



FACULTAD DE MEDICINA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL Y RIESGO ONCOLÓGICO. ¿JUEGA EL  
HÍGADO ALGÚN PAPEL?**

*ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE  
AND CANCER RISK. DOES THE LIVER PLAY A ROLE?*

**Autor:** Miguel Díaz Suárez

**Directores:** María Teresa Arias-Loste, José Pedro Vaqué Díez

**Santander, 1 de junio de 2024**



## ÍNDICE

<b>1. Índice de abreviaturas</b>	3
<b>2. Resumen</b>	6
<b>3. Abstract</b>	7
<b>4. Introducción a la enfermedad inflamatoria intestinal</b>	8
4.1 Enfermedad de Crohn	8
4.2 Colitis ulcerosa	9
4.3 Colitis indeterminada	10
4.4 Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal	10
4.5 Manejo médico de la enfermedad inflamatoria intestinal	12
<b>5. Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo oncológico</b>	13
5.1 Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal	13
5.2 Microbiota y asociación con el cáncer colorrectal	15
5.3 Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer extracolónico	16
5.4 Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo oncológico mediado por inmunosupresión	18
<b>6. Introducción de los cánceres renales</b>	19
<b>7. Enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (MASLD)</b>	21
7.1 Fisiopatogenia de la MASLD	22
7.2 Actualización de la nomenclatura	24
7.3 MASLD y asociación con enfermedad inflamatoria intestinal	25
<b>8. MASLD y riesgo oncológico</b>	25
8.1 Características clínicas del hepatocarcinoma	25
8.2 MASLD y hepatocarcinoma (MASLD-CHC)	26
8.3 MASLD y cáncer colorrectal (MASLD-CCR)	27
<b>9. IMID-MASLD vs CLASSIC-MASLD</b>	28
<b>10. Riesgo de cáncer en pacientes con EII asociado a la presencia de MASLD</b>	30
<b>11. Discusión</b>	31
<b>12. Conclusiones</b>	35
<b>13. Anexo</b>	37
<b>14. Bibliografía</b>	41
<b>15. Agradecimientos</b>	47

## 1. Índice de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGL	Ácidos grasos libres
ALD	Enfermedad hepática asociada al alcohol
ALT	Alanina aminotransferasa
Anti-TNF $\alpha$	Anti-factor de necrosis tumoral alfa
AST	Aspartato aminotransferasa
BFT	Bacteroides fragilis toxin
CCA	Colangiocarcinoma
CCR	Cáncer colo-rectal
ccRCC	Carcinomas de células claras
CCR-EII	Cáncer colo-rectal asociado a enfermedad inflamatoria intestinal
CCR-esporádico	Cáncer colo-rectal esporádico
CD	Clusters of differentiation (y asociados)
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CHC	Carcinoma hepatocelular
chRCC	Carcinomas de células renales cromófobos
CI	Colitis indeterminada
CIMP	Fenotipo metilador de islas CpG
classic-MASLD	Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica clásica
cm	Centímetros
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CU	Colitis ulcerosa
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRD1	Receptor de dopamina D1
EBV	Virus de Epstein-Barr
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EII-CEP	Enfermedad inflamatoria intestinal asociada a colangitis esclerosante primaria
EII-MASLD	enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
EII-noCEP	Enfermedad inflamatoria intestinal no asociada a colangitis esclerosante primaria
F	Fibrosis (estadio)
FLI	Índice de hígado graso
Fn	Fusobacterium nucleatum
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GWAS	Genome Wide Association Study
HGF	Factor de crecimiento hepatocitario

HIF	Factores inducibles por hipoxia
HPV	Virus del papiloma humano
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
i.v.	Intravenoso
IBDU	enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP2	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IMID	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas
IMID-MASLD	Enfermedad inflamatoria inmunomediada asociada a enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
IRR	Incremento relativo del riesgo
IRS-1	Sustrato del receptor de insulina tipo 1
MAFLD	Enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica
MASLD	Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica
MASLD-CCR	Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica asociada a cáncer colo-rectal
MetALD	Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica con un aumento de ingesta de alcohol
MMP	Metaloproteinasa de matriz 9
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
MSI	Inestabilidad de microsatélites
NAFLD	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NMSC	Cánceres de piel no melanoma
OR	Razón de oportunidades (Odds ratio)
PAMP	Patrón molecular asociado a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
PKS	Islas de policétido sintetasa
PLIN1	Perilipina-1
pRCC	Carcinoma de células renales papilares
RCC	Carcinomas de células renales
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROS	Especies reactivas del oxígeno
RR	Riesgo relativo
s.c.	subcutáneo
SIR	Ratio de incidencia estandarizado
SLD	Enfermedad hepática esteatótica
TC	Tomografía computarizada

TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
Th17	Linfocito T Helper 17
TNF $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
Treg	Linfocito T regulador
VEGF	Factor de crecimiento endotelial-vascular
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VHL	Von Hippel-Lindau

## **2. Resumen**

### **Introducción y estado actual del tema:**

Las EII son patologías con mayor prevalencia en los países industrializados y sus manifestaciones puede llegar a limitar en gran medida la calidad de vida de los pacientes. La inflamación intestinal desarrollada en esta patología, además de ocasionar gran parte de los síntomas, representa un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples neoplasias, donde la más destacable es el CCR, con una historia natural distinta a la del CCR esporádico. Además, los pacientes con EII tienen un riesgo más elevado de presentar MASLD, entidad que representa la manifestación hepática del síndrome metabólico. La coexistencia de ambas enfermedades (EII-MASLD), desencadena procesos inflamatorios que son independientes a los desarrollados por los factores metabólicos clásicos de la MASLD, presentando un alto potencial para promover el desarrollo de otros cánceres.

### **Discusión:**

Las EII ocasionan una inflamación local a nivel del tubo digestivo, pero también favorecen el desarrollo de un estado proinflamatorio sistémico. En consecuencia, existe un riesgo incrementado de cáncer (donde destaca el CCR) y de otras patologías extracolónicas, donde a nivel hepático destaca la MASLD. Las diferencias clínico-moleculares de la MASLD asociada a enfermedades inflamatorias (IMID-MASLD), con respecto a la forma metabólica (classic-MASLD), pueden hacer pensar que exista un trasfondo pro-oncogénico que además de participar en la patología a nivel de hígado, pueda a su vez incrementar el riesgo de cáncer.

### **Conclusiones:**

Al estudiar el riesgo de cáncer en pacientes con EII-MASLD no se ha encontrado un aumento de prevalencia global de cáncer, pese a que el estudio transcriptómico muestre un ambiente genético claramente pro-oncogénico. Sin embargo, sí que se ha visto un incremento de la prevalencia de cáncer de células renales (9.0% en población EII vs 3.2% en población control), sin que la MASLD actúe como un factor de riesgo para su desarrollo.

**Palabras clave:** EII, MASLD, IMID, RCC

### **3. Abstract**

#### **Introduction and current status of the topic:**

IBD is a pathology with a higher prevalence in industrialized countries and its manifestations can limit the life quality of patients. The intestinal inflammation developed in this pathology, in addition to causing much of the symptoms, represents a risk factor for the development of multiple neoplasms, where the most notable is the CRC, with with a different development from the sporadic CRC. In addition, patients with IBD have a higher risk of developing MASLD, an entity that represents the hepatic manifestation of metabolic syndrome. The coexistence of both diseases (IBD-MASLD), triggers inflammatory processes that are independent from those developed by the classic metabolic factors of MASLD, presenting a high potential to promote the development of other cancers.

#### **Discussion:**

IBD causes local inflammation in the digestive tract, but also promotes the development of a systemic proinflammatory state. As a result, there is an increased cancer risk (where CRC stands out) and of other extracolonic pathologies, where MASLD stands out at the hepatic level. The clinical-molecular differences of MASLD associated with inflammatory diseases (IMID-MASLD), with respect to the metabolic form (classic-MASLD), may suggest that there is a pro-oncogenic background that in addition to participating in the liver pathology, can increase the cancer risk.

#### **Conclusions:**

The cancer risk study in IBD-MASLD patients has not found an increase in overall cancer prevalence, despite that the transcriptomic study shows a clearly prooncogenic environment. However, there has been an increase in the prevalence of renal cell carcinoma (9.0% in IBD population vs 3.2% in control population), without MASLD acting as a risk factor for its development.

**Keywords:** IBD, MASLD, IMID, RCC.

#### **4. Introducción a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**

Las enfermedades inflamatorias intestinales, representadas principalmente por la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), son trastornos crónico-remitentes responsables de provocar inflamación en el tracto gastrointestinal. Estas enfermedades están asociadas con una morbi-mortalidad significativas, y tienen una prevalencia mayor en los países occidentales, lo que puede ser una consecuencia de su industrialización/hábitos de vida. (1) Son enfermedades que se caracterizan por episodios de dolor abdominal, diarrea, heces con sangre y pérdida de peso por una respuesta inflamatoria a nivel digestivo mediante la secreción de citocinas, enzimas proteolíticas y radicales libres, entre otras.(2)

##### **4.1. Enfermedad de Crohn**

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, descrita por primera vez como ileítis regional por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en una serie de casos presentada en 1932. (2)

La EC tiene una mayor incidencia en el sexo femenino y afecta en mayor medida a países occidentales, con un mayor grado de desarrollo industrial. No obstante, recientes estudios hablan de que, en las últimas décadas, la incidencia de la EC está aumentando en zonas donde su prevalencia era baja, como Asia y Europa del este (estos datos también son aplicables para la colitis ulcerosa). Por tanto, la tendencia actual va en el sentido de que la brecha de EII entre occidente y oriente, se está reduciendo, porque la incidencia está aumentando más rápidamente en los países orientales (mientras que en occidente, esa tendencia está decelerando). La incidencia de EC en Europa es de 6.3/100.000 hab. en el norte del continente, y de 3,6/100.000 hab. en el sur (existe un gradiente de incidencia norte-sur) (3), sin embargo, la mayor incidencia la encontramos en E.E.U.U. con 20.2/100000 personas/año (destacar también que en Norteamérica existe este gradiente norte sur)(4).

Su presentación clásica es con diarrea crónica, dolor abdominal, fiebre, fatiga y pérdida de peso. No obstante, la sintomatología extradigestiva también es frecuente, y está presente en el 30% de los pacientes, lo que puede dificultar el diagnóstico inicialmente. Entre estas, destaca la artritis, uveítis, eritema nodoso y polimiositis. (5)

Presenta un patrón de inflamación muy variado, porque puede afectar a todo el tubo digestivo, desde la boca, hasta el ano, y frecuentemente intercala zonas afectas con zonas sanas, donde el íleon distal, es la zona más comúnmente implicada. En la EC es característico un patrón de inflamación en empedrado, irregular y discontinuo. (6)

Al microscopio se evidencia un intestino con granulomas no caseosos (aproximadamente en la mitad de los pacientes) y fisuras profundas, siendo característica la inflamación transmural (pudiendo afectar a las cuatro capas histológicas que constituyen el tubo digestivo). También podemos observar fibrosis, linfangiectasias y metaplasia de las células de Paneth, entre otros hallazgos. Como complicaciones en la EC destaca la patología perianal (con las fistulas y abscesos perianales), estenosis intestinal, malabsorción nutricional y el incremento del riesgo de ciertos tipos de cáncer. (6)

#### **4.2. Colitis ulcerosa**

La colitis ulcerosa es otra de las EII. Se trata de una enfermedad cuya prevalencia es mayor en países recientemente industrializados y con una edad mediana de presentación levemente más alta respecto a la EC (4). En Europa la incidencia de la CU también presenta un gradiente norte-sur, siendo de 11,4 y 8,0 casos por 100.000 habitantes respectivamente (3) y a rasgos generales, al igual que sucede en la EC, la incidencia de la CU se ha estabilizado en países occidentales, sin embargo, sigue al alza en el resto del mundo, coincidiendo con su naciente industrialización.(4)

La sintomatología principal de esta enfermedad es de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, urgencia y tenesmo defecatorio. Cabe destacar que, aunque la hematoquecia puede estar presente en la EC, es más frecuente en la CU. (6)

La CU afecta solo al colon, comenzando por el recto y con una extensión proximal continua, que puede afectar en mayor o menor medida al resto del colon (la forma más grave de la enfermedad presenta un patrón de inflamación pancolítica).(5) Otra característica importante de la CU es que es una enfermedad que inflama únicamente la mucosa y la submucosa del tubo digestivo, excepto en colitis fulminantes, donde la inflamación desborda estos estratos. Si observamos al microscopio podremos ver una citoarquitectura distorsionada, con erosiones y úlceras superficiales, así como un agotamiento de las células caliciformes, fibrosis de la submucosa y atrofia de la mucosa.(6)

Respecto a las complicaciones, destacan la colitis fulminante, la perforación tóxica y las hemorragias. El cáncer colo-rectal también es una complicación y es más frecuente que en la EC.(6)

### 4.3. Colitis indeterminada

Cuando la EII afecta al colon, la delimitación entre EC y CU a menudo no es concluyente. Aproximadamente el 30% de los pacientes con EII a nivel del colon son indistinguibles, especialmente durante las etapas iniciales, y por lo tanto se denominan “colitis indeterminadas” (CI) debido a la imposibilidad de clasificar la enfermedad como una u otra. La CI también se ha descrito indistintamente como enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (IBDU). (7)

La prevalencia estimada de la CI es de 22/100.000 personas y afecta en mayor medida a mujeres de raza caucásica. No obstante, cabe destacar que para el diagnóstico de la CI no hay unos criterios homogeneizados y depende en buena medida de los criterios del centro y de criterios del propio anatopatólogo. (8)

Desde un punto de vista clínico, la CI puede tener características similares a las mencionadas previamente (ver apartados *enfermedad de Crohn* y *colitis ulcerosa*), aunque a menudo, con el tiempo se produce una diferenciación fenotípica hacia una de ellas. De acuerdo con el estudio de Meucci et al, el 80% de los pacientes con CI finalmente adquieren un diagnóstico definitivo de CU o EC, dentro de los 8 años posteriores al diagnóstico. (8)

### 4.4. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La patogenia de la EII es multifactorial y compleja, resultado de múltiples interacciones entre factores genéticos, ambientales y una disregulación en la respuesta inmune innata y adaptativa. En este trabajo solo se abordarán algunos de los elementos más importantes de la patogenia de la EII, dado que no es objeto del presente trabajo.

