

Alteraciones hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría

Autores Milagros Miquilena ^{ib}, Cesar Morao, Yauribel Martínez, María Guerrero, Magaly Rodríguez G.

Afiliación Servicio de Gastroenterología Hospital de Niños "J.M. De Los Ríos". Caracas, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Milagros Miquilena. Correo: rosalymiquilenamx@gmail.com ORCID: [0009-0008-1616-7629](https://orcid.org/0009-0008-1616-7629)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2023; 77(4): 167-173.

© Los Autores. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X.

<https://doi.org/10.61155/2023.77.4.004>



Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Fecha de recepción: 29/06/2023

Fecha de revisión: 21/08/2023

Fecha de aprobación: 05/09/2023

Resumen

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal comprende, Enfermedad de Crohn, Rectocolitis ulcerosa y Colitis Indeterminada, cuya evolución es crónica y fluctuante, y presentan diversas manifestaciones extraintestinales, principalmente en el árbol hepatobiliar. **Objetivo:** Describir las alteraciones hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal, en pacientes pediátricos de la consulta de Gastroenterología del Hospital de niños JM De Los Ríos, durante el periodo 2002-2023. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo, observacional, ambispectivo, corte transversal; se incluye pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en edades comprendidas de 2 a 18 años de edad; que cumplieron con criterios de inclusión para EII; obteniendo la información mediante historias clínicas. Los datos se analizaron por estadística descriptiva; media, mediana y porcentajes. **Resultados:** 33 pacientes diagnosticados con EII: RCU 22/33 (67%), EC 10/33 (30%) y CI 1/33 (3%). La edad promedio del debut fue 10 años. Encontramos manifestaciones extra intestinales en 30/33 (91%); siendo las alteraciones hepatobiliares las más frecuentes 15/33 (45%), predominando hipertransaminasemia transitoria 12/15 (80%), seguido de colangitis esclerosante primaria (CEP), 2/15 (13%) y litiasis vesicular 1/15 (7%). Los hallazgos ecográficos fueron; proceso parenquimatoso hepático difuso 9/15 (60%), hepatomegalia 3/15 (20%), ascitis 1/15 (7%), fibrosis periportal 1/15 (7%), y litiasis vesicular 1/15 (7%). El 47% de los pacientes cursaron con un índice de actividad clínico severo de la EII, al momento de las alteraciones hepatobiliares. **Conclusión:** Las complicaciones extraintestinales en la EII son comunes; entre ellas la afectación hepática y del árbol biliar. Es importante la evaluación clínica y paraclínica, para obtener un diagnóstico

oportuno e instaurar un tratamiento temprano, que evite otras complicaciones y logre optimizar la calidad de vida de los pacientes de este grupo etario.

Palabras clave: Alteraciones hepatobiliares, enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría (EII), Rectocolitis Ulcerosa (RCU), Enfermedad de Crohn (EC), Colitis Indeterminada. (CI), manifestaciones extraintestinales (MEI), Colangitis esclerosante primaria (CEP).

HEPATOBIILIARY ALTERATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PEDIATRICS

Summary

Background: Inflammatory bowel disease includes Crohn's disease, ulcerative rectocolitis and indeterminate colitis, whose evolution is chronic and fluctuating, and present various extraintestinal manifestations, mainly in the hepatobiliary tree **Objective:** To describe the hepatobiliary alterations of inflammatory bowel disease in patients pediatric patients of the Gastroenterology clinic of the JM De Los Ríos Hospital, during the period 2002-2023. **Patients and Methods:** Descriptive, observational, ambispective, cross-sectional study; patients diagnosed with inflammatory bowel disease between the ages of 2 and 18 years are included; who met inclusion criteria for IBD; Obtaining the information through medical records. The data was analyzed by descriptive statistics; mean, median and percentages **Results:** 33 patients diagnosed with IBD: RCU 22/33 (67%), CD 10/33 (30%) and CI 1/33 (3%). The average

