

11215
2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DEL INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA".

PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE SOBREPONICION HEPATITIS
AUTOINMUNE / CIRROSIS BILIAR PRIMARIA O COLANGITIS
ESCLEROSANTE PRIMARIA. 2003-690-0074

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER
EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA.

PRESENTA
Dra. CLAUDIA MARGARITA ALTAMIRANO PINEDA.

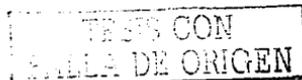
ASESOR:
Dra. Rocio de los Angeles Vargas.



IMSS

México D.F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



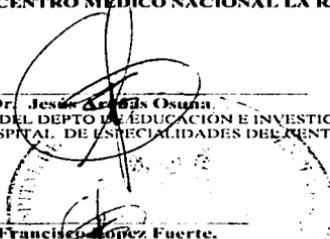
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

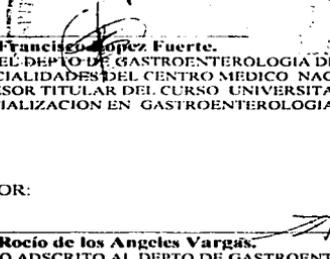
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE SOBREPOSICION HEPATITIS AUTOINMUNE /
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA O COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA EN
PACIENTES DE LA CLÍNICA DE HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**



Dr. Jesús Arellano Osuna.
JEFE DEL DEPTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA".



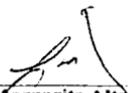
Dr. Francisco López Fuerte.
JEFE DEL DEPTO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA."
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN GASTROENTEROLOGIA.

ASESOR:



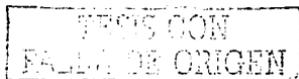
Dra. Rocío de los Angeles Vargas.
MEDICO ADSCRITO AL DEPTO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

PRESENTA:



Dra. Claudia Margarita Altamirano Pineda.
MEDICO RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

Número de registro: 2003-690-0074



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

A DIOS todopoderoso, por la vida, el espíritu, amor y fortaleza brindados cada día.

A la memoria de mi adorada ABUELA quien ha sido fuente de inspiración y amor en nuestras vidas.

A Laura, mi querida gemela, por su amor y apoyo incondicional, sin quien no hubiera sido posible lograr mis metas.

A mis padres, por su gran apoyo, amor y comprensión durante este proyecto especial en mi vida.

Al Dr. Carlos Rangel Portilla por su colaboración en los análisis estadísticos de esta tesis.

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

INDICE

	Página
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

TITULO: Prevalencia del síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria en pacientes de la clínica de hepatopatías autoinmunes del hospital de especialidades del centro médico nacional "La Raza".

OBJETIVO: Determinar la prevalencia del síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

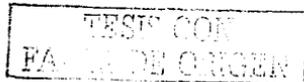
MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo revisando los expedientes de la clínica de hepatopatías autoinmunes, incluyendo pacientes con diagnóstico establecido de cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune. Aplicando la escala revisada del club internacional de hepatitis autoinmune. Sin incluir pacientes con hepatopatías de otra etiología. Excluyendo los casos sin reporte de biopsia hepática. Se realizó una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0.

RESULTADOS: Se incluyeron 90 pacientes, 77 mujeres (85.6%) y 13 hombres (14.4%), mayores de 18 años de edad. Con diagnóstico clínico de hepatitis autoinmune en 65 casos (72.2%), cirrosis biliar primaria 16 casos (17.8%), colangitis esclerosante primaria 3 casos (3.3%) y síndrome de sobreposición en 6 casos (6.7%).

Se encontraron 6 casos (6.7% del total) de probable síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria. Ningún caso se clasificó con sobreposición definitiva hepatitis autoinmune/ cirrosis biliar primaria.

CONCLUSIONES: La prevalencia del síndrome de hepatitis autoinmune/ cirrosis biliar primaria fue de 6.7%. La prevalencia real de este síndrome puede ser mucho mayor de la reportada en este estudio.

Palabras claves: síndrome de sobreposición, Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, prevalencia.



ABSTRACT

TITLE: Prevalence of autoimmune hepatitis / primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in outpatients of the autoimmune liver diseases clinic in the national medical center "La Raza".