El estudio genético de la EII experimentó un gran avance en 2001 cuando se identificaron una serie de mutaciones en el gen *NOD2*, un gen de la familia APAF, relacionado con la apoptosis y conocido previamente como *CARD15* (9). La interacción de *NOD2* con antígenos bacterianos activaría la secreción de TNF- $\alpha$  y con ello la destrucción y el aclaramiento de microorganismos nocivos presentes en la mucosa intestinal. Cuando *NOD2* está mutado, este aclaramiento no se produce y la reacción inflamatoria frente a los microorganismos se perpetúa.(10) Estas variantes suponen un riesgo relativo de padecer la enfermedad de entre 2 a 4 veces en heterocigotos y de 20-40 en homocigotos, estando al menos una de estas variantes en hasta un 40% de los pacientes con EC en comparación con un 6-7% del resto de población europea sin la enfermedad. La mutación de este gen se asocia a la localización ileal de la EC, al patrón estenosante, al comienzo en edades tempranas, a una

mayor translocación bacteriana y a un mayor riesgo de resecciones intestinales.(9) Además, la reducción de la expresión de defensina (péptidos bactericidas secretados por las células de Paneth) es aún más pronunciada en los pacientes portadores de *NOD2* mutado, lo que sugiere que un defecto en la producción de defensinas puede representar también uno de los mecanismos responsables de padecer EC asociado a mutaciones de *NOD2*. (10)

Por otro lado, estudios de asociación tipo GWAS, han sido muy útiles para poder identificar ciertos loci asociados al riesgo de padecer EC o CU (11). Se han identificado más de 250 locus de enfermedad, la mayoría compartidos entre CU y EC. Estos representan variantes que exacerban o protegen en la EII. Además, se ha visto que hay muchos locus que se comparten con otras enfermedades inflamatorias, como en la psoriasis y espondilitis anquilosante. (12)

Por otro lado, la barrera intestinal también resulta relevante para entender la patogenia, pues en condiciones normales, el epitelio intestinal expresa varias proteínas para constituir uniones estrechas entre las células de la mucosa. En la EII, la barrera intestinal se ve comprometida, con una expresión disminuida y una distribución alterada de estas proteínas, facilitando la traslocación bacteriana. Esto conduce a un aumento en la severidad de la enfermedad al aumentar la secreción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  secretadas por células inmunes. (13)

Respecto a la implicación del sistema inmune, se ha visto que la mucosa intestinal de los pacientes con EC y CU contiene un nivel mucho más alto de células Th17 y de su interleucina efectora (IL-17) que en individuos sanos. Estos linfocitos se distribuyen principalmente en la lámina propia de la mucosa intestinal de los pacientes con CU, mientras que se distribuyen en la mucosa, submucosa y muscular de los pacientes con EC (14). Cabe recordar que las Th17 son células de tipo efector y promueven la respuesta inflamatoria, los procesos autoinmunes y el rechazo a trasplantes. Su actividad está íntimamente relacionada con los linfocitos T reguladores, pues las proporciones de ambas células, suelen estar inversamente relacionadas, de forma que aumentos de Th17 generalmente implican descensos de las células T reg. En situaciones fisiológicas existe un equilibrio dinámico, sin embargo, esta "armonía" se rompe en la EII con un aumento excesivo de células Th17 y/o la disminución de las células T reg, lo que ocasiona un exceso de inflamación en la mucosa intestinal.(15) Dado que el papel fisiológico de las células Th17 es combatir a bacterias extracelulares y hongos a través de la secreción de IL- 17 e IL-22, no resulta sorprendente la susceptibilidad a la EII, en pacientes con polimorfismos en genes implicados en esta vía.(11)

Por último, se ha visto que en el patrón inflamatoria de la EC, predomina una respuesta linfocitaria tipo TH1 (con producción de IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), que es opuesta a la vista en la CU, que es mayoritariamente del tipo TH2 (con producción de IL-4, IL-10). (16)

#### 4.5. Manejo médico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Dado que este trabajo no se centra en el manejo médico ni quirúrgico de la EII, no se profundizará en este aspecto. No obstante, conviene hacer un breve repaso a la farmacopea de esta patología, puesto que más adelante se hablará de ciertos fármacos inmunosupresores que guardan relación con el desarrollo de cánceres mediado por inmunosupresión médica.

De forma general, el manejo de los pacientes con EII debe adaptarse en función de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad, el subtipo, el comportamiento y la localización a nivel del tubo digestivo. Además, es importante considerar otros factores como la edad en el momento del diagnóstico, la extensión de las lesiones y las manifestaciones extraintestinales. (16) Los principales medicamentos para el manejo de la EII se exponen a continuación.

- Antibióticos: fundamentalmente se emplea metronidazol y ciprofloxacino en enfermedad perianal, megacolon tóxico, y en la EC con patrón fistulizante. (17)
- Aminosalicilatos: como la mesalazina (o 5-ASA). Se utilizan únicamente en la CU tanto en un brote como en el mantenimiento. Su presentación es por vía oral, en supositorios o espumas. Es un fármaco bien tolerado con pocos efectos adversos. (16) (17)(18)
- Corticosteroides sistémicos: como la prednisona o la metilprednisolona, muestran un inicio de acción rápido y solo están indicados para inducir la remisión inflamatoria de los brotes, por tanto, no se utilizan en el mantenimiento. Están aprobados tanto para la EC como CU. Cabe destacar que además pueden ser empleados corticoides orales de acción tópica como son la budesónida (EC en afectación ileocecal) o la beclometasona (CU en afectación colónica) con las mismas indicaciones que los corticoides sistémicos. (16) (17) (18)
- Azatioprina: como las tiopurinas que se utilizan para mantener la remisión en la EC y la CU, generalmente en combinación con esteroides. Dado que es un fármaco no muy bien tolerado por sus múltiples efectos adversos, se puede sustituir por la 6-mercaptopurina, que presenta un mejor perfil de tolerabilidad. (16) (18)

- Ciclosporina A: pertenece al grupo de los inhibidores de la calcineurina, y únicamente se pauta en casos de brotes corticorefractarios de CU. (17) (18)
- Anti-TNF $\alpha$ : se consideran unas de las herramientas más poderosas para tratar la forma moderada y grave de EC y CU, útiles tanto en brotes como en mantenimiento, y en este último caso, se pueden asociar con otros inmunosupresores (especialmente con la 5-ASA) para evitar la pérdida de eficacia largo plazo. Los anti-TNF- $\alpha$  más utilizados son: infliximab (i.v.), adalimumab (s.c.), certolizumab (s.c.) y golimumab (s.c.). Destacar que este último solo está aprobado para la CU.(16)(17)(18)
- Otros: Más recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra otras dianas moleculares. Destacan en este grupo el vedolizumab (anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ), que bloquea el tráfico de linfocitos al intestino (de administración i.v.). El ustekinumab (anti-IL12/23) de administración subcutánea. Por último, el tofacinib (inhibidor de JAK), que pese a que no es un fármaco biológico está indicado para el tratamiento de la CU. Recientemente se han aprobado nuevas moléculas como upadacitinib o filgotinib que bloquean ciertas JAK-quinasas más selectivamente. (16) (17) (18)

## **5. Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo oncológico**

### **5.1. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal**

En pacientes con EII, son varios los factores que aumentan el riesgo de CCR, incluyendo la edad en el inicio de la enfermedad, extensión, duración y gravedad de la enfermedad, complicaciones, antecedentes familiares de CCR y la colangitis esclerosante primaria.(19) El riesgo de desarrollo de CCR no es el mismo para la CU y la EC, y aunque existe ciertas variaciones en función de la bibliografía revisada, se podría decir que la CU incrementa entre 2.75 - 8.8 veces (y hasta 23 veces en la forma pancolítica) el riesgo de este cáncer. Así pues, las estimaciones del riesgo de CCR en la CU son del 2% después de 10 años, del 8% después de 20 años y del 18% después de 30 años de enfermedad (20) (21). En el caso de la EC, el riesgo aumenta de 2.5 - 4.3 veces (y entre 18 - 23.8 veces en las formas con afectación colónica) (19)(22). Aproximadamente el 50-60% de los cánceres colo-rectales asociados a EII (CCR-EII) son diagnosticados en estadios I o II debido a una mayor concienciación por parte de los pacientes y a los programas de vigilancia. (23)

Desde un punto de vista fisiopatogénico, el desarrollo del CCR-EII guarda una estrecha relación con la inflamación crónica, siguiendo una secuencia de "inflamación-displasia-carcinoma", que difiere con la secuencia clásica de del CCR esporádico que se inicia con un adenoma. (24) Además la displasia de la mucosa intestinal en pacientes con EII puede ser localizada, difusa o multifocal. Aunque la secuencia cronológica en la que aparecen las mutaciones es diferente en el CCR-EII y CCR esporádico, las alteraciones moleculares están compartidas e incluyen mutaciones del gen *APC*, inestabilidad de microsatélites (*MSI*), aneuploidía, metilación del ADN, activación del oncogén *K-RAS*, activación de *COX-2*, y mutación en los genes supresores de tumores *DCC/DPC4* o pérdida de la función *TP53*.(21)

El modelo actualmente aceptado de carcinogénesis de CCR esporádico, explica que los tumores evolucionan de lesiones benignas a malignas adquiriendo una serie de mutaciones a lo largo del tiempo. La primera mutación, o "gatekeeping o control de acceso", proporciona una ventaja de crecimiento a una célula epitelial, lo que le permite expandirse y convertirse en una población clonal sobre las células que la rodean. Las mutaciones gatekeeping del CCR ocurren con mayor frecuencia en el gen *APC*. Este gen codifica una proteína supresora de tumores que actúa como antagonista de la vía de señalización WNT y participa en procesos biológicos que incluyen la proliferación, migración y apoptosis celular. El resultado de una lesión con *APC* mutante (inactivado), se manifiesta en un pequeño adenoma que crece lentamente. Posteriormente, una segunda mutación activante en el oncogén *KRAS*, propicia un aumento de la proliferación celular o expansión clonal. Aunque las células con sólo la mutación en *APC* pueden persistir, su población será mucho menor con respecto a las que tienen ambas mutaciones. Este proceso de mutación-expansión clonal continúa con mutaciones en genes como *PIK3CA*, *SMAD4* y sobre todo de *TP53*, generando un adenocarcinoma que puede avanzar hasta formar un tumor maligno que puede invadir la membrana basal subyacente y metastatizar a ganglios linfáticos y órganos distantes. Las mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento selectivo a la célula tumoral se denominan mutaciones "drivers" y se estima que cada mutación conductora proporciona sólo una pequeña ventaja de crecimiento para la célula, del orden de un aumento del 0,4%.(25)

Existen por otro lado evidencias de que una combinación efectiva de mutaciones en una etapa temprana del desarrollo de una lesión tumoral ya pueda determinar la malignidad de una lesión colorrectal hacia la formación de un CCR. Esto no va en contra de la explicación más comúnmente aceptada sobre la progresión tumoral de CCR, pero puede ayudar a explicar la aceleración de las etapas del desarrollo de CCR que se puede observar en el contexto de EII. Así, la activación de rutas de señalización oncogénicas en el contexto de una inflamación sistémica exacerbada, junto con la acumulación azarosa de nuevas mutaciones

en este contexto, pueden contribuir a la clínica tumoral acelerada del CCR en el contexto de una EII.(26)