age of debut was 10 years. We found extra intestinal manifestations in 30/33 (91%); Hepatobiliary alterations being the most frequent 15/33 (45%), predominantly transient hypertransaminasaemia 12/15 (80%), followed by primary sclerosing cholangitis (PSC), 2/15 (13%) and gallbladder lithiasis 1/15 (7 %). The ultrasound findings were; diffuse liver parenchymal process 9/15 (60%), hepatomegaly 3/15 (20%), ascites 1/15 (7%), periportal fibrosis 1/15 (7%), and gallstones 1/15 (7%) . 47% of the patients had a severe IBD clinical activity index at the time of the hepatobiliary alterations.

Conclusion: Extraintestinal complications in IBD are common; including liver and biliary tree involvement. Clinical and paraclinical evaluation is important in order to obtain a timely diagnosis and establish an early treatment that avoids other complications and manages to optimize the quality of life of patients in this age group.

Keywords: Hepatobiliary disorders, pediatric inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative rectocolitis (UCR), Crohn's disease (CD), indeterminate colitis. (IC), extraintestinal manifestations (MEI), Primary sclerosing cholangitis (PSC)

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca diferentes entidades clínicas, comprendiendo un curso crónico y fluctuante, cuya etiología se desconoce, sin embargo, se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo. La clasificación de esta patología, comprende principalmente la Rectocolitis Ulcerosa (RCU), la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Indeterminada o inclasificable (CI), cada una de ellas se presentan con periodos de recaída y remisión¹.

La Rectocolitis ulcerosa (RCU) afecta la mucosa de forma continua desde el recto en extensión variable². La incidencia de RCU en pediatría constituye aproximadamente del 15 al 20 %³. La forma más habitual de presentación clínica consiste en una diarrea mucosanguinolenta que suele acompañarse de dolor abdominal tipo cólico, síntomas de urgencia defecatoria y sintomatología general como astenia, anorexia, fiebre o pérdida de peso². La prevalencia de las manifestaciones extradigestivas es variable. Las más frecuentes son articulares, mucocutáneas, oculares, hepatobiliares y urinarias, y en ocasiones pueden preceder a las manifestaciones intestinales⁴.

La Enfermedad de Crohn, afecta todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria⁵, contando con una incidencia en la población pediátrica de 0,53 a 1,7 casos/105 habitantes⁴. En cuanto a la presentación clínica se encuentra; dolor abdominal recurrente, diarrea, anorexia y pérdida de peso, detención u alteración en la curva de crecimiento, retraso puberal, enfermedad perianal, anemia ferropénica y estomatitis aftosa, entre otras⁴.

Se estima que la incidencia de las manifestaciones extraintestinales es de un 10-50%. Estas manifestaciones pueden presentarse previamente, en el momento del debut o a lo largo de la evolución de la enfermedad, siendo las manifestaciones cutáneo-mucosas, osteoarticulares, oculares y hepatobiliares las más frecuentes⁴. Con respecto a la Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada, representa aproximadamente el 5-10% de la EII pediátrica, sin encontrarse una disminución en su incidencia pese a la mejoría de los procedimientos diagnósticos⁴.

A lo largo de la evolución clínica de la EII, el 25 al 35% de los pacientes sufren una o más manifestaciones extraintestinales, si bien se ha descrito una mayor prevalencia de estas manifestaciones extraintestinales en la EC, estas pueden preceder o coincidir en el tiempo con el debut de la enfermedad⁵.

La mayoría de las manifestaciones extra intestinales tienen una actividad paralela a la de la propia EII como es el caso de las patologías autoinmunitarias asociadas o a presencia de alteraciones de la bioquímica hepática, que podría corresponder a parte de su evolución clínica o indicar hepatotoxicidad por fármacos^{6,7}.

Se ha informado un grupo heterogéneo variado de manifestaciones hepatobiliares tanto en la RCU como en la EC. La patogenia con la EII no está clara, no obstante, los factores inmunológicos, genéticos y ambientales pueden contribuir a esta causa⁸.

