

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

HEPATOBILIARY MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

M. Rojas-Feria¹, M. Castro-Fernández¹, E. Suárez¹, L. Grande-Santamaría¹, J. Ampuero², M. Romero-Gómez²

¹UGC Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

²UGC Enfermedades Digestivas IC V Macarena-V Rocío. Instituto de Biomedicina (IBIS). Sevilla.

Resumen

Hasta un 30% de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) pueden presentar alteración del perfil hepático, lo que supone un reto diagnóstico para el gastroenterólogo, requiriéndose habitualmente la participación del hepatólogo en su diagnóstico. La alteración de la bioquímica hepática puede deberse, entre otras, a una manifestación extraintestinal de la enfermedad, a una reactivación viral durante el tratamiento inmunosupresor o a hepatotoxicidad.

Las manifestaciones extraintestinales son frecuentes en la EII, apareciendo en un 15-40% de los pacientes. Entre ellas, las articulares son las más prevalentes, seguidas por las cutáneas, oculares y hepatobiliares. Las manifestaciones hepatobiliares aparecen tanto en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como con colitis ulcerosa (CU) y típicamente no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. La manifestación con relevancia clínica, más frecuente en la EII, es la colangitis esclerosante primaria (CEP), más prevalente en la CU. Aproximadamente, un 5% de los pacientes con CU desarrollan CEP, estando en ellos aumentado el riesgo de cáncer de colon y de colangiocarcinoma. Otras manifestaciones

descritas en la EII son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangiopatía asociada a IgG4, la colangitis biliar primaria, la amiloidosis hepática, la hepatitis granulomatosa, la colelitiasis, la trombosis venosa portal, el absceso hepático y la enfermedad grasa hepática no alcohólica.

La reactivación de la hepatitis B durante el tratamiento inmunosupresor de la EII, constituye una preocupación, recomendándose el cribado de la misma y la vacunación a todos los pacientes con EII y serología negativa. La profilaxis de la reactivación con entecavir o tenofovir durante 6-12 meses tras la supresión de los inmunosupresores es obligatoria en aquéllos con HBsAg positivo, independientemente de la carga viral. Aquéllos con HBsAg negativo y antiHBc positivo, con o sin antiHBs, deberían ser monitorizados estrechamente, con determinación del perfil hepático y carga viral hasta 12 meses después de la supresión de la inmunosupresión, y deberían ser tratados si la carga viral aumenta. Por otro lado, la terapia inmunosupresora no promueve reactivación de la hepatitis C.

La mayoría de los fármacos empleados en la EII puede inducir hepatotoxicidad, aunque la incidencia de efectos adversos serios es baja. La hepatotoxicidad inducida por salicilatos es infrecuente y generalmente con escasa relevancia clínica. Hasta en el 14% de los pacientes con EII se describe hepatotoxicidad inducida por metotrexate, dosis dependiente. Se han descrito casos de hepatotoxicidad en relación con los biológicos, más frecuentemente con infliximab. Las tiopurinas se han asociado a enfermedad venoclusiva hepática, hiperplasia nodular regenerativa

CORRESPONDENCIA

María Rojas Feria
UGC Enfermedades Digestivas. Hospital de Valme.
Avda Bellavista S/N. 41014. Sevilla.
mrojasferia@gmail.com

Fecha de envío: 05/06/2017

Fecha de aceptación: 16/07/2017

y peliosis hepática. La determinación del perfil hepático rutinario se recomienda durante al menos el primer mes de tratamiento con estos fármacos.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones hepatobiliares, manifestaciones extraintestinales, colangitis esclerosante primaria, hepatotoxicidad, hepatitis B, hepatitis C.

Abstract

Abnormal liver biochemical tests are present in up to 30 percent of patients with inflammatory bowel disease (IBD), a diagnostic challenge for gastroenterologists, usually requiring the participation of hepatologists to make a diagnosis. The alteration of the liver biochemical testing can be due, among other reasons, to an extraintestinal manifestation of the disease, to a viral reactivation during the immunosuppressive therapy or to hepatotoxicity.

Extraintestinal manifestations are frequent in IBD, being present in 15-40% of patients. The most prevalent manifestations are the articular ones followed by cutaneous, ocular and hepatobiliary manifestations. Hepatobiliary manifestations occur in both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) patients and they do not typically correlate with disease activity. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is the most common hepatobiliary manifestation of IBD, and is more prevalent in UC. It is estimated that approximately 5% of patients with UC develop PSC and that the prevalence of UC in PSC is up to 90%. Cholangiocarcinoma and colon cancer risk increases in these patients. Less common disorders include autoimmune hepatitis (AIH), IgG4-associated cholangiopathy, primary biliary cirrhosis, hepatic amyloidosis, granulomatous hepatitis, cholelithiasis, portal vein thrombosis, liver abscess, and non-alcoholic fatty liver disease.

Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy of IBD is a major concern, being screening and vaccination recommended in all patients with IBD and negative serology. Prevention of reactivation with entecavir or tenofovir is mandatory for 6-12 months after suppression of immunosuppressants in cases with HBsAg positive, regardless of viral load. HBsAg negative and antiHBc positive patients, with or without antiHBs, should be closely monitored, measuring ALT and HBVDNA up to 12 months after the end of immunosuppression, and treated if viral load increase. On the other hand, immunosuppressive therapy does not seem to favor the reactivation of hepatitis C.

Most drugs used in IBD treatment may induce hepatotoxicity, although the incidence of serious adverse events is low. Abnormalities in liver biochemical tests associated to aminosalicilates are uncommon and usually have no clinical significance. Methotrexate hepatotoxicity has been described in 14% of patients with IBD and it is dose-dependent. Biologics-related hepatotoxicity is rare, being most frequently present in patients treated with infliximab. Thiopurines have been associated with hepatic veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatic peliosis. Routinely liver biochemical tests are recommended, especially during the first months of treatment.

Keywords: inflammatory bowel disease, hepatobiliary manifestations, extraintestinal manifestations, primary sclerosing cholangitis, hepatotoxicity, hepatitis B, hepatitis C.

Enfermedades hepáticas asociadas a la EII

Las enfermedades hepatobiliares constituyen una manifestación extraintestinal de la EII y típicamente siguen un curso independiente a la actividad de la enfermedad, presentándose tanto en la CU como en la EC (Tabla 1).

Manifestaciones extraintestinales propias de la EII

1. CEP

La CEP es un proceso fibroesclerosante crónico del árbol biliar intra y extrahepático, y es la manifestación hepatobiliar con relevancia clínica, más frecuente de la EII.

Epidemiología

Aproximadamente, el 70-80% de los pacientes con CEP tienen concomitantemente una EII y entre el 1,4-7,5% de los pacientes con EII desarrollan una CEP¹. Es más prevalente en varones, en la CU y en pacientes jóvenes. La prevalencia de CU en los sujetos con CEP se estima entre un 25 y 90%, dependiendo de los estudios². En un estudio multicéntrico español³, basado en una

Tabla 1. Manifestaciones hepatobiliares asociadas a la EII.