A diferencia de los pólipos displásicos esporádicos (adenomas, pólipos sésiles), que se desarrollan como lesiones discretas, típicamente visibles y poco numerosas, la EII provoca la aparición una mucosa crónicamente inflamada y de forma extendida. Este hecho favorece la transformación neoplásica en un proceso denominado "cancerización de campo". Las mismas vías moleculares que dan lugar al CCR esporádico, como la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites (*MSI*) así como el fenotipo metilador de islas *CpG* (*CIMP*), también contribuyen al desarrollo de CCR-EII. Es por ello que muchos de los genes relacionados con la carcinogénesis esporádica, como *APC*, *KRAS*, *P53*, *PIK3CA*, *SMAD4*, *ARID1A* o *MYC*, estén implicados en ambos tipos de cáncer. No obstante, el "timing" de mutaciones es una de las características más diferenciadoras en la carcinogénesis del CCR-EII respecto al CCR esporádico. En este sentido, mientras que la mutación del gen *APC* ocurre con menos frecuencia y es más tardía en la secuencia carcinogénica, la alteración de *TP53* ocurre más tempranamente, evidenciando una inversión de la secuencia de las alteraciones moleculares, y dando como resultado lesiones precursoras displásicas con una morfología más plana, como base del CCR-EII.(25)

Es por tanto que la inestabilidad genómica secundaria a las aneuploidías del ADN en pacientes con EII, ocasiona que estas poblaciones celulares se distribuyan más ampliamente y ocupen áreas más grandes de mucosa, lo que puede poner a todo el colon en riesgo de sufrir cáncer.(21) Además, la respuesta inmune y el estrés oxidativo generado en este contexto también desempeñan un papel relevante para explicar el desarrollo y progresión de la carcinogénesis. La respuesta inmune contribuye al aumento de la expresión de varios genes asociados a la inflamación en la EII, como *COX-2* y *NOS-2*. Por otro lado, se cree que las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno producidas por las células inflamatorias no sólo dañan directamente el epitelio del colon, sino que también contribuyen a las alteraciones genéticas que impulsan la carcinogénesis. (21)

## **5.2. Microbiota y asociación con el cáncer colorrectal.**

Numerosos estudios han observado que alteraciones en la microbiota pueden contribuir al desarrollo de algunos tipos de cáncer como el CCR. En esta neoplasia existen variaciones en la microbiota y difieren de los controles libres de cáncer, lo que sugiere una interacción compleja entre el genoma del huésped, los receptores de las células epiteliales del colon y la microbiota luminal, creándose un entorno propicio para la carcinogénesis.(21)(24)

Se han relacionado tres especies bacterianas principalmente con el proceso de carcinogénesis colorrectal: *Escherichia coli* con islas de poliketido sintetasa (*PKS*), *Bacteroides fragilis* que expresa la toxina de *B. fragilis* (*BFT*) y *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*). (25)(24)

La microbiota intestinal de pacientes con EII presenta una mayor abundancia de *Enterobacteriaceae/E.coli*, y los pacientes con EII y CCR tienen una mayor prevalencia de *E. coli* asociada a las mucosas en comparación con los pacientes sin EII ni CCR. Las cepas de *E. coli* que albergan el grupo de genes *PKS* se han encontrado con más frecuencia en biopsias de CCR (67%) y EII (40%) que en controles sanos (21%). Estas cepas presentan capacidad para promover la formación de tumores en modelos animales. La exposición de las células epiteliales del colon a *PKS + E. coli* da como resultado fenotipos oncogénicos con una mayor tasa de proliferación. (25)

Por otro lado, el *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico elabora su toxina (*BFT*), que se une a un receptor de células epiteliales del colon específico, activando las vías de señalización WNT y NF- $\kappa$ B, lo que resulta en una mayor proliferación celular, liberación epitelial de mediadores proinflamatorios y daño al ADN. Las secuencias del gen *BFT* se han encontrado en la mucosa del 90% de los pacientes con neoplasia colorrectal esporádica, en comparación con el 55% de los controles y en las heces de aproximadamente el 14% de los pacientes con EII.(25)

Respecto a *F. nucleatum*, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la bacteria puede interferir en rutas oncogénicas, en la adhesión entre células e inhibir la actividad antitumoral de linfocitos T citotóxicos y natural killers. También se ha visto que el incremento de los niveles de *F. nucleatum* se correlaciona con la inestabilidad de microsatélites en base a una menor expresión de MLH1 (gen reparador de tumores).(27) Finalmente, varios estudios han demostrado un aumento de los niveles de *F. nucleatum* en biopsias colorrectales y muestras fecales de pacientes con CCR respecto a los controles. (27)(28)

### **5.3. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer extracolónico.**

La EII también supone un riesgo para desarrollar otros cánceres al margen del CCR. Se ha visto que el carcinoma de intestino delgado, específicamente el adenocarcinoma ileal, está asociado con la gravedad y la duración de la EC, siendo de 20 a 30 veces más común en pacientes con EC en comparación con la población general. (21) Por otro lado, se debe destacar la importancia entre la asociación de la EII y la colangitis esclerosante primaria

(CEP), para el desarrollo de cánceres hepatobiliares [de ahora en adelante, EII con CEP (EII-CEP) y EII sin CEP (EII-noCEP)]. En el caso de EII-CEP, se incrementa el riesgo de colangiocarcinoma (CCA) unas 140 veces respecto a la población general y arroja un SIR de entre 123 y 159 (*SIR o Standardized incidence ratio, equivale al número de casos observados en un periodo de tiempo / número de casos esperados en ese mismo periodo para una determinada enfermedad*) (21) (29). (Se debe señalar que el riesgo de CCA es mayor con la asociación de CU y CEP, puesto que equivale a un RR de entre 400 y 1500 (30)). Mientras que los pacientes EII-noCEP tienen un SIR de solo 2.5 para el desarrollo de CCA. En el caso del desarrollo del hepatocarcinoma (CHC), la EII también es un factor de riesgo para desarrollarlo, sobre todo si se asocia con la CEP (20). Para el desarrollo de CHC, la EII-CEP arroja un SIR de 38.6 mientras que en EII-noCEP es de 1.60. Por último, el riesgo de cáncer de páncreas también está incrementado en los pacientes con EII, sobre todo en EII-CEP vs EII-noCEP (SIR de 9.00 y de 1.2 respectivamente).(29)

El riesgo de linfomas en pacientes con EII también es mayor que en la población general (SIR 17.51) (21), sin embargo, el riesgo en términos absolutos es bajo (0.1/1000 pacientes-año). Se tratan fundamentalmente de linfomas no Hodgking de células B que surgen de lesiones en el intestino sobre las que actúa una inflamación crónica. El virus de Epstein-Barr (VEB) a menudo se identifica en las células del linfoma, lo que sugiere que este virus juega un papel en la carcinogénesis de estos pacientes.(31)

Al igual que ocurre con el adenocarcinoma de intestino delgado y el linfoma intestinal, el riesgo absoluto de cáncer anal entre pacientes con EC sigue siendo bajo, pero mayor que el de la población general. La cohorte francesa CESAME, mostró que la incidencia de carcinoma anal fue de 2,6/10.000 pacientes-año en la EII con lesiones anales o perianales, en comparación con 0,8/10.000 pacientes-años en la EII sin patología anal o perianal. Un factor de riesgo para desarrollar cáncer de ano es la presencia del virus del papiloma humano y la enfermedad fistulizante perianal de larga duración con una incidencia combinada de 3,8/10.000 pacientes-año.(32)

Otros cánceres extracolónicos que pueden guardar relación con la EII, son el de cavidad oral (OR 1.18) y el cáncer de mama (OR 1.045). En el primer caso, se sostiene que la inflamación sistémica de la EII, crea un ambiente que puede producir un daño crónico y alteraciones genéticas en la cavidad oral, y que en última instancia promueven la carcinogénesis.(33) Respecto al cáncer de mama, se sostiene que la inflamación sistémica y el entorno inmunológico anormal en la mama conducen a una regulación negativa de BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y una regulación positiva de los receptores de estrógeno favorecen el proceso tumoral.(34)

#### **5.4. Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo oncológico mediado por inmunosupresión**

Si bien la inflamación crónica es la base del estado patológico de la EII, los medicamentos que mitigan la inflamación mediante la supresión del sistema inmunológico, representan la piedra angular del tratamiento. Se postula que estos medicamentos, bien sean inmunomoduladores (tiopurinas o metotrexato) o agentes biológicos (anti-TNF- $\alpha$ ), pueden reducir la incidencia del cáncer asociado a la inflamación. Sin embargo, dado que los inmunomoduladores y los agentes biológicos actúan sobre el sistema inmunológico, también pueden promover la carcinogénesis al atenuar la vigilancia inmune. (21)

Las tiopurinas y el metotrexato promueven el desarrollo del cáncer mediante una variedad de mecanismos, donde se incluye la alteración directa del ADN, la activación de oncogenes y la reducción de la inmunovigilancia fisiológica de las células malignas.(35) No se ha demostrado que la exposición actual a los anti-TNF- $\alpha$  esté asociada con un riesgo excesivo general de cáncer, pero los datos son muy limitados. (21)

Los cánceres específicos que se consideran secundarios a la inmunosupresión prolongada en el contexto de la EII incluyen linfomas, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, cánceres de piel y cánceres del tracto urinario. (21)

En relación a lo mencionado anteriormente, múltiples estudios han demostrado una incidencia aumentada de linfoma no Hodgkin después de la exposición a tiopurinas de entre 1.6 y 37.5 veces sin que se haya descrito un riesgo excesivo atribuido a la EII. (21) Respecto al riesgo de linfoma en pacientes con anti-TNF $\alpha$ , sigue siendo controvertido porque pocos lo reciben en monoterapia, siendo la mayoría de ellos, tratados junto con tiopurinas u otros inmunosupresores. (21)(36) Datos recientes sugieren que no existe un riesgo excesivo de linfoma en pacientes con EII expuestos a anti-TNF $\alpha$  (RR 1.07) (37). Por otro lado, respecto a los cánceres de piel, existe evidencia de que las tiopurinas aumentan el riesgo de cánceres de piel no melanoma (NMSC) entre 4 a 6 veces (36) (Hazard ratio 3.9) (21), mientras que los anti-TNF $\alpha$  aumentan el riesgo de melanoma entre 1.5 y 2 veces (21).

En relación con los inhibidores de JAK, hasta el momento, los datos no han sugerido un mayor riesgo de malignidad en pacientes con EII. Sin embargo, estudios en pacientes mayores de 50 años con artritis reumatoide demostraron un mayor riesgo neoplásico en comparación con los anti-TNF, en particular NMSC, cáncer de pulmón y linfoma.(32)

Recientemente, un estudio retrospectivo danés informó que los pacientes con EII expuestos a tiopurinas tenían un riesgo tres veces mayor de sufrir cáncer del tracto urinario. Los mecanismos teóricos por los cuales las tiopurinas podrían promover la aparición de cánceres de novo, o acelerar el crecimiento de un cáncer preexistente, son mutaciones del ADN celular y deterioro del número y/o función de las células inmunes que previenen la proliferación celular. Las tiopurinas también pueden promover la proliferación de células infectadas por EBV o HPV. En el caso del cáncer del tracto urinario, la base teórica de la carcinogénesis se limita a un leve efecto promotor de la infección por HPV para desarrollo del cáncer de vejiga. (38)

Asimismo, un grupo de investigación francés, informó que los pacientes con EII que reciben tratamiento con tiopurinas en curso tienen un mayor riesgo de sufrir cánceres del tracto urinario, pero el exceso de riesgo parece estar restringido principalmente a hombres mayores de 65 años.(39)

## **6. Introducción de los cáncer de células renales**

Dada la especial relevancia de los cánceres renales en este trabajo, se hará una breve introducción acerca de los tipos más importantes de cáncer a este nivel y su caracterización molecular, puesto que puede resultar útil para la comprensión de los próximos apartados.

A nivel renal, se dan muchos tipos de tumores benignos y malignos. En general, los benignos son pequeños adenomas papilares corticales (< 0,5 cm) o fibromas medulares (tumores de células intersticiales) que no tienen relevancia clínica. El tumor maligno más habitual en el riñón es el carcinoma de células renales, seguido en frecuencia por el nefroblastoma (tumor de Wilms) y los tumores primarios de los cálculos y la pelvis. Los tumores de las vías urinarias bajas son, aproximadamente, dos veces más frecuentes que los carcinomas de células renales. (40)

Los carcinomas de células renales (RCC) representan del 2 al 3% de todos los cánceres en adultos y derivan del epitelio tubular renal, y por ello se localizan, predominantemente, en la corteza. En general aparecen entre los 50 y los 70 años, y predominan en hombres, con una relación 2:1. El riesgo de desarrollar estos tumores es mayor en fumadores, hipertensos, obesos, con exposición laboral al cadmio y cálculos urinarios.(41)(42)(37)

Se clasifican en tres tipos:

Los carcinomas de células claras (ccRCC) son los más frecuentes (70-80%) y aproximadamente en el 90% de estos tumores, bien sean familiares, esporádicos o asociados al síndrome VHL, se describe una pérdida de algunas secuencias del cromosoma 3p en un locus que alberga VHL. El gen VHL es un gen supresor de tumores, que codifica parte de un complejo ubiquitina ligasa, que dirige a las proteínas para ser degradadas. Se trata de una de las mutaciones más tempranas en la carcinogénesis del ccRCC. Cuando muta VHL, las concentraciones de factores 1 inducibles por hipoxia ([HIF] *factores de transcripción en respuesta a la hipoxia que actúan activando genes para aumentar la disponibilidad de oxígeno, favoreciendo la adaptación metabólica en ausencia de este y controlando la expresión de factores angiogénicos, entre otros*) HIF1a y HIF2a, se elevan y se activan de forma constitutiva, lo que aumenta la producción de los factores de crecimiento y factores angiogénicos (destacándose el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$ ) en respuesta a un estado de pseudohipoxia, por lo que se estimula la carcinogénesis.(40)(43) Se encontraron también mutaciones somáticas de genes de remodelación de la cromatina ubicados en el brazo cromosómico 3p, destacando los genes *PBRM1*, *SETD2* y *BAP1* con una frecuencia de mutación del 38,0%, 13,2% y 11,0%, respectivamente en el ccRCC.(43).

