

11215

6
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**" FRECUENCIA DE MARCADORES SEROLOGICOS
EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO
BIOQUIMICO E HISTOLOGICO DE CIRROSIS
BILIAR PRIMARIA. "**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
G A S T R O E N T E R O L O G I A
P R E S E N T A :
DR. LEONCIO GUERRERO PEREZ**

ASESOR DE TESIS: DR. CARLOS MONDRAGON FLORES



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

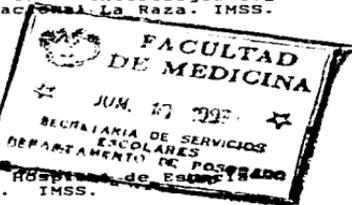
"FRECUENCIA DE MARCADORES SEROLOGICOS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO, BIOQUIMICO E HISTOLOGICO DE CIRROSIS BILIAR PRIMARIA".


Asesor de tesis:

Dr. Carlos Mondragón Flores.
Gastroenterólogo y responsable de la Clínica de Hígado del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.


Dr. Alfonso Perches Vega
Profesor Titular del Curso de Postgrado de Gastroenterología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.


Dr. Francisco López Fuentes
Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.




Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. IMSS.



CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA

México, D.F.


hoy 17 de junio de 1997

FEbrero 1997.
DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

LA GRANDEZA DE UN IDEAL
NO ES ALCANZARLO, SINO Luchar
POR EL. ALCANZARLO ES SOLO UNA
RECOMPENSA.

Juan José Medina.

LA INTEGRIDAD DEL HOMBRE
SE MIDE POR SU CONDUCTA, NO
POR SUS PROFESIONES.

Junius.

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme llegar hasta èste momento de mi existencia y por darme la oportunidad de contar con mi familia y estar unido a ella.

A mi madre, Georgina, por darme su amor desde el momento en que me viò nacer y por su gran apoyo cuando màs lo necesito.

A mi padre, Ernesto, por su cariño y compaõia, por enseñarme a valorar la responsabilidad como pilar para llegar a nuestras metas.

A Mildred, mi esposa, por su amor, paciencia, compañerismo y sobre todo, por su comprensiòn en mis momentos màs difciles. La amo.

A Alejandra, mi hija, por la simple palabra de llamarme Papà, a pesar de todo lo que ha padecido en èsta batalla que ha sido - mi carrera y mi especialidad. La extraño.

A mi pequeña Alexis, porque la esperanza se convirtiò en - realidad, por su sonrisa franca al verme llegar. La quiero.

A Vicky, mi hermana, por la mano amiga en los momentos difciles y por sembrar en mi la semilla de la fè para lograr la felicidad.

A Ernesto, mi hermano, por demostrarme su cariño con hechos mas que con palabras.

A Gilberto, mi hermano, porque de todos se aprende y de èl mucho mäs, por seguir y seguir y creer para crecer en la vida.

A Claudia, Choco y Javier, a Georgina, Gilberto, Claudia María, Jesús Ernesto, Ana Carolina, Ernesto y María Andrea, con todo mi cariño.

A Rubèn y Rosario, mis amigos mäs que mis parientes, por su hospitalidad a mi llegada a èsta ciudad y por los momentos agradables que pasamos juntos.

A mis tíos, tías, primos, primas, familiares y amigos por el simple hecho de saber que cuento con ellos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlos Mondragòn Flores, por su valiosa asesoría, ya que él hizo posible la realización de esta tesis y la comprensión de lo que es el profesionalismo.

Al Dr. Alfonso Perches Vega, por sus enseñanzas y por sembrar en mí la semilla de estudiar y estudiar Gastroenterología.

Al Dr. Francisco Lòpez Fuerte, mi jefe, por sus consejos y ayuda desinteresada cuando la necesitè.

A todos los mèdicos del servicio de Gastroenterología, ya que con su asesoría logré entender un poco del vasto campo de la Gastroenterología. Gracias Amigos.

A mis compañeros Ulida, Claudia, Oscar y Carlos en quienes encontrè apoyo, ayuda y sobre todo, compañerismo. Los voy a extrañar.

En especial al Dr. Enrique Paredes Cruz, porque me iniciò en el campo de la Endoscopia, por todos sus consejos y sobre todo por su amistad. Gracias por creer en mí.

Al señor Javier, a la señora Alexis, a Aidè, Lizet, Yuri, Jesús Javier, a doña Aurea, Irma, Alfredo y los niños, por su aceptación desde el momento en que lleguè a formar parte de su familia. Gracias.