Manifestaciones extraintestinales propias de la EII	Colangitis esclerosante primaria CEP de pequeño conducto Sd overlap HAI/CEP Colangiopatía asociada a IgG4 Colangiopatía biliar primaria
Otras manifestaciones hepatobiliares	Amiloidosis hepática Hepatitis granulomatosa Colelithiasis Trombosis venosa portal Abscesos hepáticos EGHNA
Reactivación del VHB o VHC	
Hepatotoxicidad por fármacos	

encuesta, la prevalencia de CU fue del 44%. No obstante, cuando se toman biopsias rectales y sigmoideas de forma rutinaria, la prevalencia de CU se acerca al 90%⁴.

La CEP se caracteriza por una inflamación progresiva, con fibrosis obliterante y destrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que ocasiona una enfermedad hepática progresiva e hipertensión portal⁵. Además, los pacientes con CEP pueden desarrollar complicaciones asociadas a la colestasis, estenosis biliares, colangitis, colelitiasis, colangiocarcinoma y cáncer de colon. El diagnóstico de la CEP suele ser más precoz que el de EII, aunque se ha llegado a diagnosticar incluso años después de la realización de una proctocolectomía en pacientes con CU⁶.

Etiología

La etiología permanece sin aclarar. Se han invocado factores genéticos, inmunológicos y ambientales que contribuyen a su patogénesis. Los familiares de primer grado de pacientes con CEP muestran mayor riesgo de CEP y CU, apoyando la predisposición genética asociada a estas condiciones⁷. Se han descrito varios genes de susceptibilidad, como el HLA-B8, HLA-DRB1*0301 (DR3), HLADRB3*0101 (DRw52a) y HLA-DRB1*0401 (DR4)⁸.

Se ha sugerido un mecanismo autoinmune, al ser ambas patologías inmunomediadas y asociarse a otros trastornos autoinmunes. De hecho, pueden estar presentes varios autoanticuerpos, como ANA en el 24-53% de los casos, ASMA en el 13-20% y pANCA en el 65-88% de los pacientes⁹. En un estudio¹⁰, el 97% de los casos con CEP eran positivos al menos para un autoanticuerpo, y el 81% eran positivos para 3 o más. Otras teorías que se han postulado son la respuesta inflamatoria a infecciones bacterianas crónicas o recurrentes, o la isquemia de los conductos biliares¹¹. La teoría más plausible actualmente es que la exposición a un agente ambiental en sujetos predispuestos genéticamente, provoca una respuesta inmunológica anómala, desarrollando la enfermedad.

La EII en pacientes con CEP presenta un comportamiento diferente, mostrando una mayor incidencia de preservación rectal, ileítis por reflujo, colitis extensa, reservoritis tras anastomosis ileoanales, displasia de colon, cáncer de colon y peor pronóstico¹²⁻¹⁵. Los pacientes con CU y CEP generalmente presentan menor grado de inflamación colónica y un curso más leve, comparado con los pacientes sin CEP. Además, los pacientes con CEP que requieren trasplante hepático, presentan menor actividad histológica y menor necesidad de colectomía¹⁶.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con CEP están asintomáticos al diagnóstico. El diagnóstico debe considerarse ante la alteración del perfil hepático en pacientes con EII, generalmente ante una elevación de la fosfatasa alcalina¹⁷. En pacientes sintomáticos, la astenia y el prurito son frecuentes. Otros síntomas menos frecuentes son el dolor abdominal, la ictericia y la pérdida de peso. La colangitis acontece en el 10-15% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La bioquímica hepática suele mostrar un patrón colestásico, asociado generalmente a una hipergammaglobulinemia (30% de los casos), a una elevación de los niveles séricos de IgM

(40-50%) y a p-ANCA (30-80%). Los niveles de transaminasas no suelen sobrepasar las 300 UI/l. Los niveles de albúmina suelen disminuir en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que la hipoalbuminemia precoz suele indicar actividad de la EII.

El diagnóstico se establece con la demostración de estenosis y dilataciones difusas de la vía biliar intra y extrahepática. En el 41% de los casos, la vesícula biliar y el conducto cístico se afectan. En estadios precoces, la única manifestación que puede encontrarse es la ulceración superficial de los conductos biliares. La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) se considera la técnica gold-standard para el diagnóstico, siendo diagnóstica y terapéutica, ante la presencia de estenosis. La colangiografía RM presenta una alta sensibilidad y especificidad, sin los riesgos de la CPRE¹⁸. La biopsia hepática sólo se recomienda en casos de sospecha de CEP de pequeño conducto¹⁹. El hallazgo histológico más específico es la fibrosis obliterante de los pequeños conductos, con fibrosis concéntrica periductal en capas de cebolla. Otras anomalías son inespecíficas y similares a las encontradas en la colangitis biliar primaria. La biopsia hepática es útil para la estratificación de la enfermedad y para determinar el pronóstico. Ludwig describió 4 estadios de la CEP basados en las características morfológicas²⁰.

Pronóstico

La CEP es una enfermedad progresiva, que en estadios avanzados progresa a cirrosis, hipertensión portal y fallo hepático. La supervivencia media sin trasplante hepático es de unos 12 años, siendo menor en los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico²¹. La coexistencia de una EII empeora el pronóstico, al asociarse a menor edad al diagnóstico, al desarrollo de complicaciones malignas, displasia y/o cáncer de colon^{22, 23}. Los pacientes con CEP generalmente desarrollan complicaciones derivadas de la enfermedad hepática avanzada con hipertensión portal, como varices, ascitis y encefalopatía hepática. Como clasificación de progresión y pronóstico se utiliza el Score de Mayo, basado en la edad, bilirrubina sérica, albúmina, aspartato aminotransferasa y la presencia de sangrado por varices²⁴. Otras complicaciones incluyen la esteatorrea y la deficiencia en vitaminas liposolubles, secundaria a la colestasis crónica, amiloidosis por depósito de amiloide A en los tejidos, debido al proceso inflamatorio crónico, estenosis biliares, colangiocarcinoma y cáncer de colon. El riesgo de colangiocarcinoma está significativamente incrementado en los pacientes con CEP, con una incidencia anual de 1.5%²⁵. Entre los factores de riesgo para su desarrollo, están la presencia de EII, cirrosis hepática, sangrado por varices, estenosis dominante en el árbol biliar e ingesta de alcohol²⁶. Los síntomas de sospecha son la ictericia progresiva, la pérdida de peso y el dolor abdominal. El diagnóstico es difícil porque las técnicas de imagen y la citología presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico precoz. No obstante, tanto la CPRE como la citología de las estenosis son muy específicas. El pronóstico es devastador, con una tasa de supervivencia del 10% a los 2 años del diagnóstico, y con una tasa de recurrencia tras el trasplante hepático del 20-25%. Los pacientes con CEP tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de vesícula, cáncer de páncreas, y en caso de cirrosis, hepatocarcinoma. En los pacientes con CU también se ha descrito mayor riesgo de displasia/cáncer colorrectal, incluso después del trasplante hepático. La severidad y la duración de la CEP no se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de colon. En los

pacientes con reservorios ileoanales, el riesgo de displasia persiste tras la colectomía²⁷. Por tanto, el cribado del cáncer se recomienda en los pacientes con CEP y CU.

Tratamiento

El tratamiento de la CEP asociada a la EII no difiere de la que no se asocia a ella. Ninguna terapia ha demostrado ser efectiva, por lo que el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas y el manejo de las complicaciones. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es eficaz en mejorar la bioquímica hepática, pero no tiene eficacia en mejorar la histología, la supervivencia libre de trasplante, los requerimientos para el trasplante, el desarrollo de colangiocarcinoma ni la incidencia de muerte^{28, 29}. En un metaanálisis, el AUDC no disminuyó el riesgo de adenomas ni de cáncer de colon³⁰. Los inmunosupresores, los quelantes y los esteroides se han usado sin éxito.