Los carcinomas de células renales papilares (pRCC) representa el 10-15% de todos los carcinomas de células renales, habiéndose descrito también formas familiares y esporádicas. Representan un subtipo heterogéneo de RCC en el que la característica unificadora es la presencia de papilas. Se dividen comúnmente en pRCC tipo 1, con células con citoplasma basófilo, y pRCC tipo 2, con citoplasma eosinofílico. Se han encontrado mutaciones activadoras de MET en un subconjunto de tipo 1, y se cree son las causantes del pRCC hereditario. (40) (43) Tales mutaciones sirven como receptor de tirosina kinasa para el factor de crecimiento de los hepatocitos, que tienden a dar tumores bilaterales, múltiples, y con formaciones variables de papilas. Respecto a los hallazgos moleculares más relevantes del RCC tipo 2, destaca la pérdida del cromosoma 22 (30,4%). El brazo 22q del cromosoma contiene dos genes supresores como *SMARCB1* (que codifica una proteína del complejo SWI/SNF que modifica la cromatina) y *NF2* (que codifica un regulador de la vía Hippo). (44) (43) Además, se describieron mutaciones de baja frecuencia en genes modificadores de la cromatina en el brazo 3p en el ccRCC: *PBRM1* (11,9%), *SETD2* (19,4%) y *BAP1* (10,4%).(43)

Los carcinomas de células renales cromóforos (chRCC) son los menos frecuentes (5%) y tienen múltiples pérdidas de cromosomas enteros, incluyendo los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21 mostrando una hipodiploidía extrema. Se originan en las células intercaladas de los conductos colectores y tienen un pronóstico excelente.(40) En relación con este tumor destaca el síndrome de Birt-Hogg-Dub, producto de una mutación autosómico dominante

en el gen de la foliculina (*FLCN*) en el cromosoma 17 y donde los pacientes pueden presentar folículos pilosos displásicos (fibrofoliculomas), neumotórax espontáneos, quistes pulmonares y renales y un riesgo mayor de CCR de inicio temprano incluyendo el chRCC entre otros.(45)

Por último, el carcinoma con translocación Xp11 afecta a pacientes jóvenes y se define por translocaciones del gen *TFE3* (en Xp11.2), las cuales determinan la sobreexpresión del factor de transcripción TFE3 (proteína que promueve la expresión de genes aguas abajo de la señalización del factor de crecimiento transformante beta [TGF-beta]).(40)

## **7. Enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (MASLD)**

La enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica (MASLD, del inglés metabolic associated steatotic liver disease) es una patología muy prevalente pues ocurre en casi una de cada cuatro personas en el mundo (46). Se está convirtiendo en la principal enfermedad hepática crónica a nivel mundial y se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, HTA y DM2) (47).

La mayoría de las personas con MASLD son asintomáticas y la enfermedad puede permanecer silenciosa en algunos casos hasta su progresión a cirrosis. Las manifestaciones más comunes (aunque poco frecuentes en etapas precirróticas) incluyen dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia o fatiga, mientras que cuando el paciente se encuentra en una situación cirrótica las manifestaciones más comunes son la esplenomegalia, ictericia, hipertensión portal, ascitis y ginecomastia (48).

Las pruebas séricas generalmente reflejan un patrón de daño hepatocelular con elevaciones de las enzimas ALT y AST (ALT > AST), y un discreto aumento de la GGT, aunque conforme avanza la enfermedad y se desarrolla cirrosis e hipertensión portal, disminuye el recuento de trombocitos, la concentración de albumina y puede existir un alargamiento del tiempo de protrombina (47). La ecografía y la elastografía representan pruebas fundamentales pues son muy útiles para la identificación de la esteatosis y la cuantificación del grado de fibrosis hepática respectivamente. No obstante, la prueba más fiable se trata del estudio anatomopatológico, si bien es cierto que está limitado a aquellos pacientes con mayores factores de riesgo de progresión y elastografía más patológica. (17)

El tratamiento de la MASLD se basa en el control de las comorbilidades mediante un adecuado manejo de los factores de riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico. Otro

de los pilares del tratamiento son las medidas higiénico dietéticas basadas en una dieta mediterránea y el ejercicio físico, con el objetivo de perder el 7-10% del peso corporal de manera lenta y progresiva (idealmente en un plazo no inferior a 6 meses) (49). También se ha visto que el consumo de café mejora la fibrosis hepática (también es beneficioso en otras enfermedades hepáticas que conducen a fibrosis), por lo que se puede recomendar un consumo moderado del mismo. Respecto a el tratamiento farmacológico, pese a que a día de hoy existan numerosos ensayos clínicos en marcha, no existe una terapia dirigida a la MASLD. Cabe destacar que las glitazonas han demostrado beneficios en estudios observacionales, no obstante, no se recomiendan fuera del tratamiento de pacientes con diabetes asociada.(17)

### **7.1. Fisiopatogenia de la MASLD**

La fisiopatogenia de la MASLD a día de hoy sigue siendo desconocida, sin embargo, se ha avanzado mucho en este campo y la bibliografía publicada, sostiene que esta patología se podría desarrollar a partir de un desequilibrio del metabolismo energético en el hígado, donde el exceso de energía, (en forma de carbohidratos y grasas) no puede ser oxidada en su totalidad. El resultado es una acumulación de triglicéridos en el hígado, lo que puede explicar la presencia generalizada de MASLD en individuos obesos (47). Todo ello coexiste en un ambiente de aumento de resistencia a la insulina y estrés oxidativo, donde la inflamación implica la liberación de citocinas y la activación de las células inmunitarias y procesos de remodelación citoarquitectónica. (50)

En relación con la obesidad, el aumento del tejido adiposo (especialmente el tejido adiposo visceral) contribuye a un mayor flujo de ácidos grasos hacia el hígado, donde son acumulados en forma de triglicéridos. Al mismo tiempo, se ve una menor oxidación de ácidos grasos mediada por una alteración morfofuncional y una disminución en el número mitocondrias que exacerban el depósito local de grasa. Se debe mencionar que el tejido adiposo no solo actúa como un mero tejido de reserva energética, también cumple con otras funciones como la endocrina, mediante la secreción de mediadores conocidos como adipocinas. Entre estas, destaca el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que es secretado por el tejido adiposo visceral y se ha visto que la reducción de sus niveles ejerce un efecto hipolipemiante mediante la regulación a la baja de PCSK9 (enzima implicada en la eliminación del LDL). Otro mediador secretado es la adiponectina (enzima con efectos antiinflamatorios, antiateroscleróticos, antilipogénicos e hipoglicemiantes) que se encuentra reducida en la obesidad, y que da como resultado el aumento de la lipogénesis hepática y un aumento de la fibrogénesis por su capacidad de inhibir las células hepáticas estrelladas.(51) En conjunto todos estos factores, median en el desarrollo de una respuesta

inflamatoria, la activación de vías apoptóticas, el estrés del retículo endoplásmico, la respuesta disfuncional de proteínas y la activación del inflamasoma que favorecen los cambios histopatológicos a nivel hepático.(52) (53)

En relación con el inflamasoma (complejo citoplasmático multiprotéico que responde a patrones moleculares asociados a daño [DAMP]), recientes estudios muestran su importancia como nexo entre el estrés metabólico y la posterior apoptosis y fibrogénesis hepática. Por tanto, se cree que el inflamasoma puede responder a ácidos grasos saturados y otros patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como productos de la microbiota intestinal llegados por vía portal, y conduce a la expresión de citocinas proinflamatorias, como la interleucina IL-1 $\beta$  y la IL-18, y promueve la apoptosis mediante la activación de caspasa. (52)

La resistencia a la insulina también juega un papel muy importante en la patogénesis de la MASLD. El aumento de la resistencia a la insulina incrementa los niveles de ésta para el mantenimiento de la homeostasis, pero secundariamente se altera el proceso de oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres y la peroxidación lipídica, lo que da como resultado la formación y acumulación de metabolitos lipídicos tóxicos, como las especies reactivas de oxígeno (ROS), que causan estrés oxidativo y lesión hepatocelular. Además, la resistencia de insulina a nivel del tejido adiposo, provoca un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL), de citoquinas inflamatorias y una disminución de los niveles de adiponectina. Los AGL, a su vez, aumentan los niveles celulares de diacilgliceroles, ceramidas y ácidos grasos de cadena larga, que son metabolitos lipídicos implicados en procesos inflamatorios, disfunción mitocondrial, aumento del estrés oxidativo y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, y que son capaces de activar, en las células estrelladas hepáticas, una respuesta fibrogénica que puede promover la progresión a NASH y cirrosis.(53) (51)

Por otro lado, se ha postulado que la MASLD, no solo esta influenciada por factores ambientales. En los últimos años se han identificado genes que pueden guardar relación con el desarrollo de esta enfermedad como *PNPLA3* (o adiponutrina, gen implicado en procesos lipolíticos de triglicéridos y remodelación hepática). Su mutación implica un mayor contenido de grasa hepática, enzimas hepáticas elevadas, fibrosis hepática y cirrosis (54). También destaca *GCKR* (que interviene en el control del metabólico de la glucosa), cuya mutación implica una disminución de la glucólisis y captación de la glucosa hepático. Por último, la mutación de *TM6SF2* se ha asociado con un mayor contenido de triglicéridos hepáticos y un mayor riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con NAFLD(55).

## 7.2. Actualización de la nomenclatura

El término MASLD es un concepto muy reciente (acuñado en junio de 2023) y ha sufrido numerosas modificaciones, especialmente en los últimos años. En 1980 Ludwig et al. fueron los primeros que hablaron por primera vez de una hepatopatía que imitaba clínicamente a la hepatitis alcohólica y que podía progresar a cirrosis en individuos sin un consumo significativo de alcohol, por lo que se acuñó el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (56).

En 2007 Farrell et al. propusieron el término de NAFLD (del inglés enfermedad del hígado graso no alcohólico) que podría diagnosticarse en función de los resultados ecográficos y tras la exclusión de una ingesta significativa de alcohol, drogas y otras causas de enfermedad hepática crónica (57). Históricamente ha sido el término más empleado por la comunidad médica, sin embargo, se trata de un término cuestionado, pues para describir a una enfermedad, se hace alusión a lo que ésta no es, sin relacionarse con su etiología. Es por ello que recientemente se han propuesto nuevas definiciones más operativas, que sí se relacionan con su etiología.

