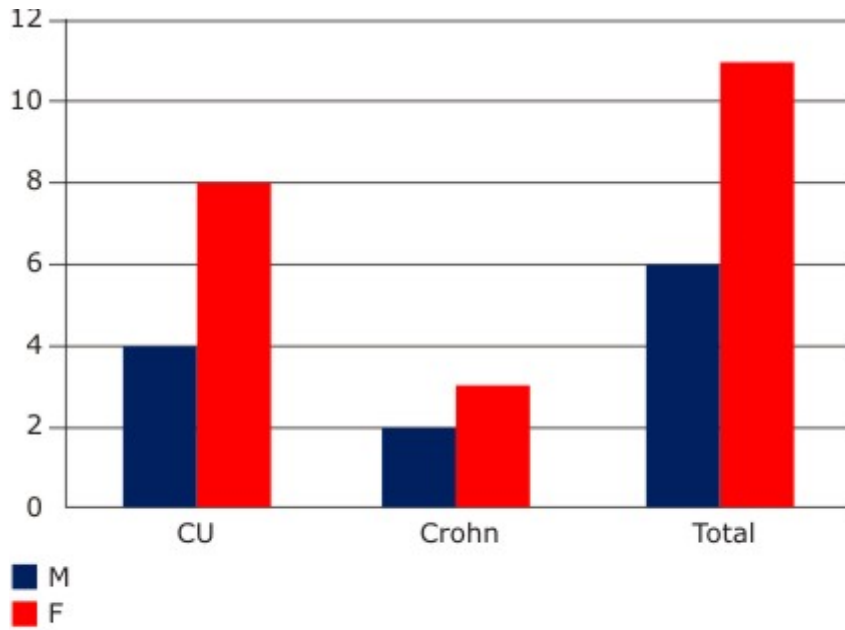
Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo donde se evaluaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Instituto de Gastroenterología en La Habana, en el periodo comprendido de enero del 2007 a enero del 2010 con el diagnóstico confirmado de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Se estudiaron todos aquellos pacientes que presentaron manifestaciones extraintestinales (hepatobiliares), realizándose la recogida de datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos, previo consentimiento de los pacientes. Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, años de evolución según tipo de enfermedad inflamatoria, tipo de manifestación hepatobiliar, síntomas clínicos, estudio de enzimas hepáticas y hallazgos ultrasonográficos. Los datos fueron procesados de forma manual utilizando una computadora *Pentium*® 4 y el programa *Microsoft Excel* 2007. Los resultados se presentaron en gráficos.