INDICE

	Página
Resumen -----	1
Summary -----	2
Introducción -----	3
Objetivos -----	7
Material y Métodos -----	8
Resultados -----	10
Tablas y Gráficas -----	12
Discusión -----	23
Conclusiones -----	26
Bibliografía -----	27

RESUMEN

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestática crónica que se piensa esta mediada inmunológicamente. Se ha descrito un subgrupo de pacientes con CBP y anticuerpos antimitocondriales (AAM) negativos pero con positividad a anticuerpos antinucleares (AAN), a lo que se ha denominado colangitis autoinmune.

En este trabajo determinamos la frecuencia de los marcadores serológicos en 18 pacientes con CBP, realizando una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con este diagnóstico.

Se consultó acerca de bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, inmunoglobulinas y anticuerpos.

Nuestros resultados no mostraron diferencias en relación a pruebas de función hepática e inmunoglobulinas para lo esperado por el diagnóstico de CBP.

De los 18 pacientes 38.9% presentaron positividad para los AAM y -- 72% para los AAN con un 22% para ambos anticuerpos.

Corroboramos la existencia de un subgrupo de pacientes con CBP y AAM negativos y AAN positivos que en nuestro estudio estos últimos se -- presentaron en mayor porcentaje en relación a lo reportado en la literatura médica y confirmamos las observaciones de otros grupos con respecto a las variaciones inmunológicas en CBP.

SUMMARY

Primary Biliary Cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic liver disease that is thought to be caused by an autoimmune response. It has been described some patients with PBC and antimitochondrial antibody (AMA)-test negative but antinuclear antibody (ANA) test positive; this is -- called autoimmune cholangitis.

We determine the serological testing rates in 18 patients with PBC by an extensive review of clinical records from patients with this diagnosis.

We review about serum bilirubin, aminotransferases, alkaline phosphatase, immunoglobulins and antibodies.

Our results has no differences between hepatic function test and serum immunoglobulins that could be expected in PBC.

Of the 18 patients only 38.9% was AMA test positives, 72% was ANA test-positives and only 22% was both AMA and ANA test positives.

We confirm exist some patients with PBC and AMA negatives with ANA positives test. In our trial we bigger percent of the last group that international medical reviews, and the same PBC immunological test rates observed by the international authors.

INTRODUCCION

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestática -- crónica y progresiva que se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares interlobulares seguida de alteraciones en el -- transporte de la bilis, progresando hacia la fibrosis y cirrosis -- hepática. (1)

Se piensa que la CBP está mediada inmunológicamente y con predispo -- ción genética. En los europeos del norte las asociaciones mejor es -- tablecidas son HLA-DR8 y el alelo complementario C4B2. Estas aso -- ciaciones pueden deberse a una susceptibilidad local simple o a un haplotipo que reúne a HLA-DR8 y C4B2, o de manera independiente a -- cada uno de los mencionados para conferir la susceptibilidad a la -- enfermedad. La causa de la respuesta inmune se desconoce, pero las anormalidades de la inmunidad celular y humoral han sido descritas incluyendo la expresión aberrante del MHC clase II HLAs con activa -- ción del sistema de complemento. Estudios en familias y en gemelos han demostrado un componente genético para la CBP. (2)

La CBP es considera como una enfermedad multisistémica autoinmune -- que afecta principalmente al hígado. Se ha sugerido que tanto en -- la patogénesis como en la progresión de la enfermedad estan impli -- cadas varias alteraciones en los mecanismos de inmunorregulación. -- Este hecho se basa en la asociación de CBP con enfermedades que -- tienen trastornos de autoinmunidad como son: esclerosis sistémica -- progresiva; fenómeno de Raynaud; Sx de Sjogren; tiroiditis y ácido -- sis tubular renal. (3)

Antes de la identificación de la mayoría de los antígenos mitocon -- driales en la CBP como componentes de la familia de la enzima 2- -- oxo-acido deshidrogenasa, los autoantígenos mitocondriales eran --

considerados como extramadamente heterogeneos y fueron divididos en subgrupos llamados M1-M9. (4)

El síndrome de "exposición" (traslape) es una enfermedad crónica - poco común que afecta el hígado, incluyendo a pacientes que tienen características de CBP y hepatitis crónica autoinmune. frecuentemente estos pacientes tienen elevaciones significativas de aminotransferasas sericas, de fosfatasa alcalina, títulos altos de anticuerpos antimitocondriales (AAM) y lesiones histologicas asociadas tanto de hepatitis crónica autoinmune como de CBP. (4)