Dentro de las manifestaciones hepáticas se encuentra la colangitis esclerosante primaria (CEP), que, aunque su etiología es desconocida, se describe está mediada inmunológicamente y muy frecuentemente se asocia con la RCU. La frecuencia real de esta enfermedad es desconocida, pero se estima que se presenta en el 2 al 8% de todas las RCU y en el 1 al 3,5% de las EC⁷.

La hepatitis autoinmune es una afección menos frecuente que la CEP⁸, sin embargo, puede presentarse un síndrome de superposición entre AIH y CEP, que ocurre predominantemente en niños y adultos jóvenes, y se ha identificado hasta en un 1,5% de casos de RCU⁹.

Existen reportes de casos de pacientes que presentan colelitiasis, cuya frecuencia está en aumento en los pacientes con EC ileal o que han sido sometidos a resección ileal. En estos pacientes, la prevalencia de litiasis oscila entre el 13 y el 34%⁷.

En Venezuela no se cuenta con un reporte epidemiológico preciso sobre la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos, lo que conlleva al servicio de Gastroenterología del Hospital de niños José Manuel De Los Ríos, a la realización de un estudio sobre esta patología y sus manifestaciones extraintestinales, principalmente las alteraciones hepatobiliares.

Considerando lo anteriormente mencionado, resulta importante no solo la identificación temprana de los pacientes que presenten manifestaciones hepatobiliares, sino su pesquisa durante la evolución de la enfermedad inflamatoria, ya que así

se puede disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Es por ende se planteó como objetivo principal de la investigación, describir las alteraciones hepatobiliares de la enfermedad inflamatoria intestinal, en niños y adolescentes de la consulta de Gastroenterología del Hospital de niños José Manuel De Los Ríos, Caracas, Venezuela, durante el periodo 2002-2023.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, ambispectivo, de corte transversal, en el que se incluyeron los pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en edades comprendidas desde los 2 a 18 años de edad, que acudieron a consulta en el servicio de gastroenterología del Hospital de Niños “JM De Los Ríos” desde el año 2002 hasta el 2023.

Los casos se identificaron y fueron obtenidos a partir de la revisión de historias médicas, donde se extrajeron datos como edad, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, bioquímica (BT, TGO, TGP, GGT, FA) y funcionalismo hepático (TP-TPT, proteínas totales), ecografías abdominales con énfasis hepático, biopsias hepáticas, colangiogramas y perfiles de autoinmunidad.

Se utilizó los índices clínicos de actividad en la EII pediátrica; PUCAI para la RCU y wPCDAI en EC al momento de la primera manifestación hepatobiliar. Los datos fueron registrados a partir de una base de datos de Microsoft Excel, los mismos se analizaron por medio de estadística descriptiva: como media, mediana, y porcentajes.

Resultados

De un total de 33 pacientes pediátricos con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 22/33 (67%) correspondieron a RCU seguido de E. Crohn 10/33 (30%) y colitis indeterminada 1/33 (3%) (Figura 1).



Figura 1: Distribución de la enfermedad inflamatoria intestinal de acuerdo a su clasificación.

La edad promedio de debut de la enfermedad fue de 9,5 años (mínimo 2, máximo 16 años); para la EC, para RCU fue 10,09

años (mínimo 4, máximo 16 años) y 6 años para la CI (Tabla 1).

Tabla 1. Promedios de edad de debut de los pacientes con EII según su clasificación.

Clasificación	Edad en años		
	Mínimo	Máximo	Promedio
E. Crohn	2	16	9,5
Rectocolitis ulcerosa	4	16	10,09
C. Indeterminada	6	6	6

En relación a las manifestaciones extraintestinales, se determinó que al menos, 30/33 (91%) de los pacientes presentaron dichas alteraciones en su evolución clínica (Tabla 2). Siendo más común en la EC 10/10 (100%) y en la CI 1/1 (100%), mientras que en la RCU 19/22 (87%) de los pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales (Figura 2).