## RESULTADOS

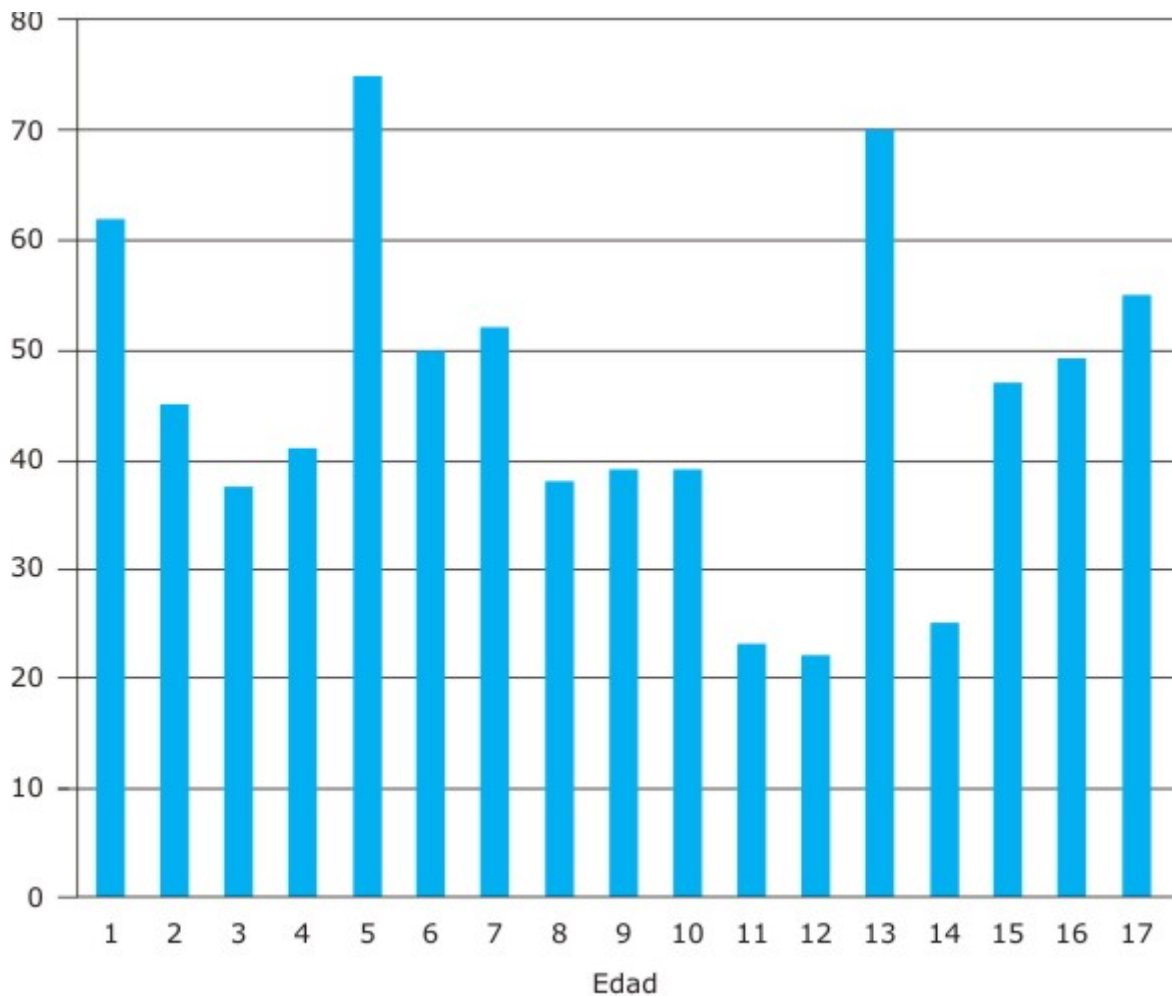
La figura 1 muestra la distribución de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones hepatobiliares según sexo.

La distribución de pacientes con manifestaciones hepatobiliares según edad se muestra en la figura 2.

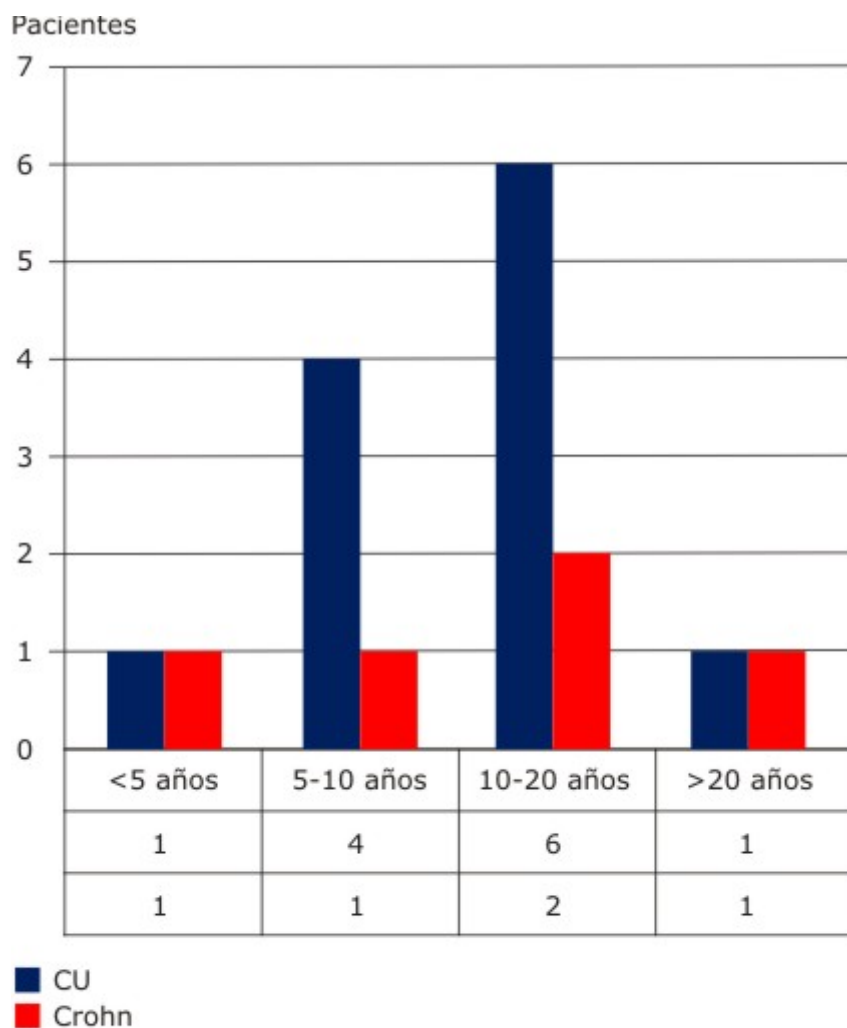
Se observa en la figura 3 la distribución de pacientes con manifestaciones hepatobiliares según años de evolución de la enfermedad.