Se ha reportado que los pacientes que presentan el síndrome de traslape con anticuerpos M4 tienen un mal pronóstico comparados con -- aquellos que presentan positividad para los anticuerpos M9 y que -- tienen un mejor pronóstico. (4)

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad crónica colestática -- caracterizada por la presencia de anticuerpos, demostrables por -- inmunofluorescencia en más del 90% de los pacientes. (5)

La mayoría de los autoantígenos asociados a CBP han sido identificados como parte del complejo mitocondrial de la familia de enzimas de la 2-oxo-acid dehidrogenasa de la membrana interna mitocondrial. (5)

El anticuerpo sérico contra el componente M2 de la membrana interna mitocondrial (anti-M2) es específico para cirrosis biliar primaria. (6)

Ben-Ari y colaboradores describen a 4 pacientes con características de CBP y hepatitis crónica autoinmune que presentaban colestásis -- intrahepática, con biopsia sugerente de CBP pero con anticuerpos -- antimitocondriales negativos (AAM), anticuerpos antinucleares -- (AAN) y anticuerpos actina positivos. (6)

La principal característica serológica de la CBP es la presencia -- de anticuerpos antimitocondriales (AAM), encontrándose en el 90 al 95% de los pacientes con CBP. (7)

El mecanismo de como los anticuerpos en el sùero de los pacientes-- con CBP se generan contra antígenos intracelulares mitocondriales y el porque tejido blanco esta limitado a los ductos biliares del hígado permanece sin conocerse. además el papel de estos anticuerpos-- en la patogenèsis de la enfermedad y la especificidad de los mismos esta por aclararse. (8)

La interpretación de los reportes anteriores con síndrome de traslape entre hepatitis crónica autoinmune y CBP se hace difícil por la inclusión de pacientes con AAM positivos. (6)

La CBP es una enfermedad principalmente de las mujeres de mediana edad, los niveles sèricos de IgM generalmente estàn aumentados, y -- en los pacientes reportados por Ben-Ari y colaboradores el nivel de IgM no estaba incrementado, pero sí encontraron AAM negativos. (6)

En 1987, Brunner y colaboradores describieron 3 mujeres con cuadro clínico, bioquímico e histològico de CBP sin AAM positivos pero con anticuerpos antinucleares positivos (AAN) y a èsta condición le llamaron "INMUNOCOLANGITIS". (9)

Mas aún, se ha descrito la posibilidad de que exista un subgrupo de pacientes con cuadro clínico, bioquímico e histològico de CBP -- pero con AAM negativos, de este subgrupo se ha informado una mayor frecuencia de AAN positivos. (3)

Olivera y colaboradores presentan 25 casos de pacientes con cuadro clínico, bioquímico e Histològico de CBP con AAM negativos y en los que 14 pacientes presentaban positividad para los AAN y que podrian corresponder a colangitis autoinmune. (3)

Taylor y colaboradores denominan a 9 pacientes como portadores de colangitis primaria autoinmune ya que tenían AAM negativos incluso la fracción M2 y anticuerpos antinucleares positivos. (10)

Michieletti y colaboradores en 1994 reportaron 20 pacientes con CBP de los cuales solo tres tenían positivo la fracción M2 de los AAM-- y el resto tenían títulos altos de AAN, así como títulos bajos de - IgM. (11)

Lacerda y colaboradores en un estudio retrospectivo de 597 pacientes con CBP encontraron que 36 ellos tenían AAM negativos y de estos 36 el 96% presentaban positividad para AAN lo que los incluiría en el grupo de colangitis autoinmune. (12)

La presencia de AAM es el mayor criterio para el Dx de CBP, sin -- embargo no está claro que estos anticuerpos estén involucrados en la patogénesis de la enfermedad, Tsenuyema y colaboradores mencionan una expresión anormal del E2 como responsable de la negatividad de los AAM en la CBP. (13)

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de los marcadores serológicos en pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar la frecuencia de anticuerpos antimitocondriales positivos en pacientes con cirrosis biliar primaria
- 2.- Determinar la frecuencia de anticuerpos antimitocondriales negativos en pacientes con cirrosis biliar primaria.
- 3.- Determinar la frecuencia de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes con cuadro clínico, bioquímico e histológico de cirrosis biliar primaria.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, con pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que están en control por la Clínica de Hígado del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza y que tienen diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Cirrosis Biliar Primaria, teniendo como criterios de inclusión la confirmación clínica, bioquímica e histológica de la enfermedad y el reporte de marcadores serológicos para la misma. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con diagnóstico dudoso de Cirrosis Biliar Primaria [CBP] y los que no contaban con reporte completo de marcadores serológicos.