El trasplante hepático es la única terapia que puede cambiar el desenlace de la enfermedad. El momento apropiado para el trasplante puede ser difícil de determinar, ya que la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada no muestran signos de fallo hepático. Las tasas de supervivencia tras el trasplante hepático a los 5 y 10 años son del 85% y 70%, respectivamente³¹. No obstante, la CEP recurre en el trasplante en el 20-25% de los casos.

El manejo endoscópico de la CEP está indicado en caso de colangitis, ictericia o sospecha de colangiocarcinoma. La dilatación endoscópica de estenosis dominantes, con o sin la colocación de prótesis biliares, ha demostrado aliviar la colestasis y mejorar la analítica hepática, aunque no previene la progresión de la enfermedad³².

2. Colangitis esclerosante de pequeño conducto (CEPC)

La CEPC se caracteriza por hallazgos de laboratorio e histológicos similares a la CEP, pero con un colangiograma normal. La presencia de EII se requiere para el diagnóstico de esta entidad³³. En un estudio multicéntrico, el 80% de los pacientes con CEPC presentaron concomitantemente una EII (78% CU y 21% EC)³⁴. Se ha observado progresión de esta enfermedad a CEP en el 12-23% de los casos. La CEPC se asocia a mejor pronóstico, al no haberse descritos casos de colangiocarcinoma. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático en caso de enfermedad hepática avanzada, pudiendo recurrir la enfermedad en el injerto. En pacientes con EII con función hepática alterada y colangiografía normal, se recomienda la biopsia hepática para descartar esta enfermedad.

3. Síndrome de overlap Hepatitis autoinmune/CEP

Esta entidad se ha descrito en pacientes con EII, especialmente con CU³⁵. El diagnóstico se sospecha en pacientes que presentan características de ambas entidades, requiriendo un diagnóstico definitivo de HAI basado en los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, que incluyen criterios demográficos, histológicos y de laboratorio³⁶. El diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico es controvertido. En estudios previos se han descrito casos que inicialmente se presentaban con

alteraciones de laboratorio tanto de HAI como de ambas entidades, con colangiografía normal, que sólo desarrollaban características de CEP durante la evolución de la enfermedad^{36, 37}. Puede afectar a los conductos biliares intra y extrahepáticos. La terapia convencional con corticoides, solos o en asociación con AUDC (13-15 mg/Kg/día) es efectiva de forma variable. La ciclosporina, el mofetil micofenolato y la budesonida, han sido beneficiosas en pacientes seleccionados. Las características colestásicas influyen en el pronóstico de la HAI³⁸.

4. Colangiopatía asociada a IgG4 (CAI)

La colangiopatía asociada a IgG4 es una enfermedad biliar de patogénesis desconocida, descrita en la CU³⁹. Es indistinguible de la CEP en el patrón colangiográfico, aunque muestra distintas características histológicas. El diagnóstico requiere que exista afectación sistémica, elevación de IgG4 en suero (> 135 mg/dL) y criterios histológicos⁴⁰. Los niveles de IgG4 se han observado hasta en el 9-36% de los pacientes con CEP, aunque suelen ser significativamente menores a los que presentan CAI⁴¹. La identificación de células plasmáticas IgG4 que infiltran los conductos biliares y otros órganos, es decisivo para alcanzar el diagnóstico^{39, 40}. Clínicamente, los pacientes con CAI son de edad más avanzada que aquéllos con CEP. La ictericia obstructiva puede ser el primer síntoma de la enfermedad, síntoma infrecuente en la CEP⁴². Los esteroides constituyen el tratamiento de elección, resolviendo la ictericia y mejorando los parámetros de laboratorio, reduciendo los niveles séricos de IgG4 y revirtiendo las estenosis⁴³. La azatioprina deberá considerarse junto con la dilatación de estenosis intrahepáticas, en aquéllos con recidiva tras el tratamiento esteroideo⁴⁴.

5. Colangiopatía biliar primaria (CBP)

La CBP se asocia frecuentemente a varias enfermedades autoinmunes, incluyendo el síndrome de Sjögren, la tiroiditis crónica y la artritis reumatoide, aunque su asociación con la EII es infrecuente⁴⁵. Se han descrito algunos casos en la literatura, afectando con más frecuencia a varones, con enfermedad hepática poco avanzada^{46, 47}.

Otras manifestaciones hepatobiliares

1. Amiloidosis hepática

La amiloidosis secundaria es una complicación inusual de la EII, más frecuente en la EC que en la CU (0,9% vs 0,07%)⁴⁸. La actividad inflamatoria en el colon contribuye al depósito de amiloide en los vasos y sinusoides de los órganos, incluido el hígado. Puede presentarse como una hepatomegalia asintomática, siendo más frecuente en varones con enfermedad colónica. El tratamiento se basa en controlar la inflamación intestinal, disminuyendo así la liberación de amiloide A⁴⁹. En algunos casos, la colchicina puede ser efectiva.

2. Hepatitis granulomatosa

La hepatitis granulomatosa es una complicación rara de la EC, caracterizada por la presencia de granulomas en el tejido hepático. La principal manifestación es el aumento de enzimas de colestasis, como la fosfatasa alcalina. Generalmente se debe al

empleo de determinados fármacos, como la sulfasalazina⁵⁰. Otras causas, incluyen las neoplasias, infecciones o la EC metastásica⁵¹. Se han usado los corticoides y los inmunosupresores en su tratamiento.

3. Colelitiasis

El riesgo de colelitiasis en la EC es el doble que en los controles sanos, mientras que en la CU es similar al de la población general⁵². La incidencia en la EC aumenta en caso de afectación ileal o resección de este segmento, variando entre un 13 y un 34%⁵³. Los factores de riesgo que se asocian a su desarrollo son la localización ileal, la cirugía y la extensión de la resección ileal. Otros factores son la edad del paciente, la frecuencia de brotes, la duración de la estancia hospitalaria y el uso de nutrición parenteral total. La fisiopatología de la colelitiasis no está bien definida. El mecanismo más plausible es la interferencia en la circulación enterohepática por malabsorción de ácidos biliares, aunque en la EC también se ha descrito la disminución de la motilidad de la vesícula. En los pacientes con anastomosis ileoanal, se ha observado aumento en la concentración de colesterol en la bilis⁵⁴.

4. Trombosis venosa portal

La EII se asocia a un mayor riesgo de complicaciones vasculares, como tromboembolismos arteriales y venosos, que se consideran manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. La trombosis venosa portal es un proceso infrecuente, pero grave, con una incidencia aumentada respecto a la población general. En un estudio realizado en la Clínica Mayo⁵⁵, la trombosis venosa portal/mesentérica fue descrita en el 1.3% de los casos con EII, con una mortalidad del 50%. Entre los factores asociados a esta complicación, se describen la cirugía abdominal reciente, el sexo femenino y la edad joven⁵⁶. Los factores relacionados con su patogénesis son diversos, implicándose factores protrombóticos adquiridos en la inflamación, la inmovilización, la extensión de la afectación colónica, la cirugía, el uso de corticoides, de catéteres centrales y el tabaco^{57, 58}. Además, los pacientes con EII suelen presentar recuentos elevados de plaquetas, factor V, factor VIII y fibrinógeno, así como disminución de los niveles de antitrombina III. El tratamiento de elección lo constituyen los anticoagulantes, tanto heparina de bajo peso molecular como anticoagulantes orales, incluso durante los episodios de hemorragia digestiva. En la presencia de estados de hipercoagulabilidad genéticos, se recomienda valorar anticoagulación mantenida⁵⁹.