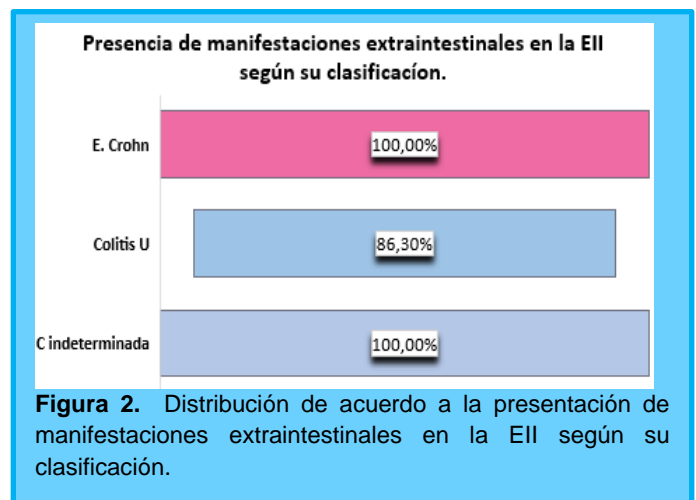


Figura 2. Distribución de acuerdo a la presentación de manifestaciones extraintestinales en la EII según su clasificación.

En los pacientes con EC la afectación extraintestinal predominante fue mucocutánea 7/10 (70%), seguido de nutricional 6/10 (60%), hepatobiliar 5/10 (50%); renal 5/10 (50%), hematológica 4/10 (40%) y óseas 2/10 (20%); mientras que en los casos con RCU la manifestación preponderante fue la hematológica 14/22 (63%), en segundo lugar la hepatobiliar 9/22 (40%); seguido de nutricional 8/22 (36%), óseas 4/22 (18%), renal 3/22 (14%) y con menor porcentaje se encontró la mucocutánea 1/22 (5%) y pancreática 1/22 (4%); por su parte, en la Colitis indeterminada, se observó solo manifestaciones hepatobiliares en 1/1 (100%) y nutricional 1/1 (100%), no se reportaron otras manifestaciones extraintestinales y se comprobó que los pacientes contaban con más de un sistema afectado (Figuras 3 y 4).

Considerando la presencia de manifestaciones multisistémicas en la EII, se determinó que, del total de pacientes, 15/33 (45%) presentaron manifestaciones hepatobiliares; teniendo mayor expresión en EC 5/10 (50%), como en CI 1/1 (100%) y aunque en la RCU, solo se determinó en 9/22 (41%), se pudo

demostrar una mayor de frecuencia manifestaciones hepatobiliares en la EII (Figura 5).

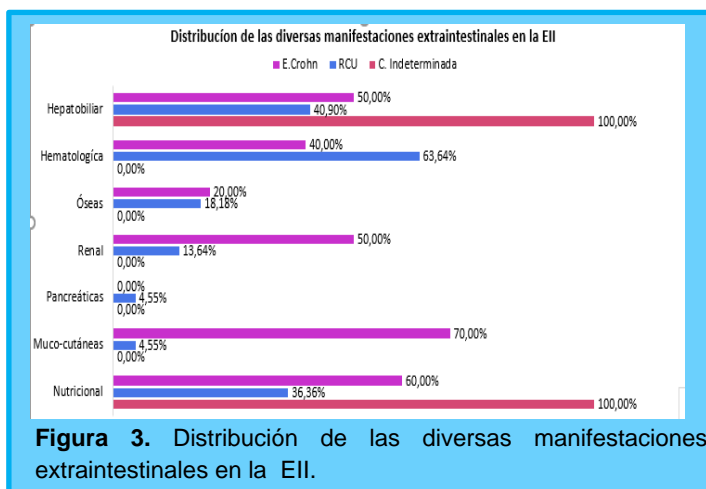


Figura 3. Distribución de las diversas manifestaciones extraintestinales en la EII.