Se incluyeron en el estudio un total de 18 pacientes, a los cuales se les analizó al momento del diagnóstico: marcadores serológicos tales como anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos antinucleares, IgG, IgM, IgA, C3, C4, así como bilirrubinas [directa, indirecta y total], fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, aminotransferasas y tiempo de protrombina. Se buscó además la presencia de ascitis, encefalopatía, ictericia, prurito, astenia y adinamia. Se revisó el estadio histológico en que se encontraban todos los pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo al reporte de las biopsias en cuña.

En relación a los valores de los anticuerpos, se utilizó lo reportado por el laboratorio de Inmunología, en donde se

utiliza la técnica de Inmunofluorescencia para la determinación de los mismos, con diluciones mayores de 1:40 para considerarlos positivos.

RESULTADOS

De los 18 pacientes, 17 fueron femeninos [94%] y 1 fuè masculino [6%]. La edad promedio de los pacientes fuè de 44.6 \pm 8.37, con un rango de 28 a 62 años. El tiempo de evolución de la enfermedad tuvo un promedio de 4.2 años \pm 1.51, con rango de 1 a 7 años. Ver tabla 1.

Todos los pacientes se encontraban sintomáticos, predominan do el prurito y la astenia-adinamia, presentes en el 100% de los pacientes. 13 de los pacientes presentaron ictericia [72.2%]; 5 de los pacientes presentaron ascitis [27.8%]; 3 pacientes con encefalopatía [16.7%] y solo 2 de ellos con hemorragia de tubo - digestivo [11.1%]. Ver tabla 2.

En relación a las pruebas de función hepática se encontró - lo siguiente: aspartatoaminotransferasa con una media de 151.67 \pm 76.6 [rango de 46 a 309 UI]; alaninaminotransferasa con una media de 137.72 \pm 99.5 [rango de 14 a 392 UI]. La fosfatasa alcalina de con un promedio de 723.67 \pm 524.29 [rango de 25 a 2000UI]. El colesterol se reportò con una media de 391.72 \pm 156.78 mg/dl, con un rango de 169 a 770 mg/dl. La albùmina presentò un promedio de 3.7 \pm 0.5 g/dl [rango de 3.0 a 4.8 g/dl]. En relación a - la bilirrubina directa, se encontró una media de 2.94 \pm 3.36 mg/dl [rango de 0.3 a 14 mg/dl]; la bilirrubina indirecta tuvo un promedio de 1.21 \pm 1.22 mg/dl [rango de 0.1 a 4.5]; la bilirrubina total con una media de 4.15 \pm 4.46 [rango de 0.6 a 18.5 mg/dl]. El tiempo de protrombina presentò una media de 90.8% \pm 13.26, con un rango de 60 a 100%. Ver tabla 3.

Con los datos anteriores se determinó el grado de insuficiencia hepática, de acuerdo a la clasificación de Child, encontrándose a 10 pacientes en Child A [55.5%]; 5 pacientes en Child B [27.8%] y 3 pacientes en Child C [16.7%]. Ver tabla 4.

El estado histológico de las biopsias hepáticas en cuña de los 18 pacientes incluidos fué el siguiente: 5 pacientes en estadio I [27.8%]; 8 pacientes en estadio II [44.4%]; 4 pacientes en estadio III [22.2%] y solo 1 paciente en estadio IV [5.5%]. Ver tabla 5.

La determinación de las inmunoglobulinas reportó: IgG con una media de 2331.5 ± 812.6 mg/dl [rango de 681 a 3950 mg/dl]; la IgA con promedio de 596.5 ± 187.7 mg/dl [rango de 275 a 930 mg/dl]; IgM con media de 768.38 ± 435.42 mg/dl [rango de 217 a 1828 mg/dl]. En relación a C3 la media fué de 112.6 ± 54.85 mg/dl, con un rango de 37 a 256 mg/dl y C4 con una media de 32.72 ± 29.76 , con rango de 6 a 143 mg/dl. Ver tabla 6.