**Fig. 1.** Distribución de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y manifestaciones hepatobiliares según sexo.



**Fig. 2.** Distribución de pacientes con manifestaciones hepatobiliares según edad.

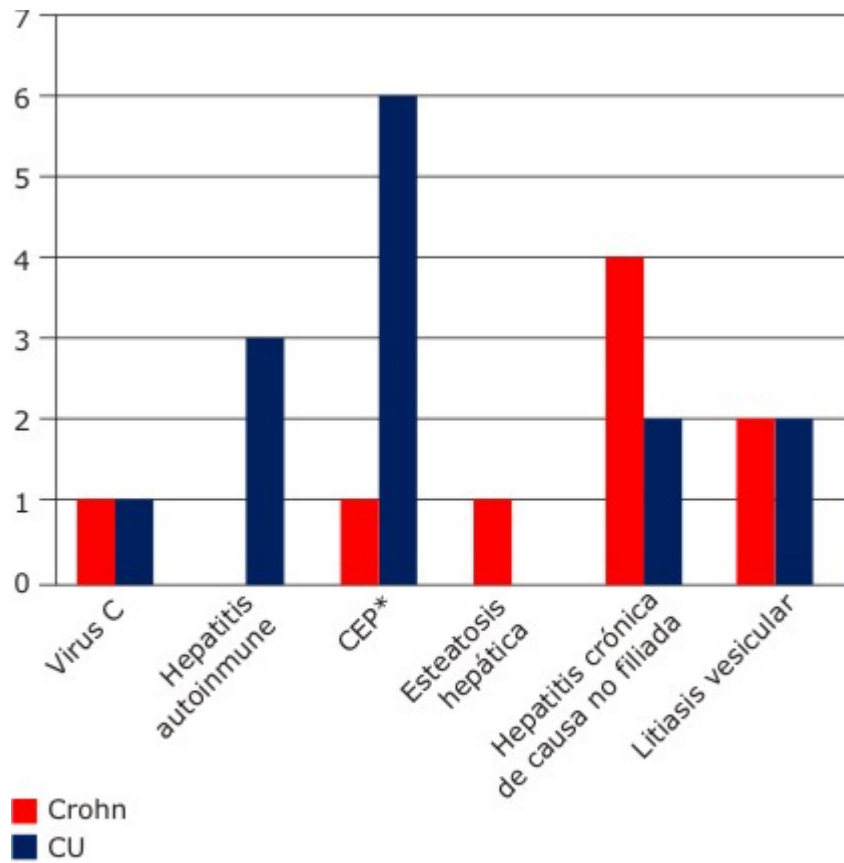


**Fig. 3.** Distribución de pacientes con manifestaciones hepatobiliares según años de evolución de la enfermedad.

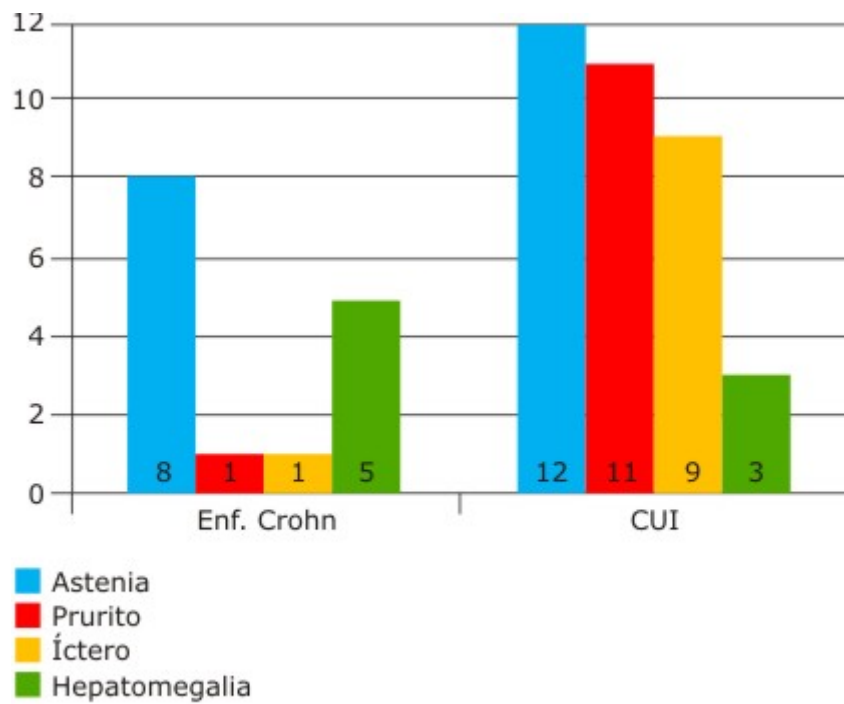
En la figura 4 se presenta la distribución de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y tipo de manifestaciones hepatobiliares.