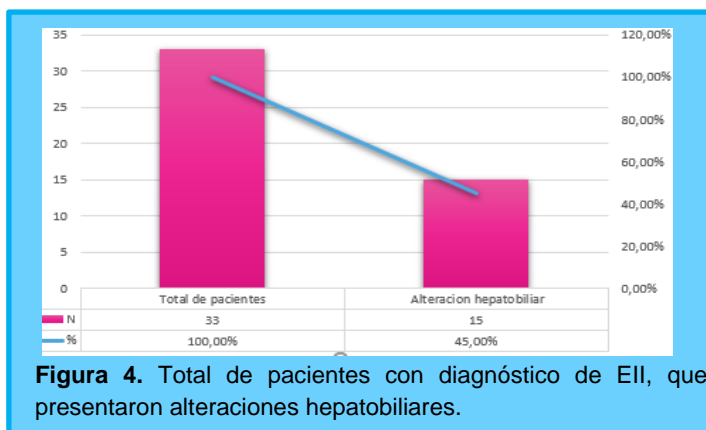


Figura 4. Total de pacientes con diagnóstico de EII, que presentaron alteraciones hepatobiliares.

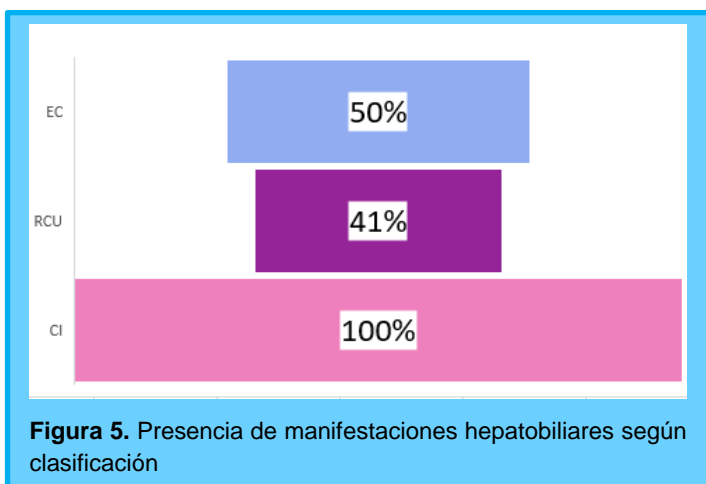


Figura 5. Presencia de manifestaciones hepatobiliares según clasificación

De los pacientes con alteración hepatobiliar 15/33 (45%), la manifestación que predominó fue la hipertransaminasemia transitoria 12/15 (80%), seguido de colangitis esclerosante primaria 2/15 (13%) y litiasis vesicular 1/15 (7%), no se reportó ningún paciente con hepatitis autoinmune u alguna otra alteración hepatobiliar (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución general de las alteraciones hepatobiliares en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Distribución de las alteraciones hepatobiliares en la EII	N	%
Hipertransaminasemia	12	80%
Colangitis esclerosante primaria	2	13%
Litiasis vesicular	1	7%
Hepatitis autoinmune	0	0%

Los pacientes con EC que presentaron alteración hepatobiliar, 5/5 (100%) mostraron hipertransaminasemia transitoria; mientras que aquellos con RCU predominó; 6/9 (67%) la hipertransaminasemia transitoria; seguido de colangitis esclerosante primaria 2/9 (22%) y litiasis vesicular en 1/9 (11%). Mientras que, en la CI, 1/1 (100%) se observó hipertransaminasemia transitoria (Figura 6).