5. Abscesos hepáticos

La asociación entre la EII y los abscesos hepáticos es infrecuente^{60, 61}, aunque éstos pueden constituir la primera manifestación de una EC⁶². Su desarrollo puede deberse a extensión directa desde abscesos intrabdominales o a propagación bacteriana por la porta, por aumento de la permeabilidad de la pared intestinal. Entre los factores de riesgo se han descrito los abscesos intrabdominales, la EC fistulizante, la malnutrición, el tratamiento con esteroides y con metronidazol.

6. Enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA)

La EGHNA es un síndrome que abarca desde la esteatosis hepática simple a la esteatohepatitis y a las formas terminales de

enfermedad hepática⁶³. La esteatosis se ha descrito en cerca del 50% de las biopsias patológicas de los pacientes con EII y se ha descrito con la CU severa. Se ha relacionado con la severidad de la enfermedad, con la malnutrición, hipoproteinemia y el uso de corticoides⁶⁴. En USA, la EGHNA es mucho menos frecuente en la población con EII que en la población general (8,2% vs. 33,6%)⁶⁵. No obstante, en la EII se requieren menos factores de riesgo para el desarrollo de EGHNA que en la población general. En un análisis multivariante, la hipertensión arterial (OR=3,5), la obesidad (OR=2,1), la cirugía del intestino delgado (OR=3,7) y el uso de esteroides (OR=3,7) fueron factores independientes asociados a la EGHNA. La EGHNA es también menos frecuente en aquéllos que reciben terapia antiTNF-alfa.

EII y virus de hepatitis B y C

1. Conceptos generales

La hepatitis viral es una enfermedad frecuente. Se estima que en el mundo unos 350 millones de personas tienen infección crónica por el virus de hepatitis B (VHB) y unos 250 millones de personas infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC)^{66, 67}. Aproximadamente un 20% de los pacientes con infección crónica por VHB o VHC desarrollarán cirrosis y un 5% carcinoma hepatocelular.

La infección crónica VHB es un proceso dinámico, que resulta de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. En su historia natural se pueden diferenciar cinco fases, no necesariamente secuenciales⁶⁸: tolerancia inmune, actividad inmune, portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg negativo e infección resuelta.

Por el contrario, la infección crónica VHC no presenta fases diferentes y la lesión hepática progresa de forma más o menos rápida.

En pacientes con hepatitis crónica VHB HBeAg positivo o HBeAg negativo con ADN VHB superior a 2.000 UI/mL y lesión hepática significativa (actividad inflamatoria o fibrosis al menos moderada) se indica tratamiento antiviral con Peginterferón α -2a o preferentemente tenofovir o entecavir.

En pacientes con hepatitis crónica VHC y lesión hepática significativa (fibrosis al menos moderada) el tratamiento óptimo actual consiste en antivirales de acción directa (AAD), en combinaciones diferentes según el genotipo, habitualmente coformuladas y en algunos casos asociados a ribavirina. No está indicado el uso de Peginterferón.

En pacientes con infección VHB o VHC en tratamiento con fármacos inmunosupresores o con quimioterapia, la reactivación viral constituye un problema importante. La reactivación viral se define como un aumento de la carga viral superior a 1 log o su reaparición si era negativa. Esta reactivación puede ir acompañada de un aumento de transaminasas, que si alcanza 3 veces el valor basal se define como hepatitis, con o sin síntomas, y que en algunos casos origina fallo hepático fulminante y muerte.

La frecuencia de reactivación VHB depende del tipo de inmunosupresor utilizado y del estado de la infección VHB al inicio del tratamiento. En un metaanálisis de 14 estudios, en 485 pacientes HBsAg positivo en régimen de quimioterapia, el riesgo medio de reactivación y de hepatitis fue del 33%, con 7% de mortalidad. Entre los factores de riesgo destacaba ser HBeAg positivo y tener carga viral detectable, así como el uso de corticoides o rituximab en el contexto de neoplasias hematológicas⁶⁹.

En pacientes con infección resuelta VHB, el riesgo de reactivación es menor, del 3-10% y de nuevo se asocia a la combinación de corticoides y rituximab en neoplasias hematológicas⁷⁰.

La profilaxis con análogos de nucleótidos desde el inicio del tratamiento hasta al menos 12 meses (18 meses en pacientes tratados con rituximab) después de la suspensión del mismo es más eficaz que el tratamiento una vez desarrollada la reactivación. Un metaanálisis de 21 estudios mostró que la profilaxis con lamivudina redujo la mortalidad⁷¹. La lamivudina se asocia con una tasa de resistencias de 14%-32% en el primer año y de 60%-70% a los 5 años de tratamiento. Como estudios recientes sugieren que entecavir o tenofovir pueden ser utilizados en estos pacientes, se recomienda la profilaxis con estos fármacos⁷².

La frecuencia de reactivación VHC es peor conocida. En un estudio ocurrió hepatitis en 11% de los pacientes en quimioterapia, con reactivación en 36% de los escasos pacientes que tenían carga viral antes y después del tratamiento. El desarrollo de hepatitis se asoció con neoplasias hematológicas y el uso de rituximab⁷³.

No es posible realizar profilaxis para evitar la reactivación VHC.

En los últimos años el tratamiento de la EII ha cambiado sustancialmente por el uso de inmunosupresores (sobre todo azatioprina/mercaptopurina y metotrexate) y terapias biológicas. Hay una tendencia a utilizar estos fármacos de forma más precoz y durante un tiempo más prolongado. Por ello, la preocupación sobre el riesgo de reactivación de la infección VHB o VHC ha aumentado entre los profesionales sanitarios que se dedican a la atención de estas enfermedades. Por otra parte, se debe considerar la posible influencia del tratamiento de la EII en la hepatitis crónica C.

2. Hepatitis B y EII

Los primeros estudios publicados al inicio de la década del 2000 mostraron una prevalencia de infección VHB en pacientes con EII superior a la de la población general, en relación con transfusiones sanguíneas y procedimientos quirúrgicos^{74, 75}. Por el contrario dos estudios recientes, realizados en España y en Francia a partir del año 2005, muestran una prevalencia similar a la de la población general y no diferente en CU y EC, debido a la implantación de medidas preventivas eficaces en el ámbito sanitario (antiHBc en 7,1% de EC y 8% de CU en España y en 2,78% de EC y 1,59% de CU en Francia)^{76, 77}.