En el año 2020 Eslam et al. propusieron el término ‘enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica’ (MAFLD), que podría diagnosticarse en adultos con esteatosis hepática detectada mediante técnicas de imagen, biomarcadores sanguíneos o histología hepática.(58) La reformulación del término a MAFLD, permitió identificar pacientes con exceso de grasa hepática, es decir, “hígado graso” o “esteatosis”, con una patogénesis de enfermedad distinta e independientemente de la contribución de la ingesta de alcohol y otras causas de daño hepático.(59)

Finalmente, en junio de 2023, se publicó una declaración de consenso Delphi de múltiples sociedades científicas sobre una nueva nomenclatura de la enfermedad del hígado graso, introduciendo el término enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) (60). Las ventajas que aporta la nueva nomenclatura (MASLD) son (a) la introducción de un término general para abarcar otras formas de enfermedades del hígado graso no relacionadas con la resistencia a la insulina (“enfermedad hepática esteatótica” o SLD), (b) la posibilidad de clasificar en subcategorías de SLD y diferenciar el MASLD “puro” de otras formas que tienen una historia natural diferente, como la MASLD con un aumento de ingesta de alcohol (MetALD), la MASLD directamente relacionado con el alcohol (enfermedad hepática asociada al alcohol o ALD), así como SLD con otras

etiologías específicas o SLD criptogénica, y (c) el uso del término “esteatótica” que es percibido como menos estigmatizante. (59)

### **7.3. MASLD y asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal**

Las estimaciones de prevalencia de MASLD en pacientes con EII varían ampliamente entre el 8% y el 88%. Esto podría explicarse por la heterogeneidad de los métodos de diagnóstico empleados en los estudios y las poblaciones de estudio seleccionadas. Sin embargo, estudios recientes indican que la incidencia de MASLD es significativamente mayor en EII (42%) respecto a la población general (32.7%). Respecto a los principales factores de riesgo para el desarrollo de MASLD, destacan la EII (OR 1.99), el sexo masculino (OR 1.56), IMC (OR 1.34), la dislipemia (OR 1.28) y la edad (OR 1.04). Es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas en función del fenotipo de enfermedad o los tratamientos concomitantes. Tampoco se encontraron diferencias en la prevalencia de MASLD entre pacientes con EII activa e inactiva. Finalmente, respecto a los factores de riesgo de MASLD con fibrosis avanzada se encuentran la EII (OR 5.55), la DM2 (3.30) y el IMC (1.14).(61)

## **8. MASLD y riesgo oncológico.**

A menudo, la MASLD permanece asintomática y si no se diagnostica y/o no se trata, puede eventualmente conducir al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinomas hepáticos. (46) Sin embargo, la MASLD no solo incrementa el riesgo de hepatocarcinoma, también actúa como factor de riesgo para el desarrollo de otros tumores extrahepáticos como el cáncer colorrectal, ciertos cánceres hormonossensibles (mama, útero, ovario, endometrio y próstata) y el cáncer de pulmón. Las neoplasias en los pacientes con MASLD representan la principal causa de muerte.(62)

### **8.1. Características clínicas del hepatocarcinoma**

Antes de hablar sobre el cáncer hepático desarrollado en un contexto de MASLD, conviene hacer un breve resumen sobre las características clínicas más importantes del hepatocarcinoma. El CHC constituye el tumor hepático primario maligno más frecuente (90%). A nivel global, se posiciona en el sexto lugar en cuanto a incidencia, y resulta la cuarta causa de muerte por cáncer. En países desarrollados aparece sobre los 60-70 años, principalmente mediado por factores como el enolismo y la hepatitis C, mientras que en países subdesarrollados tiende a aparecer entre los 40-50 años. Los principales factores de

riesgo para el desarrollo de CHC son la cirrosis (cualquier causa que lleve el hígado a una situación de cirrosis), la infección por VHC y VHB, la aflatoxina B1 (toxina producida por *Aspergillus* que altera p53, que puede estar presente en comida almacenada en condiciones inadecuadas), el síndrome metabólico, y la coinfección por VIH entre otros. Cabe destacar que la hepatopatía con mayor potencial carcinogénico es la hemocromatosis (aproximadamente el 45% casos con un RR=20).(17)

Las principales características clínicas son el dolor abdominal, masa en hipocondrio derecho, y la ascitis en estadios avanzados. Para el cribado de dicha enfermedad se puede emplear la ecografía, la cual tiene una sensibilidad de entre 60-90% y especificidad del 90% (la alfa-fetoproteína ha dejado de tener relevancia en el screening). Para la confirmación diagnóstica se suelen emplear técnicas de imagen como la RMN y la TC y el estudio anatomopatológico mediante biopsia. (17)

## **8.2. MASLD y hepatocarcinoma (MASLD-CHC):**

En un contexto de MASLD, la progresión de la enfermedad hacia una situación protumoral, (susceptible del desarrollo de un CHC) se podría explicar mediante la teoría del "doble impacto". Esta teoría sostiene que después del desarrollo de la esteatosis hepática, otros factores como la obesidad, la resistencia a la insulina y las mutaciones genéticas actúan como un "segundo impacto" o "múltiples impactos paralelos" que a nivel molecular, conducen a la hepatocarcinogénesis. La obesidad y la resistencia a la insulina incitan una respuesta inflamatoria con una mayor liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleucina-6 y el factor nuclear- $\kappa$ B y reducen la síntesis de adiponectina. El TNF- $\alpha$  activa las moléculas intracelulares que hacen que los hepatocitos sean resistentes a la insulina y la adiponectina antagoniza su acción. (63)

Por tanto, el aumento de la secreción de TNF $\alpha$  y la reducción de los niveles de adiponectina provocan un aumento de la resistencia a la insulina y una mayor exposición de los hepatocitos a los ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina inhibe la oxidación de los ácidos grasos, lo que lleva a un aumento de los ácidos grasos intracelulares que causan daño oxidativo al ADN al estimular las peroxidasas microsomales. La resistencia insulínica también se asocia con hiperinsulinemia, que induce la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), responsables de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis. (63)

El estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden inducir mutaciones genéticas que predisponen la carcinogénesis al acoplarse con bases del ADN provocando mutaciones. (63) Aunque se ha documentado que varias causas y vías están implicadas en el proceso de hepatocarcinogénesis en la MASLD con cirrosis, el mecanismo exacto por el que se desarrolla el CHC en el hígado no cirrótico aún no se ha desentrañado.(63)

### 8.3. MASLD y cáncer colorrectal (MASLD-CCR)

Muchos estudios independientes realizados en personas de diferente raza, etnia, ubicación geográfica y género indican que existe una importante asociación entre la presencia de MASLD y el desarrollo de pólipos adenomatosos y CCR. La MASLD (evaluada mediante imágenes o biopsia hepática) se relaciona con una incidencia significativamente mayor de adenomas colorrectales (HR 1,42) y cáncer CCR (HR 3,08) siendo la fuerza de asociación mayor cuando la MASLD se define mediante biopsia. En términos de prevalencia, la MASLD se asocia con un mayor riesgo de adenomas colorrectales (OR 1,28 [con MASLD definida mediante elastografía] y OR 1,61[con MASLD definida mediante biopsia hepática]) y CCR (OR 1,56 [con MASLD definida mediante elastografía] y OR 3,04 [con MASLD definida mediante biopsia hepática]).(64)

Por otro lado, si comparamos la prevalencia de adenomas y cánceres colorrectales en función del índice de hígado graso (FLI de sus siglas en inglés fatty liver index), se ve una mayor prevalencia para los individuos con un FLI alto (FLI $\geq$ 30). Los sujetos que presentan FLI $\geq$ 30 tienen adenomas colorrectales el 36.4%, mientras que con un FLI <30 tiene 27.2%. Por otro lado, el grupo con FLI alto se asoció con un mayor riesgo de adenoma colorrectal en comparación con el grupo FLI bajo (OR, 1,26; IC 95 %, 1,06–1,49).(65)

Los pacientes con MASLD tienen altos niveles circulatorios de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y la interleucina-6 (IL-6). Además, los macrófagos y neutrófilos infiltrados secretan citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  y osteopontina, que se asocian con una inflamación elevada en las primeras etapas de MASLD.(46)

No obstante, la MASLD no solo influye en el desarrollo del CCR, también el ambiente proinflamatorio que se crea a nivel hepático, favorece que las células metastásicas del CCR puedan asentarse más fácilmente en el hígado. Ejemplificando este concepto, sustancias proangiogénicas como la IL-8, u otros mediadores como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son secretados por las células inflamatorias presentes en el

hígado con MASLD, favorecen la migración, crecimiento y progresión de las células neoplásicas del colon en el hígado. (46)

## **9. IMID-MASLD VS Classic-MASLD (66)**

De acuerdo con la naturaleza del presente trabajo, que es estudiar la asociación entre EII y riesgo oncológico en un contexto de MASLD, se discutirán los resultados sobre la caracterización clínico-molecular de la MASLD en el contexto de las IMID. Este estudio es original y pertinente al presente trabajo, y actualmente se encuentra en segunda revisión (66).

Dicho estudio consta de dos partes. Una primera aproximación epidemiológica en la que se ha evaluado la prevalencia de MASLD y MASLD con fibrosis avanzada en población con diagnóstico IMID (IMID-MASLD), comparativamente con la prevalencia en población general (classic-MASLD). Para realizar este estudio las dos poblaciones fueron pareadas en cuanto a edad, sexo, IMC y presencia de DM2, en relación 1:2 (casos-contróles). Se incluyeron (ver figura 1) 1566 pacientes con IMID y 3061 controles. El grupo IMID estaba constituido por pacientes con EII (n=882), psoriasis (n=426), hidradenitis (n=69) y espondiloartritis (189). De todos ellos se seleccionaron 1434 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y la elastografía era evaluable. Fueron excluidos aquellos que no tenían patología hepática (n=776) y los que padecían MASLD con consumo elevado de alcohol (N=56). Finalmente se seleccionó a los pacientes que tenían MASLD (n=602) y se les estratificó en función de si era avanzada (n=86) o no (n=521). Por otro parte, de los 3061 controles, fueron incluidos 2948 pacientes (aquellos que cumplían los criterios de inclusión y su elastografía era evaluable). En este grupo también se excluyeron a los que pacientes que no tenían patología hepática (n=1737) y a los que padecían MASLD con consumo elevado de alcohol (n=117). Por último, al igual que en los casos, se seleccionaron a los pacientes con MASLD (n=1094) y se estratificaron en función de si la MASLD era avanzada (n=35) o no (n=1059). (63) En el estudio se observó que la IMID-MASLD se desarrolló predominantemente en pacientes delgados (333/602; 55,3%), y se vió que había una mayor prevalencia de pacientes delgados con IMID-MASLD (46/602; 7,6%) que de pacientes delgados con classic-MASLD (3/1094; 0,3%). En otras palabras, los casos de IMID-MASLD se pueden desarrollar de una forma alternativa a la forma clásica de la enfermedad (relacionadas con alteraciones metabólicas como la obesidad y DM2) (66). Un número reducido de estudios han abordado las tasas de mortalidad y las características clínicas de individuos obesos y delgados con MASLD, encontrando que los individuos delgados con MASLD tienen un riesgo comparable o incluso mayor de enfermedad hepática progresiva, cáncer y mortalidad. (67)

Con el fin de estudiar los mecanismos moleculares diferenciadores entre pacientes con IMID-MASLD vs classic-MASLD, se realizó un estudio de mRNA-seq de 69 pacientes con IMID-MASLD y de 40 pacientes con Classic-MASLD. La forma de seleccionar a los pacientes fue la misma que la descrita en el párrafo anterior (ver figura 1). El análisis comparativo del perfil transcriptómico se realizó mediante un modelo informático ajustado por edad, sexo y grado de fibrosis. Los casos de IMID-MASLD, muestran una expresión al alza de genes directamente involucrados en la proliferación celular, rutas de señalización oncogénica e inflamación. Así pues, en estos pacientes (IMID-MASLD) destacó la sobreexpresión de IGFBP2, LRCOL1 y PLHDA1, mientras que se observó una subexpresión de otros genes como DRD1, PLIN1 y los genes de las metalotioneínas (MT1M, MT1G y MT1F) (ver figura 3). Esto se traduce en una alteración de la actividad peroxisomal, el metabolismo mitocondrial y lipídico, las metalotioneínas y la señalización de dopamina (ver figura 2). Cabe destacar que algunos de los genes regulados al alza en casos IMID-MASLD, están asociados a la biología de ciertos cánceres humanos (GPX2 y URG11 en HCC, PLEKHA4 en melanoma, IGFBP2 en carcinoma de células renales). Respecto a las metalotioneínas también se han visto implicadas como antioncogenes en múltiples cánceres como el CHC. Sin embargo, el antioncogén RASSF6, parece estar regulado al alza, lo que permitiría limitar la citotoxicidad y transformación celular en este contexto. El resultado fisiopatológico neto de todas estas alteraciones moleculares, sería el de una condición protumoral que también promueve el desarrollo de una IMID-MASLD acelerada y agresiva incluso en ausencia de obesidad. Este ambiente en el hígado parece favorecer procesos de transformación tumoral de una forma limitada que no suponga a priori un mayor riesgo oncológico en este órgano.

En segundo lugar, respecto al riesgo de enfermedad hepática progresiva, la DM2 es un factor de riesgo de fibrosis bien establecido en la MASLD clásica, sin embargo, estuvo subrepresentada en pacientes con IMID-MASLD avanzada (13/86; 15,1%) en comparación con pacientes con MASLD clásica avanzada (23/35; 65,7%). Además, uno de cada cuatro pacientes con fibrosis avanzada del grupo IMID no era ni obeso ni diabético, una proporción significativamente mayor en comparación con la MASLD clásica (1/35; 2.9%), lo que sugiere una forma acelerada y agresiva de MASLD en un contexto de IMID. En el estudio se vió que la expresión de SERPINA1 (gen que codifica la  $\alpha$ -1-antitripsina), era mayor en los casos de IMID-MASLD respecto a la classic-MASLD. La regulación positiva de este gen se correlaciona con una mayor actividad inflamatoria y un mayor estadio de fibrosis, que puede guardar relación con la progresión acelerada de IMID-MASLD. Otro hallazgo en relación a la IMID-MASLD, es la alteración de la señalización dopaminérgica mediante la expresión reducida del receptor de dopamina D1 (DRD1), y perilipina1 (PLIN1). Se ha visto que la activación de DRD1, previene la fibrosis en ratones mediante la disminución de actividad de la ruta

YAP/TAZ33 (vía implicada en la regulación de los componentes citoesqueléticos y de la matriz extracelular).