Los anticuerpos e los 18 pacientes se presentaron de la siguiente manera: los AAM estuvieron positivos en 7 pacientes [38.9%] con diluciones que iban desde 1:64 a 1:1284. Los AAN fueron positivos en el 72.2%, con diluciones desde 1:64 a 1:1024. 4 de los pacientes tuvieron positividad tanto para AAM como para AAN [22.2%]. Ver tablas 7 y 8 y gráfica 1, 2, 3.

Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

CASO	EDAD (años)	SEXO	TIEMPO DE EVOLUCION (años)
1	49	F	6
2	47	F	5
3	62	F	5
4	38	F	6
5	35	F	4
6	40	F	3
7	46	F	4
8	42	F	4
9	42	F	3
10	54	F	5
11	44	F	3
12	43	F	6
13	28	F	4
14	62	F	2
15	36	M	5
16	46	F	7
17	15	F	3
18	42	F	1

$\bar{E} = 44.0$
 $SD \pm 8.37$

% F-94.0
M- 6.0

$\bar{E} = 4.2$
 $SD \pm 1.61$

Tabla 2. SIGNOS Y SINTOMAS PRESENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN LOS 18 PACIENTES CON CBP.

SIGNOS Y SINTOMAS	Nº DE PACIENTES (%)
ASTERIA Y ADIRASIA	18 (100%)
PRURITO	18 (100%)
ICTERICIA	13 (72.2%)
ASCITIS	6 (27.8%)
ENCEFALOPATIA	3 (16.7%)
HTDA	2 (11.1%)

Tabla 3. PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA EN LOS 18 PACIENTES CON CBP

CABOS	TGO (U/l)	TGP (U/l)	F. Alc. (U/l)	Colesterol (mg/dl)	Albumina (g/dl)	B.D. (mg/dl)	B.I (mg/dl)	BT (mg/dl)	TP (%)
1	183	99	2000 [#]	344	3.7	0.7	0.6	1.3	90
2	186	152	890	212	3.5	0.6	0.4	1.0	89
3	238	237	1363	678	3.2	0.4	0.3	0.7	100
4	117	73	1278	378	2.8	3.5	1.2	4.7	60 [#]
5	80	84	293	400	4.1	1.4	0.1 [#]	1.5	100
6	309 [#]	215	685	770 [#]	4.6 [#]	5.3	2.1	7.4	100
7	171	260	387	398	4.2	0.39	0.2	0.59	74
8	223	242	1889	388	3.9	14 [#]	4.6 [#]	18.6 [#]	100 [#]
9	59	59	287	218	4.0	4.2	1.1	6.3	100
10	204	87	608	282	3.1	5.39	4.14	8.53	88
11	180	222	794	333	3.9	0.3 [#]	0.3	0.6 [#]	100
12	82	48	696	406	3.0 [#]	0.8	0.6	1.4	96
13	50	64	94	550	3.0	2.9	1.5	4.4	100
14	46 [#]	14 [#]	25 [#]	576	4.0	0.4	0.2	0.6	100
15	158	69	430	282	4.0	7.3	1.8	8.9	80
16	200	170	402	300	4.0	2.0	0.8	2.8	100
17	82	32	539	169 [#]	3.7	0.9	1.4	2.3	71
18	230	392 [#]	888	402	3.7	2.8	0.8	3.3	100
Σ	181.87	187.78	788.87	591.78	3.7	2.94	1.81	4.18	96.8
SD	276.8	206.8	2024.89	2186.78	2.8	23.58	21.82	24.46	218.89

**Tabla 4. GRADO DE INSUFICIENCIA HEPATICA
DE ACUERDO A LA CLASIFICACION
DE CHILD EN LOS 18 PACIENTES
CON CBP**

CHILD	N° de pacientes (%)
A	10 (55.5)
B	5 (27.8)
C	3 (16.7)

**Tabla 5. ESTADIO HISTOLOGICO EN LOS 18
PACIENTES CON CBP**

ESTADIO	N° DE PACIENTES (%)
I	5 (27.8)
II	8 (44.4)
III	4 (22.2)
IV	1 (5.5)

Tabla 6. MARCADORES INMUNOLOGICOS EN 18 PACIENTES CON CBP

CASO	IgG(mg/dl)	IgA(mg/dl)	IgM(mg/dl)	C3 (mg/dl)	C4(mg/dl)
1	1497	791	713	129	18
2	2290	797	1130	63	6 *
3	2391	478	217 *	90	58
4	2070	634	366	224	35
5	3960 *	433	832	107	10
6	1576	737	591	169	39
7	1120	501	314	92	29
8	2050	791	904	256 *	143 *
9	2920	466	522	97	34
10	2765	930 *	877	99	17
11	2510	406	1430	135	43
12	2600	930	723	73	20
13	681 *	275 *	269	92	26
14	3299	456	1826 *	112	20
15	2346	604	621	124	19
16	1610	455	548	63	11
17	3490	495	1480	37 *	41
18	2800	398	466	67	18
Σ	2321.5	686.6	766.38	112.18	32.72
SD	812.68	187.7	435.92	64.88	29.78