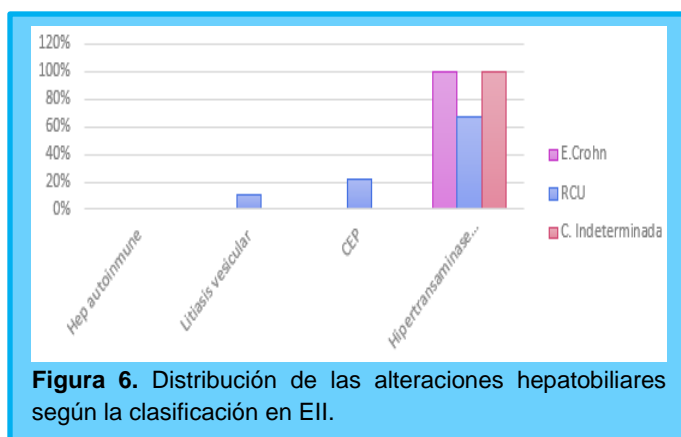


Figura 6. Distribución de las alteraciones hepatobiliares según la clasificación en EII.

Con respecto a los hallazgos ecográficos encontrados en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que en su evolución presentaron alteraciones hepatobiliares predominó; el proceso parenquimatoso hepático difuso 9/15 (60%), hepatomegalia 3/15 (20%), ascitis 1/15 (6,6%), fibrosis periportal 1/15 (7%), litiasis vesicular 1/15 (7%) (Figura 7).

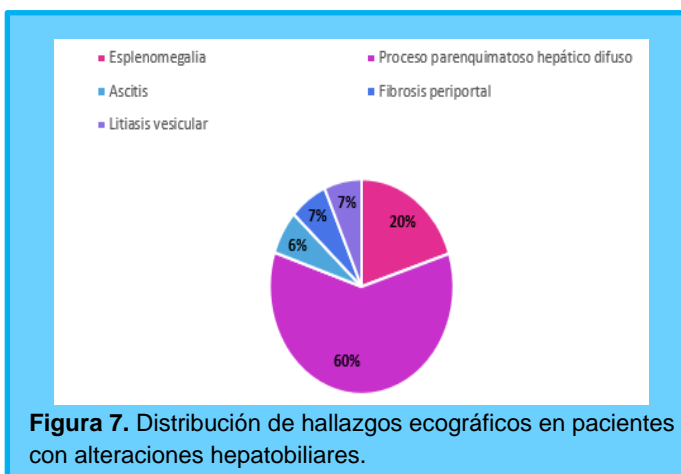


Figura 7. Distribución de hallazgos ecográficos en pacientes con alteraciones hepatobiliares.

En relación al índice de actividad clínica en la enfermedad inflamatoria al momento de la presentación de la alteración hepatobiliar; EC 1/5 (20%) presentó un brote leve; 2/5 (40%) brote moderado y 2/5 (40%) brote severo; en la RCU; 1/9 (11%) brote leve, 3/9 (33%) brote moderado y 5/9 (56%) severo; en la Colitis indeterminada, 1/1 (100%) mantuvo un brote leve. Ningún paciente con alteraciones hepatobiliares se manifestó en estado de remisión (Tabla 4).

Tabla 4. Índice de actividad clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal al momento de la manifestación hepatobiliar

Clasificación	Índice de actividad clínica de la EII			
	Remisión	Brote leve	Brote moderada	Brote severo
E. Crohn	0,00%	20,00%	40,00%	40,00%
C. ulcerosa	0,00%	11,1%	33,3%	55,5%
C. indeterminada	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%

Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EII) es una patología inflamatoria crónica de origen multifactorial que produce importantes efectos negativos en el crecimiento, desarrollo y bienestar del niño.

Esta se subclasifica englobando tres patologías con rasgos comunes, pero con características individuales como la Rectocolitis Ulcerosa (RCU), la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Inclasificable (CI). En este estudio se reportó una mayor frecuencia de RCU (66, 7%) seguido de Enfermedad de Crohn (30, 30%), la cual coincide con Paredes-Méndez¹⁰, Frago Arbelo¹¹ y A. Larrosa¹², donde la EII más frecuente en pediatría fue la RCU seguida de EC y colitis inespecífica; aunque la mayoría de los estudios son hospitalarios y no poblacionales, posiblemente las tasas de los diferentes grupos realmente sean, en realidad, superiores.