OBJECTIVE: The aim of this study was to determinate the prevalence of autoimmune hepatitis/ primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis overlap syndrome.

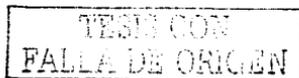
MATERIALS AND METHODS: This is an retrospective descriptive study, we revised records of outpatients of the autoimmune liver disease clinic. We included 90 patients with diagnosis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis. We applied the revised score system of the autoimmune hepatitis international group. Criteria for no inclusion in the study were liver diseases of another etiology. We excluded cases without hepatic biopsies reports. With a database in SPSS computer program versión 11.0.

RESULTS: We included 90 patients , 77 women (85.6%) and 13 male(14.4%), over 18 years-old. 65 patients had autoimmune hepatitis (72.2%), primary biliary cirrhosis in 16 cases (17.8%), primary sclerosing cholangitis 3 cases (3.3%) and overlap syndrome in 6 cases (6.7%).

There were 6 cases(6.7%) of primary biliary cirrhosis / autoimmune hepatitis probable overlap syndrome. There were no cases of definitive overlap syndrome.

CONCLUSIONS: These findings reported a prevalence of primary biliary cirrhosis / autoimmune hepatitis overlap syndrome of 6.7%. The real prevalence of this overlap syndrome could be higher in this group studied.

Key words: primary biliary cirrhosis - primary sclerosing cholangitis/ autoimmune hepatitis overlap syndrome , prevalence.



INTRODUCCION

La hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria son enfermedades hepáticas crónicas a las que se les ha atribuido factores autoinmunes implicados en su fisiopatología (1).

El actual entendimiento del mecanismo de estas enfermedades hepáticas propone un trastorno en la tolerancia inmune como el principal mecanismo en la etiopatogenia; posiblemente influenciada por predictores multifactoriales complejos. Se cree que estas patologías son desencadenadas por una respuesta inmune mediada por antígenos endógenos y exógenos. El hígado llega a ser el órgano blanco si el mecanismo de protección de auto-tolerancia se colapsa. La autodestrucción puede estar dirigida contra diferentes poblaciones celulares tales como hepatocitos y/o epitelio de conductos biliares, resultando en hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y posiblemente colangitis esclerosante primaria (CSP). En algunos individuos, la enfermedad autoinmune parece afectar hepatocitos y células biliares simultáneamente, haciendo el diagnóstico y tratamiento difícil. (2)

La CBP y la HAI son las hepatopatías autoinmunes más comunes en adultos. La hepatitis autoinmune es una enfermedad que generalmente afecta a mujeres jóvenes y niños, con una incidencia de 1.9/100,000 y una prevalencia de 16.9/100,000 habitantes, comparada con CBP (14.6) y CSP (8.5). (3) .Se caracteriza por un patrón colestásico en las pruebas de funcionamiento hepático, por hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, un patrón histológico de necroinflamación portal (hepatitis de interfase) con cambios no biliares y una marcada respuesta al tratamiento de corticosteroides. La mayoría de estos pacientes tienen un antecedente inmunogenético característico (antígeno leucocitario de histocompatibilidad HLA-B8,DR3 o DR4).(3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El diagnóstico serológico de la HAI es complejo ya que muchos pacientes no presentan un perfil de autoanticuerpos diagnóstico. Los pacientes típicos tienen títulos altos de ANA y SMA. La presencia de ambos autoanticuerpos a títulos $>$ de 1:80 se considera virtualmente diagnóstica. Altamente específicos para el diagnóstico son los anticuerpos SLA / LP, los cuales se detectan en cerca del 20% de pacientes con HAI. Estos autoanticuerpos no se han descrito en ninguna otra enfermedad hepática ó no hepática. Algunos pacientes con CBP tienen también autoanticuerpos SLA/ LP, pero estos pacientes parecen sufrir de síndrome de sobreposición con HAI secundaria.