Tabla 7. PORCENTAJES DE POSITIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES Y A ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN LOS 18 PACIENTES CON CBP

ANTICUERPOS POSITIVOS	Nº DE PACIENTES (%)
AAM	7 (38.9)
AAN	13 (72.2)
AAM y AAN	4 (22.2)

AAM = Ac antimitocondriales

AAN = Ac antinucleares

Tabla 8. MARCADORES INMUNOLOGICOS EN 18 PACIENTES CON CBP

CASO	AAM	AAN
1	(-)	1:64
2	(-)	1:512
3	1:256	1:128
4	1:64	1:264
5	(-)	1:124
6	(-)	1:64
7	(-)	1:256
8	(-)	(-)
9	1:256	(-)
10	(-)	1:128
11	(-)	(-)
12	1:1264	1:512
13	1:2048	(-)
14	(-)	1:512
15	(-)	1:512
16	1:64	(-)
17	(-)	1:128
18	1:512	1:1024

AAM = antimitocondriales
AAN = antinucleares

Gráfico 1
POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS
ANTIMITOCONDRIALES
EN PACIENTES CON CBP

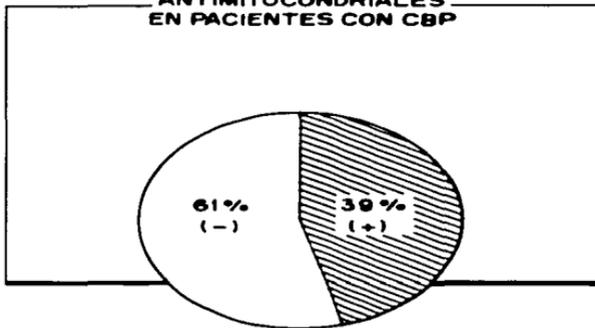


Gráfico 2
**POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS
ANTINUCLEARES
EN PACIENTES CON CBP**

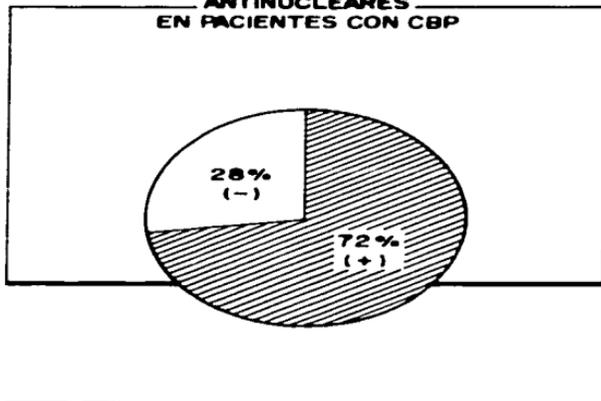
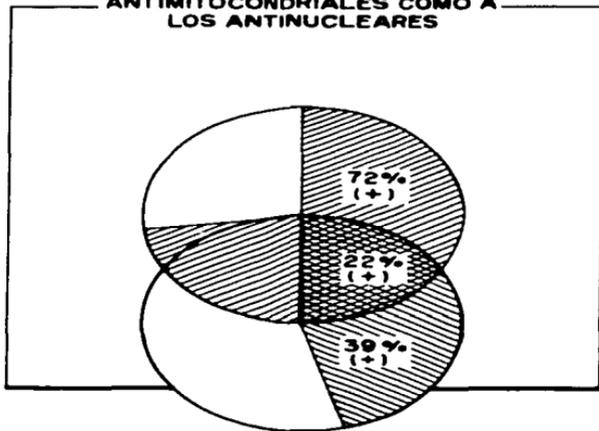


Gráfico 3
POSITIVIDAD TANTO A LOS ANTICUERPOS
ANTIMITOCONDRIALES COMO A
LOS ANTINUCLEARES



DISCUSION

Nuestro estudio revelò el predominio del sexo femenino sobre el masculino, datos similares a los reportados en la literatura mèdica.