En general los pacientes contaban con una edad promedio de debut de la enfermedad de 9,5, años (mínimo 2, máximo 16 años) para EC, 10,09 años (mínimo 4, máximo 16 años) para CU y 6 años para la CI, en relación con Frago Arbelo¹¹ y siendo la edad de debut media al diagnóstico en la etapa escolar entre los 6 y 12 años de edad, sin embargo se han reportado casos de EII de inicio muy temprano⁴ como los encontrados en este estudio.

La afectación extraintestinal en la EII depende de varios factores, siendo difícil distinguir las verdaderas manifestaciones extraintestinales (afectación sistémica primaria) de las complicaciones extraintestinales propias de la enfermedad, bien sean secundarias a la inflamación crónica, a la malnutrición o a los efectos adversos de los fármacos, presentándose ya sea al inicio de la enfermedad o en el transcurso de la evolución clínica, considerando esto, se

determinó que el 91% de los pacientes presentaban dichas manifestaciones, difiriendo de Rogler G¹³ y Grossman¹⁴ donde informaron las MEI desde 29% hasta 68 % de los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal.

Sin embargo, de acuerdo a su subclasificación estos porcentaje de pacientes puede variar, demostrando así en este estudio que el 100% de los pacientes con EC presentaron manifestaciones extraintestinales, difiriéndose con Stawarski et¹⁵ y Repiso A¹⁶ donde las MEI solo se presentaron en menos del 80% de los pacientes.

Con respecto a la RCU, encontramos que 86,36% presentaban manifestaciones extraintestinales; no obstante, algunos otros estudios determinaron un porcentaje menor al 50% respecto a la presencia de manifestaciones extradiigestivas¹⁵.

La enfermedad inflamatoria intestinal, debería considerarse por el elevado número de manifestaciones extraintestinales asociadas, una enfermedad multisistémica, teniendo afectación mucocutánea, nutricional, hematológica, renal, óseas y hepatobiliares, así como lo describen diversos autores¹³⁻¹⁷.

Con respecto a la incidencia exacta de las manifestaciones hepatobiliares asociadas a la EII en diversas literaturas internacionales demostraron que esta podría encontrarse hasta en el 50% de los pacientes^{18,19}, coincidiendo en este estudio donde se determinó en un 45,4% de los pacientes pediátricos. Siendo frecuente tanto en la RCU como en EC con porcentajes que van desde 41% al, 50% respectivamente.

Se ha informado un grupo heterogéneo variado de manifestaciones hepatobiliares tanto en la RCU como en la EC, dentro de ellos se encuentran, alteración de la bioquímica hepática como la hipertransaminasemia transitoria¹⁹, también enfermedades autoinmunitarias como colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune (HAI), el síndrome de superposición de HAI y CEP y la colangitis esclerosante relacionada con IgG4 además de litiasis vesicular^{19,20}, siendo la más destacada en este estudio, la hipertransaminasemia transitoria coincidiendo con la literatura reportada, donde se plantea que durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con EII esta puede presentarse¹⁹ y su aparición podría estar tanto en relación como parte del curso clínico de la enfermedad, así como ligada a la hepatotoxicidad de las diversas líneas de tratamiento como señala Fousekis²¹, así mismo se observó la presencia de enfermedades autoinmunitarias como la CEP, relacionada a la RCU.

La asociación de CEP y EII especialmente RCU, está firmemente establecida. En Europa y Estados Unidos, se estima que entre el 70 y 80 % de los pacientes con CEP, padecen también EII, lo cual coincide con lo planteado en diferentes trabajos internacionales^{21, 22}.