La reactivación VHB es un problema en pacientes con EII e infección crónica VHB tratados con inmunosupresores. Se ha descrito un caso aislado de reactivación tras tratamiento con

azatioprina y prednisona con evolución a fallo hepático fulminante que requirió trasplante hepático⁷⁸. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es importante en regular la replicación del VHB⁷⁹. Se han descrito 7 casos de reactivación VHB tras el uso de infliximab en combinación con prednisona y/o azatioprina⁸⁰⁻⁸⁴. Se ha descrito reactivación en pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept o adalimumab, pero no con EII ni en los tratados con certolizumab pegol. No obstante, se espera que el riesgo de reactivación VHB sea similar, ya que se trata de un efecto de clase, cuando estos nuevos antagonistas de TNF- α se utilicen más en práctica clínica. En pacientes con infección resuelta VHB el riesgo es menor, pero se ha descrito un caso de reactivación tras infliximab⁸⁵. Un estudio cooperativo retrospectivo español (REPENTINA) mostró que en pacientes HBsAg positivo tratados con prednisona, azatioprina y/o infliximab el riesgo de reactivación fue del 36% (9/25); 6 de 9 pacientes desarrollaron insuficiencia hepática, de los que 3 requirieron trasplante hepático y 1 falleció. Ningún paciente de los 79 HBsAg negativo con antiHBc positivo desarrolló reactivación. El uso de al menos 2 inmunosupresores fue un factor predictivo independiente de reactivación, pero no el tipo de inmunosupresor. La mayoría de los pacientes sin reactivación recibieron un solo inmunosupresor durante un periodo corto de tiempo⁸⁶.

Las guías de práctica clínica de la AEEH, de la EASL y de la ECCO han revisado en los últimos años las indicaciones de profilaxis de reactivación VHB en pacientes con EII^{88, 87, 88}.

Se recomienda el cribado de hepatitis B con HBsAg, antiHBc y antiHBs en todos los pacientes con EII en el momento del diagnóstico. Esta recomendación se basa en las posibles consecuencias fatales de la reactivación VHB y en la disponibilidad de fármacos antivirales para evitar dicha reactivación.

a) En los pacientes con todos los marcadores negativos se recomienda la vacunación VHB. Las tasas de vacunación en los pacientes con EII son muy variables. En el estudio cooperativo español, el 56% de los menores de 27 años mostraban antiHBs positivos⁷⁶. La respuesta a la vacuna es baja en los pacientes con EII, sobre todo en los tratados con anti-TNF α , incluso utilizando dosis doble (46%). Sin embargo el tratamiento con azatioprina no influye en la respuesta. Se recomienda utilizar un segundo ciclo de vacunación completa con 3 dosis en los no respondedores. Por todo ello se debe iniciar la vacunación lo antes posible en el curso de la enfermedad⁸⁹.

b) En los pacientes HBsAg positivo con ADN VHB superior a 2.000 UI/mL se recomienda iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, con la misma duración que en pacientes con hepatitis crónica VHB sin EII. Estos pacientes deben ser enviados al hepatólogo para seguimiento posterior.

c) En los pacientes HBsAg positivo con ADN VHB inferior a 2.000 UI/mL o no detectable, y en los pacientes HBsAg negativo con ADN VHB positivo, se recomienda iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, que se debe mantener hasta 6 o 12 meses después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Durante el tratamiento se deben determinar ALT y ADN VHB cada 3 meses para comprobar la eficacia de la profilaxis.

c) En los pacientes HBsAg negativo con antiHBc positivo, con o sin antiHBs, se recomienda seguimiento con ALT y ADN VHB cada 1-3 meses, hasta 6 o 12 meses después de la suspensión del tratamiento. Si se produce aumento de la carga viral, se debe iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, antes de que se desarrolle hepatitis.

3. Hepatitis C y EII

Igual que en la hepatitis B, los estudios publicados en la década del 2000 mostraron una prevalencia de infección por VHC (definida como antiVHC positivo) superior a la población general, sobre todo en pacientes con EC de edad inferior a 50 años⁷⁴. Sin embargo, los dos estudios más recientes muestran una prevalencia similar a la de la población general (2,3% de EC y 1,3% de CU en España y 0,79% de EC y 1,59% de CU en Francia)^{76, 77}.

Existen dudas teóricas sobre la influencia del tratamiento inmunosupresor de la EII en pacientes con infección VHC. Los corticoides pueden aumentar la replicación viral, como se observa en el postrasplante hepático. Ningún estudio ha valorado directamente el efecto de los corticoides en los pacientes con VHC y EII. Un paciente con EC tuvo un brote agudo de infección VHC al suspender los corticoides⁹⁰. Dado que existen alternativas terapéuticas para evitar el uso de corticoides, esta estrategia se debe recomendar en pacientes con infección VHC.

No hay datos sobre la seguridad de los inmunomoduladores en pacientes con EII y hepatitis C. Azatioprina, ciclosporina y micofenolato mofetil se han utilizado en el postrasplante hepático en pacientes con infección VHC mostrando potencial actividad frente a VHC^{91, 93}. Un estudio de una pequeña serie de pacientes con artropatía y hepatitis C no mostró efecto nocivo del tratamiento con metotrexate⁹⁴. Por tanto el uso de inmunomoduladores parece seguro, aunque se necesitan estudios a largo plazo.

El TNF- α puede estar implicado en la patogénesis de la hepatitis C. Los niveles elevados de TNF- α son un factor predictivo negativo en la respuesta al tratamiento del VHC, por lo que la inhibición del TNF- α puede ser potencialmente beneficiosa en la infección VHC⁹⁵. El etanercept mejoró la respuesta viral al tratamiento con interferón- α y ribavirina en pacientes VHC⁹⁶. En pacientes con hepatitis C tratados con infliximab o etanercept por artritis reumatoide, no se encontraron diferencias en la carga viral ni en los niveles de transaminasas durante dicho tratamiento⁹⁷. El etanercept no se utiliza en la EII, pero el efecto de clase sugiere que el uso de otros antagonistas de TNF- α tenga escaso riesgo en pacientes con hepatitis C.

El estudio español mostró disfunción hepática en el 16% (8/51) de los pacientes con infección VHC, muy leve en la mayoría de los casos. Siete estaban tratados sólo con corticoides y uno con azatioprina⁸⁶.

Dado que en pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor el riesgo de reactivación VHC es bajo, no es posible realizar profilaxis antiviral y no existe vacuna de hepatitis C, no se puede recomendar el cribado de hepatitis C en esta población.

Hepatotoxicidad por fármacos en la EII

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento la EII pueden ser causa de hepatotoxicidad (98), si bien, en la mayoría de ocasiones, la alteración no suele ser grave (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones hepáticas inducidas por fármacos.

Manifestación	Fármacos
Hepatitis	Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexate Ciclosporina Infliximab
Reactivación de hepatitis B	Anti-TNF Corticoides Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexate
Linfoma hepatoesplénico de células T	Combinación de antiTNF e inmunosupresores

1. AMINOSALICILATOS: sulfasalazina y mesalazina

La sulfasalazina, asociación de sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), fue el primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la EII. Este fármaco ha sido sustituido, en las últimas dos décadas, por la mesalazina o 5-ASA, al considerarse que tiene menos efectos adversos. La mesalazina está indicada en el tratamiento de la inducción y del mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CU con actividad leve a moderada. La eficacia de este fármaco en la EC es menos evidente.