La edad de nuestros pacientes no fuè significativa, ya que se encontrò que la mayoría estàn entre la cuarta y quinta dècada de la vida, semejante a lo reportado en la literatura mundial.

Los signos y sintomas no fueron diferentes a lo mencionado para èsta enfermedad y las pruebas de funciòn hepàtica, incluida la fosfatasa alcalina, estuvieron elevadas, todo èsto, acorde a lo esperado dado el diagnòstico de base.

Los pacientes que presentaron mayor deterioro de su estado general se encontraban en estadio histològico IV [biòpsia hepàtica en cuña] y un grado de insuficiencia hepàtica Child C.

Ha sido demostrado que los AAM en el suero de los pacientes con CBP, son parte importante para la confirmaciòn de la enfermedad, así como para su diagnòstico diferencial con otras hepatopatias de origen autoinmune y con aquellas de obstrucciòn biliar extrahepàtica. Aùn más, la positividad a èstos anticuerpos encontrados en algunas series hasta en el 90% de los pacientes con CBP, se consideraban como muy sugestivos de que los pacientes la padecían, aùn en ausencia de sintomatología y de otros datos diagnòsticos.

Estudios en la década de los 80's, han señalado que la especificidad diagnóstica de éstos anticuerpos, es menor, incluso, con el desarrollo de nuevas técnicas de detección para antígenos más específicos, como las subunidades E2 del complejo piruvato--deshidrogenasa y la cadena ramificada de la 2 oxodeshidrogenasa ácida.. Así mismo se ha reportado, que amenudo los pacientes -- con CBP cursan con AAM negativos y AAN positivos, éstos últimos hasta en un 30%..

En nuestro país, Olivera y colaboradores reportaron una casuística de 25 pacientes con AAM negativos, en los cuales, el -- 54% tenían positividad para AAN, resultados semejantes a lo mencionado en la literatura mundial.

Nuestros resultados corroboran que un grupo de pacientes con criterios clínicos, bioquímicos e histológicos de CBP, cursan con AAM negativos y con otros marcadores de autoinmunidad positivos, principalmente los AAN.

En relación a las inmunoglobulinas y el complemento, los resultados obtenidos por nosotros no variaron de lo reportado en la literatura mundial para los pacientes con CBP. Algunos de nuestros pacientes presentaron elevaciones importantes de las mismas pero éstas no se correlacionaron ni con la severidad de la enfermedad ni con el estadio histológico al tiempo de la biopsia y tam poco con el tiempo de evolución de la misma.

La población descrita en nuestro trabajo tenía el diagnóstico de CBP, incluso por biopsia en cuña, sin embargo solo el 38.9% tuvieron positividad para AAM; un 72.2 % de la población presen-

tò positividad para AAN y el 22% tuvieron positivos tanto los AAM como los AAN.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio, presentaron diluciones por arriba de 1:40 para los anticuerpos (con rango de 1:64 a 1:1284 para los AAM y de 1:64 a 1:1024 para los AAN), lo que no nos deja duda en relación a la positividad de los mismos.

Por todo lo anterior, nuestros resultados en relación a los marcadores serológicos en CBP, indican que la respuesta de auto-anticuerpos es amplia y no está confinada a un solo antígeno, si no que puede ser específica para un solo antígeno o reaccionar contra varios antígenos, dando èsto, la variabilidad de respuesta, lo que se debe tomar en cuenta como referencia para llegar al diagnóstico.

En nuestro grupo de pacientes se observò mayor porcentaje de positividad para los AAN que para los AAM, al contrario de lo reportado en la literatura para pacientes con CBP.