La distribución de pacientes con síntomas clínicos y la distribución según enzimas bioquímicas, se muestran en las figuras 5 y 6, respectivamente.

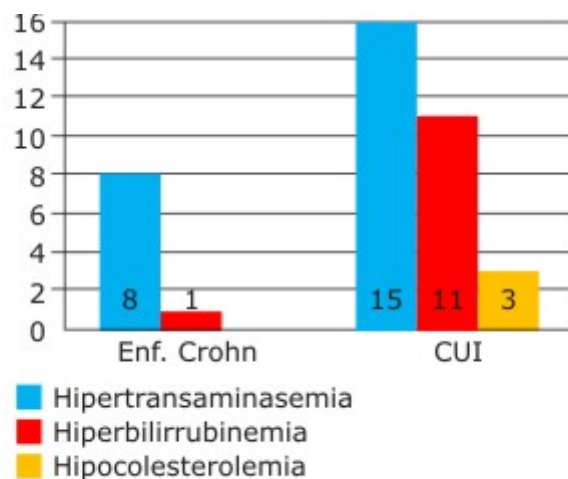
En la figura 7 se observa la distribución de pacientes según hallazgos ultrasonográficos.



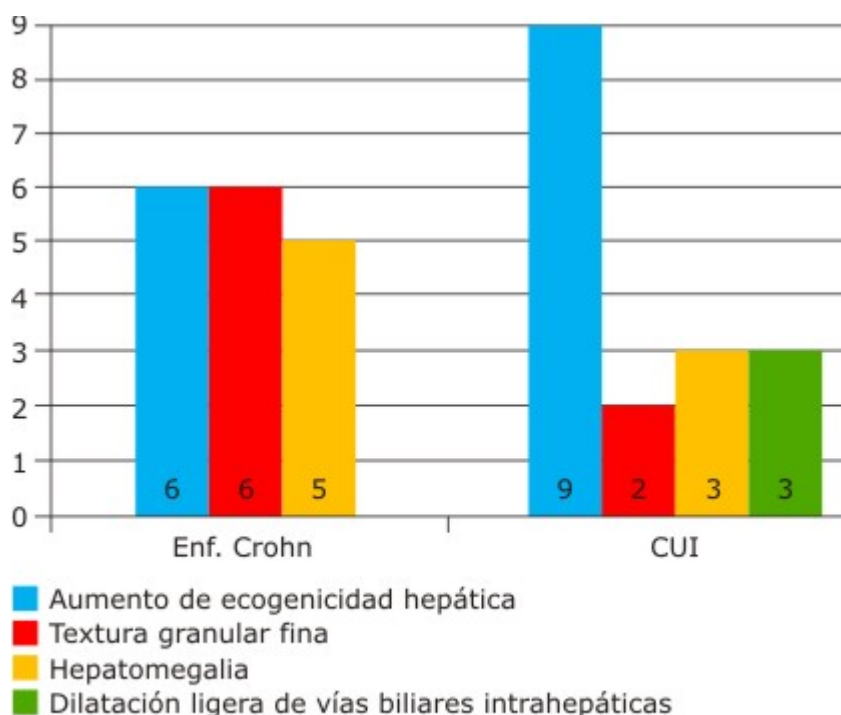
**Fig. 4.** Distribución de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y tipo de manifestaciones hepatobiliares.