La ecografía abdominal es un pilar importante para el estudio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con manifestaciones hepáticas, considerando su fácil acceso, lo económico y carencia de invasividad, encontramos como hallazgo ecográfico predominante la presencia de proceso

parenquimatoso hepático difuso, seguido de hepatomegalia; los cuales están presentes en la mayoría de estos diagnósticos cuando las aminotransferasas están alteradas, pudiendo constatarse en algunos estudios¹⁹.

En relación al índice de actividad clínica en la enfermedad inflamatoria; se determinó que los pacientes se encontraban en un brote severo al momento de la alteración hepatobiliar predominante a diferencia de otros estudios en donde plantean que no hay correlación con la hipertransaminasemia con las EII activas vs. inactivas¹⁹.

Conclusión

En la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica es sumamente común la presencia de manifestaciones extraintestinales.

Las alteraciones hepatobiliares se presentan en más del 50% de los pacientes con EII, pudiendo formar parte de su evolución clínica o asociada a la administración de medicamentos

Su diagnóstico clínico y paraclínico oportuno permite un abordaje temprano para establecer terapéutica oportuna y disminuir la morbimortalidad en estos pacientes pediátricos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

No se recibió financiamiento.

Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, Kotze PG, Rocha JL, Steinwurz F, Veitia G, Zaltman C. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017 Jan-Mar;82(1):46-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.07.003. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27979414.
2. Hepatología y Nutrición Pediátrica Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5a edición. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2021.
3. Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: January 2017 - Volume 64 - Issue 1 - p 133-153* doi: 10.1097/MPG.0000000000001408
4. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/ ISSN 2171-8172.
5. Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix02/05/n2-119-126_Maria%20Mtnez.pdf.
6. Cerrillo E, González ES, Bastida G, Nos P. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2020;13(11):618-30
7. Solís Herruzo J. A., Solís-Muñoz P. Manifestaciones hepatobiliares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2007; 99(9):525-542. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000900008&lng=es
8. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res.* 2018;11(2):83-94. doi: 10.14740/gr990w. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631.
9. Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxì A, Almasio PL. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2014 17; 7:25-31. doi: 10.4137/CGast.S13125. PMID: 24966712; PMCID: PMC4069044
10. Paredes-Méndez Juan, Otoyá-Moreno Guillermo, Mestanza-Rivas-Plata Ana Lucía, Lazo-Molina Luis, Acuña-Ordoñez Katia, Arenas-Gamio José Luis et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2016.
11. Fragoso Arbelo Trini, García Bacallao Elsa, García Pérez Wladimiro, Trujillo Toledo, María Elena, Rodríguez Ramírez Emilio, García Soto Eduvigés et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos (estudio multicéntrico). *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2002
12. Larrosa-Haro A, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana. *Revista de Gastroenterología de México.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.07.010>
13. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology.* 2021

- Oct;161(4):1118-1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770.
14. Grossman BJ, De Benedetti CD. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en niños. *Proc Inst Med Chic* 1970;
15. Stawarski A, Iwanczak B, Krzesiek E, et al. [Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease]. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20:22–5
16. Repiso A., Alcántara M., Muñoz-Rosas C., Rodríguez-Merlo R., Pérez-Gruoso M. J., Carrobbles J. M. et al. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn: Prevalencia y factores relacionados. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2006.
17. Ott, C., Schölmerich, J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10, 585–595. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.117>.
18. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res.* 2018;11(2):83-94. doi: 10.14740/gr990w. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631.
19. Hano García Olga Marina, Ojeda Abizaid Yirian Tatiana, González Fabián Licet, Sánchez Rodríguez Yoan Antonio. Manifestaciones hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2012.
20. Solís Herruzo J. A., Solís-Muñoz P. Manifestaciones hepatobiliares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2007.
21. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res.* 2018;11(2):83-94. doi: 10.14740/gr990w. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29707074; PMCID: PMC5916631.
22. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, Drago A, Grassia R. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol.* 2021;13(12):1828-1849. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1828. PMID: 35069993; PMCID: PMC8727201.