CONCLUSIONES

- Los AAM no son marcadores serológicos patognomónicos de la CBP, ya que existen pacientes con cuadro clínico, bioquímico e histológico de ésta enfermedad, con negatividad para éstos anticuerpos.
- La positividad o negatividad de los AAM no se relacionan con el curso clínico, actividad y severidad de la CBP.
- Existe un grupo de pacientes con positividad para los AAN los cuales cursan con CBP a pesar de la negatividad de los AAM.
- En nuestro grupo de pacientes, los AAN estuvieron positivos en mayor porcentaje que los AAM.
- Existe un grupo de pacientes con positividad para ambos anticuerpos [AAN y AAM], lo que no se relaciona con el curso clínico, severidad y actividad de la enfermedad.[CBP].
- Los pacientes con AAN positivos y AAM negativos, que en nuestro grupo predominaron, pueden corresponder a pacientes con Colangitis Autoinmune.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Koichi Tsuneyama, Judy Van de Water, Yasuni Nakanuma, San-ghoon Cha, Aftab Ansari, Ross Coppel, M. Eric Gershwin. Human Combinatorial Autoantibodies and Mouse Monoclonal Antibodies to PDC-E2 Produce Abnormal Apical Staining of Salivary Glands in Patients with Coexistent Primary Biliary Cirrhosis and Sjögren's Syndrome. *Hepatology*. 1994;20:893-898.
- 2.- W. Z. Menal, W. L. Gregory, Y-M. Dennis Lo, S. J. Cross, K. A. Fleming, M. F. Bassendine, O. F. James, R. D. Campbell, R. W. Chapman, W. M. Rosenberg. Defining the Immunogenetic Susceptibility to Primary Biliar Cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 20:1013-1016.
- 3.- M. A. Olivera, L. Zapata, M. Kaplan, J. Bobadilla, G. Corte G. de la Mora, M. Uribe, J. Cabiedes, M. Dehesa, D. Kershenobich. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en cirrosis biliar primaria, con anticuerpos antimitocondriales negativos. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 1992; 58: 220-222.
- 4.- P. A. Davis, P. Leung, M. Manns, M. Kaplan, S. J. Muñoz, F. A. Goring, E. R. Dickson, E. Krawitt, P. Coppel, M. E. Gershwin. M4 and M9 Antibodies in the Overlap Syndrome of Primary Biliary Cirrhosis and Chronic Active Hepatitis: Epitopes or Epiphenomena?. *Hepatology*. 1992; 16: 1128-1136.
- 5.- S. H. Caldwell, P. S. Leung, J. R. Spivey, T. Prindiville, M. Medina, T. Saicheur, M. Rowley, K. P. Reddy, R. Coppel,

- L. J. Jeffers, I. R. Mackay, E. R. Schiff, M. E. Gershwin. --
Antimitochondrial Antibodies in Kindreds of Patients with --
Primary Biliary Cirrhosis: Antimitochondrial Antibodies Are -
Unique to Clinical Disease and Are Absent in Asymptomatic Fa-
mily Members. *Hepatology*. 1992; 16:899-905.
- 6.- Ziv Ben-Ari, Amar Paul Dhillon, Sheila Sherlock. Autoimmune -
Cholangiopathy: Part of the Spectrum of Autoimmune Chronic Ag
tive Hepatitis. *Hepatology*. 1993; 18:10-15.
- 7.- M. Matsui, M. Nakamura, H. Ishibashi, K. Foike, J. Kudo, Y. -
Niho. Human Monoclonal Antibodies from a Patient with Primary
Biliary Cirrhosis That Recognize Two Distinct Autoepitopes in
the E2 Component of the Pyruvate Dehydrogenase Complex. *Hepa-
tology*. 1993;18:1069-1077.
- 8.- S. Cha, P. S. Leung, R. L. Coppel, J.V.Water, A. A. Ansari, M.
E. Gershwin. Heterogeneity of Combinatorial Human Autoantib--
odies Against PDC-E2 and Biliary Epithelial Cells in Patients -
with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 20:574-582.
- 9.- Brunner S., Klinge O. A Cholangitis with Antinuclear Antibo--
dies [immunocholangitis] resembling chronic non-suppurative dg
structive cholangitis. *Deutsche. Med. Wochenschr.* 1987;112:--
1454-1458.
- 10.- Taylor S. L., Dean P. J., Riely C.A. Primary Autoimmune Cho-
langitis. An Alternative to Antimitochondrial Antibody-Negati
ve Primary Biliary Cirrhosis. *Am. J. Surg-Pathol.* 1994; 18: -
91-99.

- 11.- Michieletti P., Wanless I. R., Katz A., Scheder P. J., Yeaman S. J., Basendine M. F., Palmer J. M., Heathcole E. J. Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis: a Distinct Syndrome of Autoimmune Cholangitis. Gul. 1994; 35: 260-265.
- 12.- Lacerda M.A., Ludwig J., Dickson E. R., Jorgensen R. A., - Linder K. D. Antimitochondrial Antibody- Negative Primary Biliary Cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90:247-249.
- 13.- Tsuneyama K., Van-De-Water J., Van-Thiel D., Coppel R., Ruehner B., Nakanuma Y., Dickson E. R. Gershwin M. E. Abnormal Expression of PDC-E2 on the Apical Surface of Biliary Epithelial Cells in Patients with Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology. 1995;22:1440-6.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**