Por otra parte, en el análisis del transcriptoma, se observó una sobreexpresión significativa de IGFBP2 en casos de IMID-MASLD en las primeras etapas de la enfermedad (F0-F1), que podría interpretarse como un proceso fisiopatogénico acelerado con respecto a la classic-MASLD. Además, los casos de IMID-MASLD con un estadio  $F \geq 2$ , mostraban una sobreexpresión del oncogén MYC y de la citocina proinflamatoria CCL19, apoyando la idea de que estos mecanismos moleculares participan en el desarrollo de una forma más agresiva de enfermedad evidenciándose en una mayor prevalencia de fibrosis avanzada.

A día de hoy se desconocen los impulsores de la MASLD en ausencia de sobrepeso/obesidad y DM2. En este sentido, se piensa que factores genéticos, ambientales, endocrinos o inflamatorios pueden modificar la susceptibilidad de la MASLD en ausencia de exceso de grasa corporal. Por tanto, si analizamos los resultados del transcriptoma del estudio, se puede ver una firma molecular característica que podría respaldar el fondo "no metabólico" en la IMID-MASLD. En este sentido, se observa un aumento de la expresión de IGFBP2, que se ha asociado con procesos protumorales y la progresión de ciertos cánceres humanos como el de ovario, mama, próstata, células renales y carcinoma hepatocelular. En base a lo anteriormente mencionado y sabiendo que la que la expresión de IGFBP2 esta inversamente relacionada con la incidencia de la classic-MASLD (IGFBP2 se encuentran disminuido en la DM2 y la obesidad, actuando como un marcador de síndrome metabólico) estos datos se pueden usar para argumentar que la inflamación crónica, activa mecanismos alternos a los de los trastornos metabólicos clásicos en el desarrollo de la enfermedad hepática.

#### **10. Riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal asociado a la presencia de MASLD.**

Dados los hallazgos descritos en el análisis comparativo del transcriptoma hepático en sujetos con IMID-MASLD y classic-MASLD, nuestra hipótesis de trabajo actual es que los sujetos con EII y MASLD (EII-MASLD) pueden presentar un riesgo de eventos oncológicos mayor al de los pacientes con EII sin comorbilidad hepática.

Para ello, hemos analizado una cohorte multicéntrica de pacientes con EII que incluye pacientes de el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza (n= 1532; 50.5% mujeres, edad media 50.7 años; seguimiento medio de la EII de 13.3 años). Los datos sobre prevalencia de cánceres tanto digestivos como extradigestivos se han recopilado de manera retrospectiva mediante la revisión sistemática

de sus historias clínicas. En nuestro estudio, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de cáncer entre sujetos con EII-MASLD y sujetos con solo EII (65 casos de cáncer/644 pacientes EII-MASLD [10.1%] vs 73 cánceres/888 pacientes EII [8.2%];  $p=0.2$ ). Sin embargo, hemos encontrado una prevalencia más alta de la esperada en cuanto al desarrollo de cánceres renales en la población con EII, aunque esta prevalecía no es diferente en función a la presencia o no de MASLD. Mientras que en la población general, el cáncer renal supone el 3.2% de todos los cánceres, en la población con EII, supone el 8.7% de los cánceres (15 casos, ver tabla 1). Estos datos estarían en consonancia con la firma transcripcional encontrada en los pacientes con IMID-MASLD, con una disregulación en varios genes implicados tanto en el desarrollo como en el pronóstico del cáncer renal.

## 11. Discusión

La MASLD representa la manifestación hepática del síndrome metabólico, y se trata de una de las enfermedades metabólicas más prevalentes a nivel mundial, afectando a una de cada cuatro personas aproximadamente. Además, es una enfermedad con una estrecha relación con la EII, puesto que recientes estudios han informado una importante asociación entre ambas independientemente de los factores de riesgo metabólicos clásicos.

Tanto la EII como la MASLD son enfermedades en cuya etiopatogenia juega un papel importante la inflamación crónica y, por tanto, están íntimamente relacionadas con el desarrollo de múltiples neoplasias. La EII es una patología que por su propia naturaleza crea un ambiente inflamatorio a nivel local (en el intestino) pero que también afecta a nivel sistémico, desarrollando una inflamación de bajo grado. Es por ello que el CCR represente el principal riesgo oncológico, no obstante, otros tejidos periféricos no están exentos de riesgos neoplásicos. Por otra parte, respecto a la MASLD, su fisiopatología entraña procesos metabólicos que también conducen a un estado proinflamatorio tanto local como periférico y que se asocian con una mayor incidencia de tumores hepáticos y extrahepáticos.

Los resultados del análisis transcripcional hepático de los pacientes con MASLD y EII del estudio de nuestro grupo que hemos presentado en este trabajo apoyarían la hipótesis de que ambas condiciones presentes de forma concomitante puedan incrementar el riesgo oncológico inherente a cada una de ellas por separado (66). La caracterización clínica, histológica y el análisis comparativo del transcriptoma hepático de los sujetos con EII y MASLD muestra una potencial fisiopatogenia específica de la EII-MASLD, comparativamente con el MASLD que acontece en un contexto metabólico tradicional. Esta hipótesis también

se ve refrendada por el hecho de que el diagnóstico de IMID sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MASLD y MASLD con fibrosis avanzada. Además, hemos podido observar como la prevalencia de DM2, un factor de riesgo crucial en la progresión de MASLD en su forma tradicional, es significativamente más baja entre los sujetos con EII-MASLD, lo que apunta también a una menor participación de los factores de riesgo metabólicos clásicos en la patogenia del IMID-MASLD. Adicionalmente a estos datos clínicos, hemos podido definir una firma transcriptómica donde observamos que existe una expresión diferencial en el IMID-MASLD que implica a genes relacionados con el riesgo de desarrollo y progresión de diversos cánceres.

Todo ello nos hace plantear si este ambiente inflamatorio y protumoral que se ha visto en el contexto de IMID-MASLD, se ve respaldado con un aumento en la incidencia de tumores en sujetos que presentan EII-MASLD en comparación con individuos que solo presentan EII. Si se analizan los datos del estudio transversal multicéntrico casos y controles, sobre la prevalencia de cánceres en individuos con EII-MASLD vs EII, no existe un aumento significativo de prevalencia de cáncer general. Precisamente, el hecho de encontrar una prevalencia similar de cáncer en ambos grupos, es lo que a priori, no concuerda con la transcriptómica hallada. Dicho de otra forma, el grupo EII-MASLD presenta un entorno mucho más favorable para el desarrollo de neoplasias, puesto que se observa una gran cantidad de oncogenes sobreexpresados y de genes supresores tumorales subrepresentados, que deberían crear un entorno que facilite la proliferación de tumores, sin embargo, clínicamente no se ha observado este aumento de prevalencia.

Quizás una de las posibles respuestas sea la variación en la expresión ciertos antioncogenes. Tal y como se muestra en la figura 3, algunos de estos se encuentran sobreexpresados y puede que este, represente uno de los mecanismos de limitación de la progresión tumoral. De entre ellos, destaca el antioncogén *RASSF6*, el cual se encuentra hiperexpresado en los pacientes IMID-MASLD. El *RASSF6* es uno de los miembros de la familia *RAS*, la cual desempeña funciones antineoplásicas y se encuentra infraexpresado en numerosos tipos de cánceres, como el CCR, CHC, carcinoma nasofaríngeo, leucemias, melanoma y carcinoma esofágico entre otros (68) (69). Sin embargo, recientes estudios han informado que su sobreexpresión puede inhibir la proliferación, la invasión y migración de las células del CHC al suprimir el fenotipo EMT (transición epitelial-mesenquimal, hace referencia al cambio de las células epiteliales hacia un estado mesenquimal, donde el citoesqueleto de actina se reorganiza y las células adquieren mayores contactos entre la matriz y la célula, lo que lleva a la disociación de las células circundantes y a una mejora de las capacidades migratorias e invasivas). Además, se ha visto que *RASSF6* inhibe la activación de FAK en el CHC lo que favorece la migración de las células tumorales (proteína que sirve de anclaje y activa al resto

de las proteínas que forman las adhesiones focales). (69) Igualmente, se han encontrado resultados muy similares en relación con el CCR, en donde la sobreexpresión de RASSF6 puede inhibir la proliferación, migración, invasión celular e inducir la apoptosis (70). Por tanto, no resultaría sorprendente el hecho de que la sobreexpresión de RASSF6 pueda ayudar a frenar el proceso carcinogénico en el hígado y otros tejidos periféricos.

También es posible que no hayamos presenciado una mayor prevalencia de cáncer en el grupo con MASLD, porque aún no haya dado tiempo a que esta *noxa*, influya en la manifestación clínica tumoral. En este caso podría ser útil el planteamiento de un estudio de cohortes prospectivo con el fin de solventar este posible sesgo.

En cualquier caso, lo que se ha observado en el estudio es un ambiente "protumoral", porque la transcriptómica así lo manifiesta (con los cambios de actividad previamente mencionados), pero "contenido", porque no ha habido un aumento de la prevalencia de cáncer a nivel global. Este hecho, hace plantearse nuevas preguntas de cara a responder cual es la base fisiopatogénica sobre la que subyace la forma alterna de MASLD y cuáles son los mecanismos moleculares de contención tumoral en este contexto.

No obstante, pese a que la prevalencia a nivel global no haya cambiado, al analizar los datos estratificados, se ve un incremento de prevalencia en los cánceres renales en individuos con EII respecto a la población general. Si bien es cierto que en los pacientes con EII, la prevalencia de cáncer renal no varía significativamente en función de si tienen MASLD o no, representa un hallazgo interesante, pues este conocimiento puede resultar útil para aquellos médicos cuya actividad esté relacionada con la EII, para una mejor comprensión y un mejor manejo de las posibles complicaciones de esta enfermedad. Se debe mencionar que son necesarios más estudios para comprender porque específicamente en el riñón la prevalencia de cáncer esta aumentada y no sigue la tendencia que se ve en el resto de tejidos. Una posible respuesta sería la de entender el cáncer renal como un efecto adverso derivado del tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII, tal y como se menciona en el apartado "*Enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo oncológico mediado por inmunosupresión*" (38) (39). Esto resulta aún más llamativo, porque algunos estudios han visto un importante papel antitumoral de *RASSF6* en el cáncer renal, donde su sobreexpresión reduce la incidencia de ccRCC al promover la apoptosis y la detención del ciclo celular mediante la acumulación de p21 y secundariamente la activación de la vía JNK/SAPK. (p21 participa en el control del ciclo celular, bloqueando la transición de la fase G1 a la fase S y la vía JNK/SAPK desempeña funciones de parada del ciclo celular, reparación del daño genético y entrada en apoptosis) (68). No obstante, en nuestra cohorte, se vió un

aumento de prevalencia de cánceres renales, pase a que el análisis transcriptómico mostró un aumento de actividad de RASSF6.

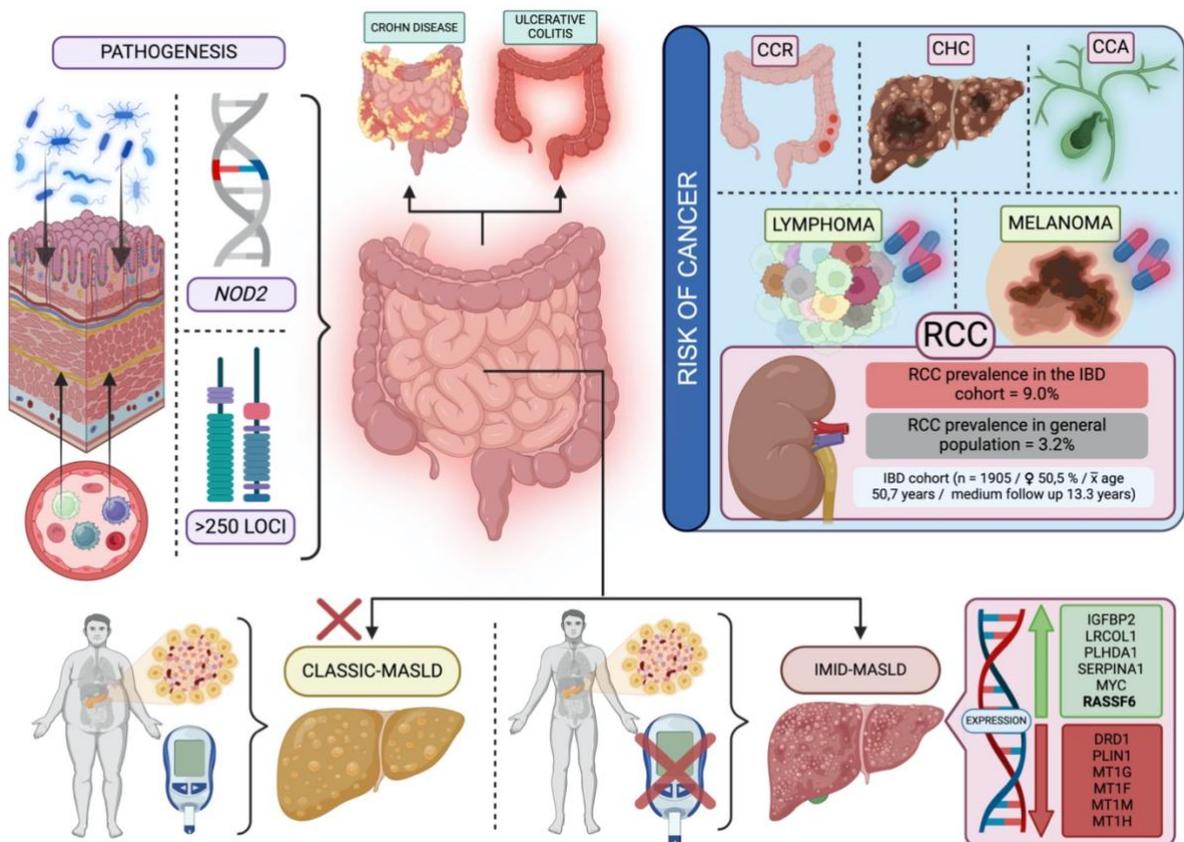
Por último, resulta sorprendente que en el estudio se hayan obtenido unos resultados que distan mucho a los que cabría esperar, pues el hecho de que coexistan ambas enfermedades, con tan importante carga inflamatoria, a priori, debería hacer suponer un efecto sinérgico y facilitador para el desarrollo de nuevas neoplasias. Sin embargo, la presencia o no de MASLD en pacientes con EII, no ha variado la prevalencia de los cánceres que a priori, se relacionan más con la inflamación crónica, como son el CCR o el CHC. Mientras que si se ha visto un aumento de prevalencia de cáncer renal que en principio no guardan una relación tan estrecha con la EII.