El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los aminosalicilatos no está bien aclarado. Se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y que tienen actividad antioxidante e inmunomoduladora. Los aminosalicilatos son fármacos seguros, siendo excepcional que originen efectos adversos graves como aplasia medular, pancreatitis, nefropatía o hepatotoxicidad. Durante el tratamiento con sulfasalazina o mesalazina, se pueden detectar alteraciones leves de la bioquímica hepática, bien citolisis o colestasis, sin trascendencia clínica, siendo excepcional la comunicación de casos de hepatotoxicidad por reacciones agudas de hipersensibilidad, de hepatitis granulomatosa y de hepatitis fulminante. En ensayos clínicos sobre el tratamiento de la CU con mesalazina se observan alteraciones de la bioquímica hepática en el 2% de los pacientes⁹⁹. El Comité de Vigilancia de Medicamentos del Reino Unido comunica que durante 1991-

1998 la incidencia de hepatitis tóxica era de 3,2 casos y 6 casos por millón de prescripciones para la mesalazina y sulfasalazina respectivamente, y que la hepatotoxicidad por estos fármacos era más frecuente en pacientes con artritis reumatoidea que con EII¹⁰⁰. Se considera que, dado el bajo riesgo de hepatotoxicidad, no es necesaria la monitorización de la bioquímica hepática durante el tratamiento con aminosalicilatos.

2. TIOPURINAS: azatioprina y 6-mercaptopurina

Azatioprina (AZA) y su metabolito, 6-mercaptopurina (MP), son los fármacos inmunosupresores más utilizados en el tratamiento de la EII. Son análogos de las purinas, interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la proliferación de linfocitos B y T, si bien su mecanismo de acción más importante probablemente sea la apoptosis de los linfocitos T. La principal indicación de estos fármacos en la EII es el mantenimiento de la remisión clínica, y el ahorro de corticoides.

Los metabolitos activos de la AZA y MP son los 6-tioguanin-nucleótidos. La AZA se transforma en el hígado en MP que, a su vez, puede ser metabolizada por las enzimas xantina oxidasa y tiopurina-metiltransferasa (TPMT), que transforman la MP en 6-ácido tioúrico y en 6-metilmercaptopurina, y por la hipoxantinafosforibosiltransferasa que interviene en el paso inicial de la transformación de MP en 6-tioguanin-nucleótidos. La TPMT también participa en el último estadio del metabolismo de la MP. En casos de déficit de TPMT, se facilita el incremento en los niveles de 6-tioguanin-nucleótidos, mientras que en la situación inversa se incrementan los niveles de 6-metilmercaptopurina y disminuyen los niveles de 6-tioguanin-nucleótidos. La eficacia de AZA y MP está limitada por sus efectos adversos, que motivan la retirada del tratamiento en al menos un 15% de los casos. Los efectos adversos pueden ser dosis independientes, por mecanismos de idiosincrasia o hipersensibilidad, que aparecen en las primeras 2-3 semanas de tratamiento, o dosis dependientes. Los efectos adversos dosis-independientes más habituales son las reacciones alérgicas con fiebre, exantema, mialgias o artralgias, y la pancreatitis aguda. Entre los efectos adversos dosis-dependientes destacan la intolerancia gastrointestinal y la mielotoxicidad, presente en el 2-5% de los pacientes. La hepatotoxicidad se puede producir por ambos mecanismos. Se han comunicado desde alteraciones leves de la bioquímica hepática hasta cuadros graves de hepatitis aguda, con predominio de colostasis, de lesión hepatocelular o mixtas, que suelen detectarse en los primeros meses del tratamiento. En estudios retrospectivos, la hepatotoxicidad afecta al 3% de los pacientes, con una incidencia anual del 1.4%, mientras que en estudios prospectivos la incidencia es superior al 10%¹⁰¹. AZA y MP también pueden lesionar el endotelio vascular a nivel de los sinusoides y vénulas terminales, siendo origen de enfermedad veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa y peliosis hepática. Estas complicaciones pueden detectarse entre 3 meses y 3 años de iniciarse el tratamiento y ser causa de hipertensión portal^{102, 103}. El mecanismo por el cual las tiopurinas producen hepatotoxicidad no es bien conocido. Se considera que el acúmulo intracelular de 6-tioguanin-nucleótidos por déficit de TPMT es el responsable de la citotoxicidad de estos fármacos. La hepatotoxicidad, como sucede con la mielodepresión, se podría producir por este mecanismo, aunque ambos efectos adversos no suelen producirse simultáneamente. Es probable que, en algunos casos, los niveles

altos de 6-metilmercaptopurina, por incremento de actividad de la TPMT, originen hepatotoxicidad.

Por tanto, es recomendable determinar los niveles de TPMT antes de iniciar un tratamiento con AZA o MP y realizar controles periódicos analíticos, especialmente en los primeros meses de tratamiento, para la detección de mielotoxicidad y/o hepatotoxicidad. En el caso de detectarse alteraciones de la bioquímica hepática, sin repercusión clínica, se puede mantener el tratamiento o reducir la dosis del fármaco, realizando frecuentes controles analíticos. En el caso de ictericia o persistencia de las alteraciones analíticas, a pesar de la reducción del fármaco, se debe suspender el tratamiento¹⁰⁴.

3. METOTREXATE

El metotrexate (MTX) es un fármaco con actividad antiproliferativa celular, por inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo en la síntesis del DNA, y con actividad inmunosupresora por disminuir la producción de citoquinas pro-inflamatorias e inducir la apoptosis linfocitaria.

La principal indicación de este fármaco, en el tratamiento de la EII, es mantener la remisión clínica en pacientes con EC corticodependientes, no controlables con tiopurinas por efectos adversos o falta de eficacia. La eficacia en pacientes con CU es menos evidente. MTX está contraindicado durante el embarazo y, entre otros efectos adversos, destacan la mielodepresión y la hepatotoxicidad, con posibilidad de desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática. Estas hepatopatías son dosis-dependientes y se describieron inicialmente, con una frecuencia de hasta un 10-25%, en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica en tratamiento prolongado con MTX, siendo factores de riesgo la asociación de obesidad, alcoholismo, diabetes, alteración hepática previa y, sobre todo, una dosis acumulada del fármaco superior a 15 gramos. La frecuencia de fibrosis y cirrosis hepática es menos evidente actualmente, especialmente en pacientes con EII, posiblemente por la monitorización de la bioquímica hepática durante el tratamiento, mejor selección de pacientes y por el tratamiento concomitante con ácido fólico, que disminuye los efectos adversos del MTX.

Saibeni *et al.*, en Italia, detectan hepatotoxicidad en el 14,3% de los pacientes con EII tratados con MTX durante un seguimiento medio de 26 meses¹⁰⁵. Te *et al.*¹⁰⁶, en EE.UU., practican biopsia hepática a 20 pacientes con EII y tratamiento prolongado con MTX, con un seguimiento medio de 131 meses y una dosis acumulada media de 2,6 g. Se detectó fibrosis hepática en sólo un paciente, presentando el resto, leves alteraciones histológicas. No se observó relación entre las alteraciones de la bioquímica hepática presentes en 6 pacientes (30%) y la histología hepática. La posibilidad de hepatotoxicidad durante el tratamiento con MTX es evidente y los pacientes deben ser monitorizados con controles analíticos, periódicamente, dependiendo del riesgo individual¹⁰⁷. Actualmente, no se recomienda la práctica rutinaria de biopsias hepáticas durante el tratamiento con este fármaco¹⁰⁸. La biopsia hepática debería realizarse en casos de alteración persistente de transaminasas, especialmente si no remite tras disminución de la dosis del fármaco y, probablemente, en pacientes con una dosis acumulada elevada y factores de riesgo. El diagnóstico de

fibrosis hepática por métodos no invasivos, como la elastografía (fibroscan®) está en fase de evaluación¹⁰⁹. La presencia de fibrosis o cirrosis obliga a suspender el tratamiento con MTX.

4. ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)- α : infliximab, adalimumab y golimumab

Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α . Se incluyen en el concepto actual de fármacos biológicos, y están indicados en el tratamiento de determinadas enfermedades reumatológicas, dermatológicas y gastrointestinales. En concreto, infliximab y adalimumab están indicados en el tratamiento de la inducción y del mantenimiento de la remisión clínica de la EC y de la CU, en pacientes corticorrefractarios o corticodependientes sin respuesta o con intolerancia a inmunosupresores. Se recomienda su introducción precoz en pacientes con EC y datos clínicos de mal pronóstico, o con afectación perianal grave. Golimumab está indicado en la inducción y en el mantenimiento de la remisión clínica de la CU, en los mismos supuestos anteriores. Mediante la inhibición del TNF- α se bloquea la inducción de varias citoquinas inflamatorias, la migración leucocitaria, la expresión endotelial de moléculas de adhesión leucocitaria, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos adversos con mayor repercusión clínica son las reacciones de hipersensibilidad, en concreto con infliximab, las infecciones oportunistas, la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B, los trastornos linfoproliferativos, las enfermedades neurológicas y procesos autoinmunes, como el síndrome lupus-like. La hepatotoxicidad con repercusión clínica es un efecto adverso muy poco frecuente de los fármacos biológicos, habiéndose comunicado con mucha más frecuencia en relación con infliximab que con adalimumab o golimumab. En ocasiones, es complejo establecer una relación causal del daño hepático con estos fármacos, por la existencia de factores de confusión: otros fármacos, enfermedades asociadas o presencia de infecciones. La ficha técnica de infliximab (Remicade®) muestra que, en ensayos clínicos en EC y en CU, se detectó aumento de los niveles de ALT, superior a tres veces el valor normal, en el 4,9% y 2,5% de los pacientes respectivamente, sin repercusión clínica. El aumento de la ALT fue menos frecuente en los grupos placebo. En la ficha técnica de adalimumab (Humira®) se comunica que en ensayos clínicos en EC y en CU el aumento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o con placebo. En los ensayos clínicos previos a la comercialización de golimumab, se observó elevación leve-moderada de ALT en cerca del 8% de los pacientes, generalmente sin ictericia y autolimitada. Durante la experiencia post-comercialización de infliximab, incluyéndose todas sus indicaciones, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune y se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que finalizaron en trasplante hepático o muerte¹¹⁰. La US Food and Drug Administration (FDA), en base a la información disponible, considera que infliximab es un fármaco hepatotóxico¹¹¹. En una reciente publicación se revisan los casos de hepatotoxicidad por antagonistas del TNF- α (infliximab, adalimumab y etanercept), en sus distintas indicaciones, detectados en EE.UU. (2003-2011). Se aportan sólo 34 casos, confirmando la infrecuencia de este efecto adverso. La mayoría de los casos (76%) se relacionaban con

infliximab, presentaban un patrón hepatocelular y/o colostático con datos de autoinmunidad y mejoraban con la suspensión del fármaco¹¹².

Aunque la información disponible es escasa, no parece existir hepatotoxicidad cruzada entre los distintos antagonistas TNF- α . En el caso de hepatotoxicidad, por ejemplo por infliximab, parece seguro indicar tratamiento con adalimumab con monitorización periódica de la bioquímica hepática¹¹³.

5. VEDOLIZUMAB

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la integrina α 4B7, una molécula presente en la superficie linfocitaria, que participa en la migración de los linfocitos desde el torrente sanguíneo al tejido intestinal. Está indicado en EC y CU con actividad moderada-severa, sin respuesta a corticoides, inmunosupresores o antiTNFs.

En los ensayos clínicos previos a la comercialización, no se reportaron casos de alteración del perfil hepático, aunque se ha descrito elevación de ALT, en menos del 2% de los pacientes tratados^{114, 115}.

6. USTEKIMUMAB

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano, que actúa frente al polipéptido p40 presente en la interleukina-12 (IL-12) y en la interleukina-23 (IL-23), citoquinas que actúan como mediadores en enfermedades autoinmunes. Su uso está aprobado en EEUU para la psoriasis desde el año 2010. Ustekinumab ha sido evaluado en la EC, estando prevista su aprobación oficial para esta enfermedad en España en los próximos meses.

Se han descrito elevaciones de transaminasas entre el 0,5% y el 1,4% de los pacientes tratados con este fármaco, generalmente autolimitadas y con resolución espontánea a pesar de continuarse el tratamiento^{116,117}. No se han descrito casos de fallo hepático agudo ni de ictericia, aunque la experiencia es limitada.

Conclusiones

La alteración del perfil hepático está presente hasta en un 30% de los pacientes con EII en algún momento de la evolución de la enfermedad, constituyendo un reto diagnóstico para el gastroenterólogo. Como primera opción, se debe descartar hepatotoxicidad, ya que la mayoría de los tratamientos empleados en la EII se asocian a toxicidad hepática, aunque la incidencia de complicaciones graves es baja. Otra causa a considerar, son las manifestaciones extraintestinales propias de la EII, siendo la CEP la patología con relevancia clínica más frecuente. El cribado de hepatitis B y la vacunación en los seronegativos se recomienda en todos los pacientes con EII, si es posible en el momento del diagnóstico de la enfermedad. La profilaxis de la reactivación con entecavir o tenofovir es obligada en aquéllos con HBsAg positivo, independientemente de la carga viral, y en los HBsAg negativo con ADN-VHB positivo. Los pacientes HBsAg negativo y anti-HBc positivo, con o sin anti-HBs, deben ser monitorizados y tratados en

caso de elevación de la carga viral. El estudio de la alteración del perfil hepático en este grupo de pacientes requiere, en la mayoría de los casos, la intervención de un hepatólogo, dada la complejidad diagnóstica que presenta.

Bibliografía

1. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26:31-40.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125(5):1364.
3. Escorsell A, Parés A, Rodés J, Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 1994; 21(5):787.
4. Tung, BY, Brentnall, T, Kowdley, KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology*. 1996; 24:169A.
5. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine* 1995; 332(14): 924-933.
6. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 854-62.
7. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(8):939.
8. Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, et al. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 870-878.
9. Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre and IgG subclass. *Gut* 1996; 38:384-9.
10. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32:182.
11. Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:137-143.
12. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
13. Heuschen U, Hinz U, Allemeyer E et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:841-7.
14. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-9.
15. Soetikno R, Lin O, Heidenreich P. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54.
16. Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S, Lashner BA, Remzi FH, McCullough AJ, et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(5):540-6.
17. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7327-7340.
18. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:219-223.
19. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51:660.
20. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF et al. Morphologic features for chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1(6):632-40.
21. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:610.
22. Ngu JH, Gearry RB, Wright AJ, Stedman CA. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1092.
23. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA et al. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Mar 19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05063
24. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis obviates the need for liver histology. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75:688-694.
25. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36:321.
26. Burak K, Angulo P, Pasha TM et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:523.
27. Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, Lewis B, Lashner BA, Remzi FH, et al. Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(5):1045-54.
28. Chaparro M, Trapero-Marugán M, Guijarro M, López C, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: A case report and a short review