**Fig. 5.** Distribución de pacientes con síntomas clínicos.



**Fig. 6.** Distribución de pacientes según enzimas bioquímicas.



**Fig. 7.** Distribución de pacientes según hallazgos ultrasonográficos.

## DISCUSIÓN

La CU y la EC son enfermedades de la sociedad moderna, y su frecuencia en los países desarrollados ha ido en aumento desde mediados del siglo XX. Cuando la EII es identificada en una población nueva, la CU precede a la EC y siempre su incidencia es mayor. La incidencia de la CU es 1,2 a 20,3 casos/100 000 personas/año y su prevalencia es 7,6 a 246,0 casos/100 000 por año, mientras que la EC tiene una incidencia y prevalencia de 0,03 a 15,6 casos y de 3,6 a 214,0 casos/100 000/año, respectivamente.<sup>1,10</sup> Esto concuerda con esta investigación donde se estudiaron 180 pacientes con EII, de ellos, 107 pacientes con CU y 73 pacientes con EC. Se observó predominio del sexo femenino en la CU, y la edad más frecuente estuvo comprendida entre los entre 30 y 49 años.

Un estimado verdadero de la prevalencia de la enfermedad hepatobiliar en pacientes con EII es difícil de determinar. La frecuencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en series amplias de pacientes oscila entre el 10 y 50 %; es frecuente que en estos pacientes se observen cambios analíticos o clínicos que indiquen una enfermedad hepatobiliar. La frecuencia de estos hallazgos oscila entre el 11-49 % en la CU y entre el 15-30 % en la EC.<sup>3,4</sup> En este estudio hubo una distribución del 9,4 % de estos pacientes con manifestaciones hepatobiliares, existiendo un predominio de pacientes con CU, resultados que coinciden con lo reportado en la literatura.

Alrededor de los 10 años de evolución de la EII se presentaron las manifestaciones hepatobiliares con mayor predominio en esta investigación. En la literatura internacional se plantea que en algunos casos, estas alteraciones se observan desde el primer momento en que se estudia a los enfermos, otras surgen en el curso y evolución de la enfermedad.<sup>2</sup>

La asociación de CEP y EII está firmemente establecida. En Europa y Estados Unidos, se estima que entre el 70 y 80 % de los pacientes con CEP, padecen también EII, predominantemente la CU. La frecuencia de esta entre dichos pacientes es, sin embargo, relativamente baja: del 2 al 4 % en la CU, y del 1,5 al 3,5 % en la EC.<sup>11,12</sup>

Además de la CEP, se han comunicado unos 15 casos de cirrosis biliar primaria en pacientes con CU que, como en el caso de aquella, siguen un curso independiente de la enfermedad intestinal. La esteatosis hepática probablemente sea el trastorno hepático asociado con mayor frecuencia con EII. Aparece en el 30 % de casos, con independencia del tipo de enfermedad intestinal. En su patogenia probablemente se combinan efectos de la propia inflamación, de la malnutrición asociada y de algunos fármacos. En este estudio la manifestación hepatobiliar más frecuente en la CU fue la CEP, seguida de la hepatitis autoinmune y en la EC fue la hepatopatía crónica de etiología no filiada y la litiasis vesicular, lo cual coincide con lo planteado en diferentes trabajos internacionales donde también se han comunicado casos de hepatitis autoinmune asociada con EII, así como un síndrome de solapamiento entre hepatitis autoinmune y CEP.<sup>13</sup> En estos casos, los niveles de aminotransferasas son superiores a los esperados para una CEP, y existe positividad a título alto de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y p-ANCA. Otra forma de hepatopatía asociada con EII es la denominada CEP de ducto pequeño, que reúne las características clínicas, biológicas e histológicas de la CEP convencional, pero sin alteraciones colangiográficas. La litiasis vesicular es algo más frecuente en la EII (sobre todo en la EC con afectación/resección ileal) que en la población general. Ello se atribuye a la alteración de la circulación enterohepática de ácidos biliares.<sup>14,15</sup>

El síntoma clínico que predominó en ambos grupos fue la astenia; en los pacientes con CU también estuvo el prurito y el íctero. Según *Williams* y otros, los síntomas de la CEP usualmente consisten en astenia, prurito, dolor en cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre, íctero y pérdida de peso,<sup>16</sup> por lo cual algunos de estos síntomas coinciden en este estudio.