## 12. CONCLUSIONES

- La EII representa patologías que clásicamente se han asociado más al mundo industrializado, sin embargo, en las últimas décadas, la brecha con los países subdesarrollados se ha ido reduciendo.
- La EII condiciona una doble inflamación, a nivel local en el tubo digestivo, pero también en los tejidos periféricos ocasionando un estado inflamatorio crónico sistémico.
- En consecuencia, resultado de la inflamación crónica, existe un riesgo incrementado de cáncer (donde destaca el CCR) y de otras patologías extracolónicas, donde a nivel hepático destaca la MASLD.
- La atenuación de la vigilancia inmune secundaria a los tratamientos inmunosupresores en contexto de las IMID, también pueden favorecer el desarrollo de neoplasias específicas.
- La MASLD, que es la manifestación hepática del síndrome metabólico, tiene una prevalencia global, afectando a una de cada cuatro personas aproximadamente en todo el mundo.
- La MASLD también implica un estado proinflamatorio que incrementa el riesgo de hepatocarcinomas, y otros cánceres extrahepáticos.
- Los pacientes con IMID, tienden a desarrollar una forma alterna de MASLD, donde los factores metabólicos clásicos, como la DM2, o la obesidad, están subrepresentados respecto a los pacientes que desarrollan la variante de MASLD clásica.
- El análisis transcriptómico de los pacientes con IMID-MASLD muestra una expresión génica diferencial, con una actividad aumentada de ciertos oncogenes y disminuida de otros anti-oncogenes.
- Las diferencias clínico-moleculares de la IMID-MASLD, con respecto a la classic-MASLD, indican que las primeras se desarrollan en un trasfondo pro-tumoral que puede contribuir a la progresión de la enfermedad hepática con un mayor grado de

fibrosis, pero molecularmente contenida, de forma que no se incremente el riesgo de cáncer de hígado.

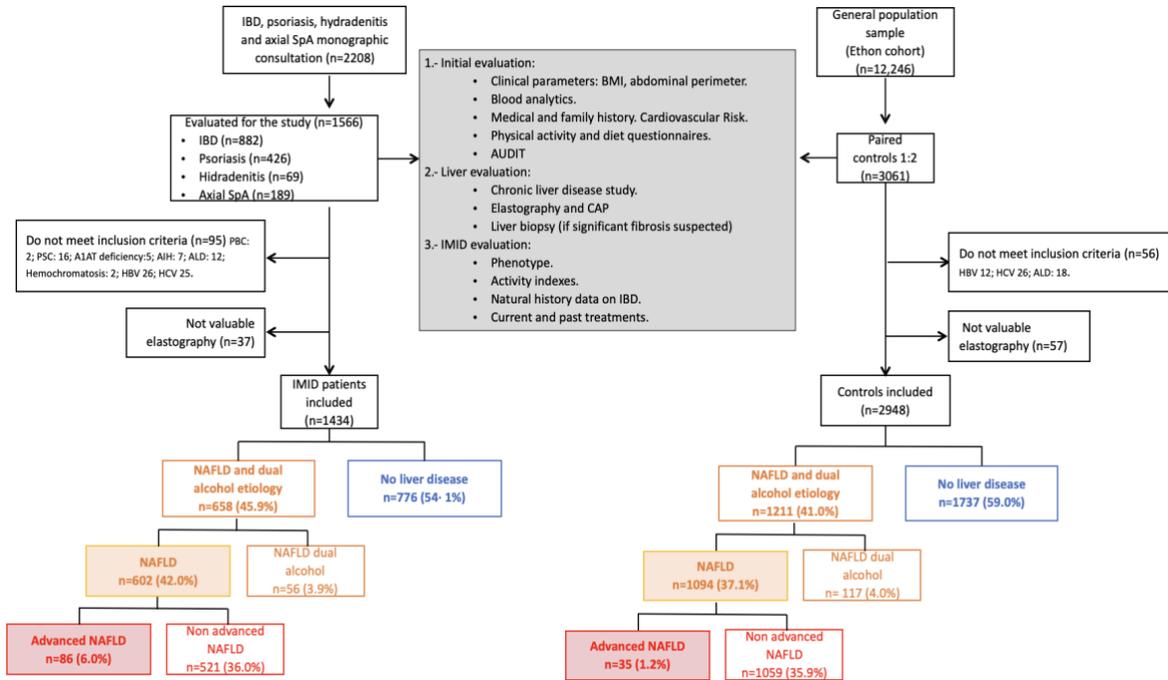
- Se ha detectado un incremento significativo de la prevalencia de cáncer renal en pacientes con EII, sin que la MASLD actúe como un factor de riesgo.
- En los pacientes EII-MASLD, no se ha encontrado un aumento de prevalencia de tumores que clásicamente se relacionen más con estas entidades (CCR, CHC, CCA...) pese a que se encuentren en un contexto proinflamatorio y con múltiples alteraciones genéticas.



**IMAGEN 1:** Los principales elementos patogénicos de la EII, mostrados en la zona superior izquierda de la imagen, interactúan favoreciendo la inflamación a nivel intestinal, lo que puede conducir al desarrollo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En la zona superior derecha, se muestran aquellos cánceres que guardan mayor relación con esta entidad. Tanto la EII como otras IMID, están implicados en el desarrollo de un fenotipo alternativo de MASLD (IMID-MASLD) respecto a la variante clásica (classic-MASLD) que conlleva alteraciones en la expresión de ciertos genes. El estudio de prevalencia de cáncer en población EII-MASLD vs EII no arroja variaciones de prevalencia con la excepción del cáncer renal.

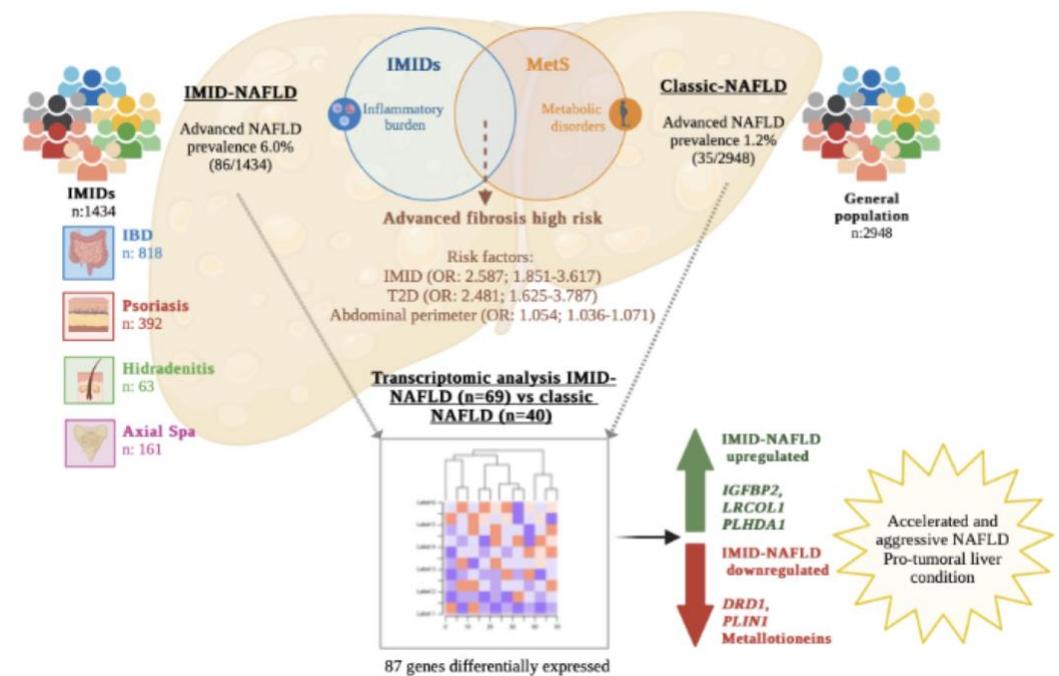
**Fuente:** figura de elaboración propia creada mediante el software BioRender.

### 13. ANEXO



**Figura 1: Características clínicas y de laboratorio de la población de estudio.**

Los datos cuantitativos se presentan como medias y desviaciones estándar. BMI: índice de masa corporal; T2D: diabetes tipo 2; LSM: medición de la rigidez hepática; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; ALT: alanina aminotransferasa; TFG: tasa de filtrado glomerular; #Consumo excesivo de alcohol: >20 g/día en mujeres y >30 g/día en hombres.



**Figura 2: Prevalencia de MASLD avanzada y factores de riesgo metabólicos asociados con el subtipo de IMID.**

Los datos se representan como frecuencias absolutas y porcentajes entre paréntesis para datos cualitativos y medias y desviaciones estándar para datos continuos. IBD: enfermedad inflamatoria intestinal; Axial Spa: espondiloartritis axial; HS: hidradenitis supurativa; T2D: diabetes tipo 2

IMID- vs. classic-NAFLD significant transcriptome

B. IMID- vs. classic-NAFLD: Differential gene expression

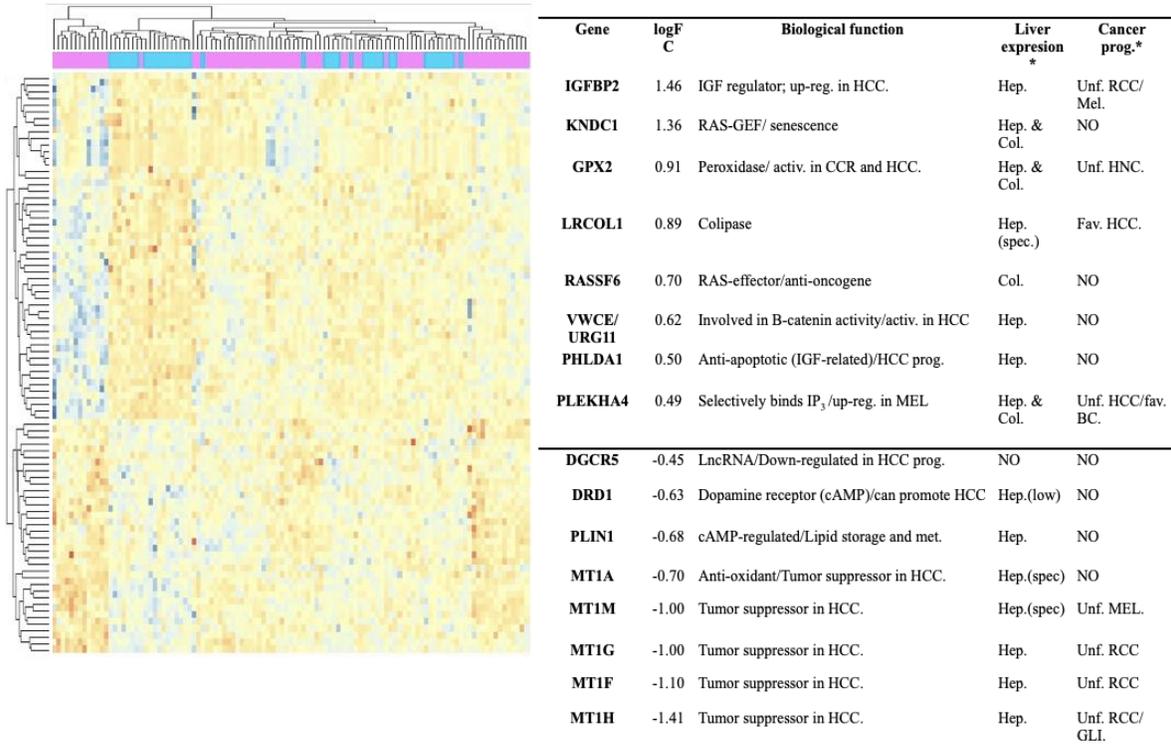


Figura 3: Expresión genética diferencial en IMID-MASLD y classic-MASLD.