- of the literature. *J Crohns Colitis* 2013 Mar;7(2):e61-5. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.005. Epub 2012 Apr 30.
29. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, MvCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50(3):808-14.
30. Ashraf I, Choudhary A, Arif M, Matteson ML, Hammad HT, Puli SR, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31(2):69-74.
31. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-1127 [PMID: 10534330]
32. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 308-312 [PMID: 11231388]
33. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494-1500 [PMID: 12029635 DOI: 10.1053/jhep.2002.33202]
34. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-980 [PMID: 18395078 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.042]
35. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002 [PMID: 11283866 DOI: 10.1053/jhep.2001.23316]
36. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553 [PMID: 11230733 DOI: 10.1053/jhep.2001.22131]
37. Santos OM, Muñoz Ortiz E, Pérez C, Restrepo JC. Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults: report of three cases. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 254-258 [PMID: 22284044 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.12.003]
38. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
39. Dastis SN, Latinne D, Sempoux C, Geubel AP. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical sibs. *J Hepatol* 2009; 51: 601-605 [PMID: 19615774 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.032]
40. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288 [PMID: 21452084 DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x]
41. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-2075 [PMID: 16879434 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00772.x]
42. Novotný I, Dítě P, Trna J, Lata J, Husová L, Geryk E. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. *Dig Dis* 2012; 30: 216-219 [PMID: 22722442 DOI: 10.1159/000336706]
43. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1273-1291 [PMID: 21501198 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x]
44. Silveira MG. IgG4-associated cholangitis. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 255-268 [PMID: 23540501 DOI: 10.1016/j.cld.2012.11.007]
45. Tada F, Abe M, Nunoi H, Azemoto N, Mashiba T, Furukawa S, et al. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50: 2323-2327 [PMID: 22001458 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5919]
46. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 878-880 [PMID: 12679954]
47. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, et al. Progression of primary biliary cirrhosis after proctocolectomy for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 870-872 [PMID: 11085498 DOI: 10.1007/s005350070026]
48. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 261-270 [PMID: 1522802 DOI: 10.1097/00005792-199209000-00001]
49. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295-300 [PMID: 11720318 DOI: 10.1097/00054725-200111000-00003]
50. Braun M, Fraser GM, Kunin M, Salamon F, Tur-Kaspa R. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1973-1974 [PMID: 10406274 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01245.x]
51. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2011; 12: 245-256 [PMID: 21791019 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00511.x]
52. 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: 1267-1274 [PMID: 17464998 DOI: 10.1002/hep.21537]
53. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-1619 [PMID: 20198712 DOI: 10.1002/ibd.21219]
54. Mibu R, Makino I, Chijiwa K. Gallstones and their composition in patients with ileoanal anastomosis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 413-415 [PMID: 7647911 DOI: 10.1007/BF02347521]
55. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145 [PMID: 3080643 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65200-8]

56. Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 287-294 [PMID: 21683298 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.011]
57. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 174-186 [PMID: 17100967 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x]
58. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101 [PMID: 14687149 DOI: 10.1046/j.1572-0241.2003.04026.x]
59. Sinagra E, Aragona E, Romano C, Maisano S, Orlando A, Virdone R, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 916428 [PMID: 23093957 DOI: 10.1155/2012/916428]
60. Molina Infante J, Bañares Cañizares R, Gómez Camarero J, Pérez Calle JL. [Liver abscess and Crohn's disease. Report of 3 cases]. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 317-319 [PMID: 15117612]
61. Bernabeu JL, Leo E, Trigo C, Herrera JM, Sousa JM, Marquez JL. Crohn's disease and liver abscess due to *Pedococcus* sp. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2207-2208 [PMID: 21287670 DOI: 10.1002/ibd.21622]
62. Aguas M, Bastida G, Nos P, Beltrán B, Grueso JL, Grueso J. Septic thrombophlebitis of the superior mesenteric vein and multiple liver abscesses in a patient with Crohn's disease at onset. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 22 [PMID: 17565671 DOI: 10.1186/1471-230X-7-22]
63. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438 [PMID: 7382552]
64. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—a case series and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 49-54 [PMID: 21351214 DOI: 10.1002/ibd.21669]
65. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e279-e285 [PMID: 23158500 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.015]
66. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals, hepatitis B. Available at: http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index.html Accessed November 11, 2008.
67. [No authors listed.] NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002;19:1-46.
68. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, et al. Consensus document of the Spanish association for the study of the liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(7):512-28
69. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
70. Hui CK, Cheung WWW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68
71. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15:89-102
72. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *JAMA* 2014;312:2521-30.
73. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012;57:1177-85
74. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, et al. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
75. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
76. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:57-63.
77. Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;16:916-24
78. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, et al. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology*. 2009;50:653-4.
79. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2541-6.
80. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006;12:974-6.
81. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1453-4.
82. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363-5.
83. Ojiri K, Naganuma M, Ebinuma H, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol*. 2008;43:397-401.

84. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005;50:163-6.
85. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:508-9.
86. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al for the REPENTINA study, GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa) Group. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340-6
87. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
88. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009;3:47-91.
89. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1460-6
90. Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, et al. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593-4.
91. Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, et al. Impact of cyclosporine-based immunosuppressive therapy on liver histology of hepatitis C virus-infected renal transplant patients. *Hepatology.* 2008;48:348-9.
92. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:386-95.
93. Zekry A, Gleeson M, Guney S, et al. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl.* 2004;10:52-7.
94. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016-20.
95. Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996;16:390-9.
96. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
97. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
98. 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: 1106-1114 [PMID: 17455203 DOI: 10.1002/ibd.20160]
99. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-189 [PMID: 14723609 DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x]
100. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002; 51: 536-539 [PMID: 12235076 DOI: 10.1136/gut.51.4.536]
101. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 775-782 [PMID: 16225485 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02636.x]
102. Russmann S, Zimmermann A, Krähenbühl S, Kern B, Reichen J. Venooclusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 287-290 [PMID: 11293451 DOI: 10.1097/00042737-200103000-00013]
103. Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL, Ackrill P. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 256-261 [PMID: 3278593]
104. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-1527 [PMID: 17391318 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x]
105. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 123-127 [PMID: 22051323 DOI: 10.1016/j.dld.2011.09.015]
106. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-3156 [PMID: 11095334 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03287.x]
107. Chande N, Ponich T, Gregor J. A survey of Canadian gastroenterologists about the use of methotrexate in patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 553-558 [PMID: 16151547]
108. Chande N, Abdelgadir I, Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 599-601 [PMID: 21224737 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f593f9]
109. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, Gonzalez-Alvaro I, Daudén E, Gisbert JP, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 637-639 [PMID: 21719043 DOI: 10.1016/j.medcli.2010.12.024]

110. Dominique L. Liver toxicity of TNFalpha antagonists. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 636-638 [PMID: 18952478 DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.07.005]
111. FDA Briefing document. Arthritis Advisory Committee (15 Jun 2009) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/act/03/transcripts/3930T1.htm>.
112. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 558-564.e3 [PMID: 23333219 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.025]
113. Titos Arcos JC, Hallal H, Robles M, Andrade RJ. Recurrent hepatotoxicity associated with etanercept and adalimumab but not with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 282-284 [PMID: 22662786 DOI: 10.4321/S1130-01082012000500014].
114. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1470-9.
115. Vedolizumab (Entyvio) for inflammatory bowel disease. *Med Lett Drugs Ther* 2014;56:86-7.
116. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373(9664):633-40.
117. Griffiths CE, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. ACCEPT study group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.