Con respecto a las enzimas bioquímicas en este estudio, predominó la hipertransaminasemia, lo cual coincide con la literatura, donde se plantea que durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con EII, una elevación transitoria en las pruebas de función hepática se observa con frecuencia. La prevalencia de altos niveles de aminotransferasas varía entre el 5 y 50 %, pero cifras más ajustadas muestran que alrededor del 20 al 40 % de los pacientes tuvieron altos niveles de aminotransferasas durante el curso de su enfermedad, mientras que una



alteración crónica de tales valores se pueden detectar en aproximadamente en el 10 % de estos pacientes. Estas elevaciones en los valores de pruebas hepáticas son usualmente discretas, en un rango que está por debajo del doble del nivel normal superior. No existe una clara correlación entre el grado de alteración de las pruebas de función hepática y la presencia de una EII activa. Una investigación de las causas subyacentes es frecuentemente frustrante, con un pequeño porcentaje de diagnóstico definitivo.<sup>8,17</sup>

La realización de biopsias hepáticas y colangiogramas en un gran número de pacientes no es ético ni factible. Una revisión de más de 500 pacientes con EII, sin embargo, encontró aminotransferasas séricas anormales en casi un tercio de los individuos, a pesar de que el nivel de elevación fue generalmente muy pequeño (menor que 2 veces el límite superior normal). La elevación de las aminotransferasas séricas no mostró correlación con las EII activas vs. inactivas. El riesgo de muerte ajustado a la edad fue 4,8 veces más alto en aquellos con aminotransferasas elevadas que aquellos con valores normales, después de excluir las otras enfermedades hepáticas conocidas.<sup>18</sup>

El hallazgo ultrasonográfico más frecuente encontrado en este estudio fue el aumento de la ecogenicidad hepática en ambas enfermedades y la textura granular fina también en la EC. En la literatura se plantea que el rango de lesiones conocidas como esteatosis (incluyendo tanto el hígado graso no complicado como la esteatohepatitis) son más y más frecuentes en la población general, pero también en los pacientes con EII, en los cuales están presentes la mayoría de estos diagnósticos cuando las pruebas hepáticas están alteradas. Las causas usuales de la esteatosis hepática en la población general estarán también presentes en los pacientes con EII, tales como el síndrome metabólico, el sobrepeso/obesidad y abuso de alcohol. Sin embargo, otras posibles razones pudieran ser consideradas en nuestros pacientes como, la exposición notable a los glucocorticoides, la malnutrición y la nutrición parenteral. Es un diagnóstico de exclusión y solo la presencia de un hígado con aumento de la ecogenicidad en el ultrasonido ha sido señalada como relativamente específico.<sup>19,20</sup>

Se concluye que deben profundizarse los estudios que permitan mayor conocimiento del comportamiento de los daños hepatobiliares producidos en pacientes con EII que permitan extrapolar lo que se conoce de estos a nivel internacional a nuestro medio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13:481-9.
2. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4819-31.
3. Solís Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Manifestaciones hepatobiliares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 sep.; 99(9):525-32.

4. Knight C, Murray KF. Hepatobiliary Associations with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(6):681-91.
5. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Grueso MJ, Carboles JM, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:510-7.
6. Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, Adams DH. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Med.* 2004;4:173-80.
7. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1518-27.
8. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):344-50.
9. Nahon S, Cadranet JF, Chazouilleres O, Biour M, Jouannaud V, Marteau P. Liver and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33:370-81.
10. Thukkani N, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiologic characteristics of patients with inflammatory bowel disease undergoing colonoscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1333-7.
11. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory Bowel Dis.* 2005;11:62-72.
12. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: A unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2005;54:91-6.
13. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(3):331-37.
14. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267-74.
15. Lapidus A, Akerlund JE, Einarson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:70-4.
16. Williams H, Orchard T. Management of the extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis Monit.* 2009;10:11-17.
17. Lerardi E, Valle ND, Nacchiero MC, De Francesco V, Stoppino G, Panella C. Onset of liver damage after a single administration of infliximab in a patient with refractory ulcerative colitis. *Clin Drug Investig.* 2006;26(11):673-76.
18. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis.* 2006;26(1):31-41.

19. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1106-14.

20. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: Study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:417-20.

Recibido: 15 de septiembre de 2012.

Aprobado: 12 de octubre del 2012.

Dra. MSc. *Olga Marina Hano García*. Instituto de Gastroenterología. Calle 25 No. 503 entre H e I, Vedado, Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [olga.hano@infomed.sld.cu](mailto:olga.hano@infomed.sld.cu)