Paciente	Edad	Sexo	EII	Edad al dx de EII	Tabaco	Consumo de alcohol	Síndrome metabólico	Edad al dx de cáncer	TNM	Tipo de cáncer	Tto previo al cancer	Cambio de tto (EII) tras dx cáncer	¿Cambio de tto de EII con el dx de cáncer?	Actividad EII	Muerte
1	64	H	EC	53	No	Si	No	56	pT3aNOM0	Cromófono	5-ASA Corticoides	5-ASA	No	Moderada	No
2	76	M	EC	59	No	No	No	59	T1bNOM0	RCC	No	No	No	No activa	No
3	78	H	CU	61	No	No	Si	68	pT1b	RCC	5-ASA	5-ASA	No	No activa	No
4	68	H	CU	63	Previo	No	No	62	T2NOM1	RCC	No	No	No	Moderada	Yes
5	55	H	CU	62	Previo	Si	Si	58	pT2aG2	RCC	No	No	No	Moderada	No
6	71	H	CU	53	Previo	Previo	No	68	pT1aNx	RCC	5-ASA Corticoides	5-ASA	No	No activa	No
7	48	H	EC	34	No	No	Si	38	pT1NOM0	RCC	5-ASA AZA Corticoides	AZA	Eliminar AZA	No activa	No
8	72	H	EC	56	Si	No	Si	64	pT1NOM0	pRCC	AZA Anti-TNF (combo) Corticoides	AZA	Eliminar AZA	No activa	No
9	67	H	CU	46	Previo	No	Si	56	T1aNOM0	Oncocitoma	5-ASA AZA antiTNF Corticoides	5-ASA Anti-TNF	Eliminar anti-TNF	Leve	No
10	65	M	CU	37	Previo	No	No	65	pT3aNx	RCC	5-ASA AZA Corticoides	5-ASA	No	No activa	No
11	69	M	EC	59	No	No	Si	59	T1aNOM0	pRCC	No	No	No	No activa	No
12	55	H	EC	55	Si	No	No	55	T1aNOM0	RCC	No	No	No	Moderada	No
13	78	H	CU	54	No	No	Si	58	pT1NOM0	Carcinoma del ducto colector	5-ASA	5-ASA	No	No activa	No
14	69	H	CU	23	Previo	Si	Si	63	pT1NOM0	RCC	5-ASA	5-ASA	No	No activa	No
15	79	M	EC	78	Si	No	Si	79	pT1aNOM0	Cromófono	5-ASA Corticoides	5-ASA	No	No activa	No

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de cáncer renal de la cohorte multicéntrica de pacientes con EII (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza).**

Abreviaciones (H= hombre; M= Mujer; EC= Enfermedad de Crohn; CU= Colitis ulcerosa; EII= Enfermedad inflamatoria intestinal; dx= diagnóstico; tto= tratamiento; RCC= Carcinoma de células renales; pRCC= carcinoma papilar de células renales)

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 94, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2019. p. 155–65.
2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238.
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 24;35(3):380–9.
4. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019 Jul;30(4):257–61.
5. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2013 Mar;11(2):59–67.
6. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießner K, Dignaß A. Colitis ulcerosa - Diagnostische und therapeutische Algorithmen. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Aug 17;117(33–34):564–73.
7. M'koma AE. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. Vol. 58, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2022.
8. Venkateswaran N, Weismiller S, Clarke K. Indeterminate colitis – update on treatment options. Vol. 14, *Journal of Inflammation Research*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 6383–95.
9. Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2017 Jan;16(1):30–6.
10. Deyanira La Rosa Hernández, Niurka Sánchez Castañeda, Héctor Vega Sánchez. An Updated Approach to the Pathogeny of Inflammatory Intestinal Disease. 2020 Sep;1.
11. Cuatrimestral La Sociedad Cubana De Gastroenterología P DE, Ciencias Médicas E, La Rosa Hernández D. Archivos Cubanos de Gastroenterología. 2020;1(3):e54 Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal An Updated Approach to the Pathogeny of Inflammatory Intestinal Disease [Internet]. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435NiurkaSánchezCastañeda2https://orcid.org/0000-0003-3078-4021HéctorVegaSánchez2https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
13. Castoldi A, Favero de Aguiar C, Moraes-Vieira P, Olsen Saraiva Câmara N. They Must Hold Tight: Junction Proteins, Microbiota And Immunity In Intestinal Mucosa. *Curr Protein Pept Sci*. 2015 Aug 10;16(7):655–71.
14. Lee SH, Kwon J eun, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26.
15. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019 Jul 1;30(4):262–72.

16. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Vol. 15, *Biology Direct*. BioMed Central Ltd; 2020.
17. Eukene Rojo Aldama CFASPRALS. Manual de digestivo y cirugía general (17<sup>o</sup> edición). Eduardo Franco Díez, Aida Suárez Barrientos, Mikel Maeztu Rada, Pilar Pérez García, Jaime Campos Pavón, editors. 2023. 54–59 p.
18. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
19. Nebbia M, Yassin NA, Spinelli A. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Sep 30;33(05):305–17.
20. Manninen P, Karvonen AL, Laukkarinen J, Aitola P, Huhtala H, Collin P. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Apr 3;50(4):423–8.
21. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 4794–801.
22. Vicent Hernández Ramírez. Relación entre el cáncer colorrectal y la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista oficial del grupo EIGA*. 2012;7:23–9.
23. Delaunoit T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus E V. Colorectal Cancer Prognosis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Mar;4(3):335–42.
24. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. Vol. 23, *Techniques in Coloproctology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 3–13.
25. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):715–730.e3.
26. Vaqué JP, Martínez N, Varela I, Fernández F, Mayorga M, Derdak S, et al. Colorectal adenomas contain multiple somatic mutations that do not coincide with synchronous adenocarcinoma specimens. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3).
27. Idrissi Janati A, Karp I, Sabri H, Emami E. Is a fusobacterium nucleatum infection in the colon a risk factor for colorectal cancer?: A systematic review and meta-analysis protocol. Vol. 8, *Systematic Reviews*. BioMed Central Ltd.; 2019.
28. Allen-Vercoe E, Jobin C. Fusobacterium and enterobacteriaceae: Important players for CRC? Vol. 162, *Immunology Letters*. Elsevier; 2014. p. 54–61.
29. Yu J, Refsum E, Helsingen LM, Folseraas T, Ploner A, Wieszczy P, et al. Risk of hepatopancreato-biliary cancer is increased by primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2022 Mar 2;10(2):212–24.
30. Kouam C, Warling O, Van Kemseke C, Loly JP, Louis E, Delwaide J. [Increased neoplastic risks in ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis]. *Rev Med Liege*. 2020 Nov;75(11):724–30.
31. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 9;372(15):1441–52.

32. Axelrad JE, Hashash JG, Itzkowitz SH. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Malignancy: Commentary. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 May;
33. Gao H, Zheng S, Yuan X, Xie J, Xu L. Causal association between inflammatory bowel disease and 32 site-specific extracolonic cancers: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2023 Oct 10;21(1):389.
34. Gong C, Xu R, Zou P, Zhang Y, Wang X. Inflammatory bowel disease and risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2022 Jan 1;31(1):54–63.
35. Münz C, Moormann A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin Cancer Biol*. 2008 Dec;18(6):381–7.
36. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012 Apr;61(4):476–83.
37. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2406–13.
38. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Epidemiol*. 2013 Jun 1;177(11):1296–305.
39. Bourrier A, Carrat F, Colombel J -F., Bouvier A -M., Abitbol V, Marteau P, et al. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan 9;43(2):252–61.
40. Chang A, ELH, EJI, FKM, FMP, HA, . . . RS. Robbins patología humana (10. edición.). Vol. 10. 2018. 587–592 p.
41. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74–84.
42. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet*. 2009 Mar;373(9669):1119–32.
43. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2019 Sep 5;16(9):539–52.
44. Mendhiratta N, Muraki P, Sisk AE, Shuch B. Papillary renal cell carcinoma: Review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021 Jun;39(6):327–37.
45. Garje R, Elhag D, Yasin HA, Acharya L, Vaena D, Dahmouh L. Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr;160:103287.
46. Chakraborty D, Wang J. Nonalcoholic fatty liver disease and colorectal cancer: Correlation and missing links. Vol. 262, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2020.
47. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 184, *Cell*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2537–64.
48. Yaritzta Yelania Quimís-Cantos. Nutrition in non-alcoholic fatty liver. *Polo de conocimiento (Edición núm 46)*. 2020 Jun 30;5(6):419–38.
49. Asdrúbal Aguilera-Méndez. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017 Jun 7;

50. Navarro P, Gutiérrez-Ramírez L, Tejera-Muñoz A, Arias Á, Lucendo AJ. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Vol. 15, *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
51. Manuel Antonio Ruiz Quintero, Jaime Navarro Pérez. Etiopatogenia/fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD). *Diabetes práctica* . 2023;1–40.
52. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018 Jul 2;24(7):908–22.
53. Assunção SNF de, Sorte NCB, Alves CD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathophysiology in obese children and adolescents: update. *Nutr Hosp*. 2017 Jun 5;34(3):727.
54. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec 25;40(12):1461–5.
55. Amoretti M, Amsler C, Bonomi G, Bouchta A, Bowe P, Carraro C, et al. Production and detection of cold antihydrogen atoms. *Nature*. 2002 Oct 3;419(6906):456–9.
56. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434–8.
57. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia–Pacific region: Executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun 11;22(6):775–7.
58. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197–213.
59. Valenti L, Aghemo A, Forner A, Petta S, Romeo S, Nahon P. Measuring the impact of the updated Steatotic liver disease nomenclature and definition. *Liver International*. 2023 Nov 17;43(11):2340–2.
60. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec;78(6):1966–86.
61. Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Feb;21(2):406-414.e7.
62. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1229–36.
63. Dhamija E, Paul S, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. Vol. 149, *Indian Journal of Medical Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 9–17.
64. Mantovani A, Dauriz M, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic

- adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018 Oct;87:1–12.
65. Ze EY, Kim BJ, Jun DH, Kim JG, Kang H, Lee DY. The Fatty Liver Index: A Simple and Accurate Predictor of Colorectal Adenoma in an Average-Risk Population. *Dis Colon Rectum*. 2018 Jan;61(1):36–42.
  66. María Teresa Arias-Loste, Javier Crespo, Jose Pedro Vaque, Marta Gut, Anna Esteve Codina, Marcos Antonio González-López, et al. Clinical and molecular characterization of nonalcoholic fatty liver disease in the setting of immune-mediated inflammatory diseases .
  67. Ahmed OT, Gidener T, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM, Allen AM. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Normal Body Mass Index: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;20(6):1374-1381.e6.
  68. Liang YY, Zheng LS, Wu YZ, Peng LX, Cao Y, Cao X, et al. RASSF6 promotes p21(Cip1/Waf1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis through activation of the JNK/SAPK pathway in clear cell renal cell carcinoma. *Cell Cycle*. 2014;13(9):1440–9.
  69. Zhu N, Si M, Yang N, Jing Y, Fu Y, Zhao X, et al. Overexpression of RAS-Association Domain Family 6 (RASSF6) Inhibits Proliferation and Tumorigenesis in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncol Res*. 2017 Jul 5;25(6):1001–8.
  70. Chen E, Yang F, He H, Lei L, Liu R, Du L, et al. Decreased level of RASSF6 in sporadic colorectal cancer and its anti-tumor effects both in vitro and in vivo. *Oncotarget*. 2016 Apr 12;7(15):19813–23.



## **15. Agradecimientos**

*A mis padres, José y Covadonga, porque han hecho lo imposible para que pueda llegar al final de este camino.*

*A mis abuelos, por cuidarme y quererme como ellos lo han hecho y por enseñarme cosas que no se pueden aprender leyendo libros.*

*Al resto de mi familia, por velar por mi incondicionalmente.*

*A mis tutores, M. Teresa Arias-Loste y J. Pedro Vaqué, porque me han sabido guiar en este viaje y me han ayudado a empezar a comprender, lo que es trabajar en la frontera del conocimiento.*

*A todos los amigos que me han acompañado en esta experiencia y han logrado que 6 años se me hagan cortos.*

*A Marina, por estar estos años siempre a mi lado.*

*A la duda y la curiosidad, porque fueron ellas las que despertaron mi deseo de estudiar medicina.*

*Y a esta ciudad, Santander, por permitir descubrirte, y también, por ayudarme a conocerme más a mí mismo.*