Los criterios histológicos diagnósticos de esta enfermedad, de acuerdo al grupo internacional de HAI, incluyen hepatitis de interfase de actividad moderada a severa con o sin hepatitis lobular o necrosis en puente porto-central; sin lesiones biliares, granulomas ó cambios sugestivos de otra etiología; sin embargo como estos criterios pueden generalmente aplicarse para todas las hepatitis crónicas, recientemente se han descrito criterios más específicos de esta enfermedad, la necrosis hepatocelular manifiesta principalmente en los lóbulos hepáticos, asociada con infiltración de linfocitos en el espacio portal, característica distintiva de la HAI, extendiéndose estos linfocitos de los tractos portales al parénquima hepático ,por lo que otro hallazgo morfológico importante es el llamado fenómeno de enperipolesis. (2).

No hay un marcador patognomónico para su diagnóstico, el cual se basa en los hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos y exclusión de otras posibles causas de hepatopatía.(5,6). Por ello el grupo internacional de HAI desarrollo una escala numérica en 1993, revisada y actualizada en 1999, que incluye criterios descriptivos para el diagnóstico definitivo y probable de HAI. El cual puede ser de mucha ayuda en el diagnóstico de los casos difíciles(4,6,7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La cirrosis biliar primaria (CBP) ó colangitis destructiva no supurativa crónica es una enfermedad lentamente progresiva principalmente de los conductos biliares intrahepáticos. Ocurre predominantemente en mujeres en proporción de 9:1, con edad media de inicio de 50 años, pero con rango amplio de 21 a 91 años. Con una incidencia anual de 2 a 22 casos/millón habitantes y una prevalencia anual de 240 casos/millón habitantes reportadas en 1994 (8). Clínicamente se presenta con ictericia persistente y casi inevitable progresión a estadio terminal de la hepatopatía. Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) de especificidades definidas son considerados diagnósticos. Bioquímicamente los pacientes se presentan con colestasis, con frecuencia con elevación secundaria de ácidos biliares séricos e hipercolesterolemia. Histopatológicamente existen dos tipos de daño en la CBP, los conductos biliares, especialmente de segmentos interlobulares, están afectados por infiltración linfocítica acompañada de cambios degenerativos del epitelio biliar. Mostrando inflamación, a veces vacuolización citoplásmica y fragmentación de la membrana basal ductal. La segunda lesión consiste de formación de granulomas alrededor de los conductos dañados, compuestos de histiocitos, células epiteloides y ocasionalmente células gigantes; rodeados por un anillo linfocítico.

Al progresar la enfermedad se destruyen los conductos con transformación y proliferación ductal en la periferia de las áreas portales. En etapas tardías, los conductos desaparecen, con aumento de la fibrosis y cirrosis al final de la enfermedad.(2)

Existen 4 estadios histológicos de CBP:

1er estadio = lesión ductal florida.

2º estadio = proliferación ductal.

3º estadio = cicatrización.

4º estadio = cirrosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tratamiento de la CBP con ácido ursodeoxicólico (AUDC) disminuye la progresión de la enfermedad, y el tratamiento inmunosupresor parece beneficiar a algunos pacientes.(5)

La CSP es una enfermedad hepatobiliar progresiva que afecta predominantemente a hombres y se caracteriza por elevaciones de las enzimas hepáticas colestásicas, alteración en el índice sérico / hepático del metabolismo del cobre y hallazgos colangiográficos característicos en los conductos biliares intra y/o extrahepáticos, como son involucro de los conductos intra y/o extrahepáticos con estenosis difusa, multifocal característica y dilatación segmentaria o en rosario.(1,9)

Síndromes Variantes

Síndromes variantes han sido descritos en individuos en quienes una hepatopatía autoinmune parece ir seguida del diagnóstico de otra. Se ha reportado en individuos en quienes dos hepatopatías autoinmunes están simultáneamente presentes. Mas comúnmente se ha reportado en casos donde una hepatopatía autoinmune predomina y donde hay uno ó más hallazgos de otra hepatopatía. (10).

El diagnóstico de este síndrome se compone de hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos, radiológicos e histológicos. (10) Se encuentran algunas publicaciones en la literatura, al respecto, sin embargo, aún existe poca información. No se han establecido criterios diagnósticos estandarizados, ni se ha comparado la experiencia entre distintas instituciones. La historia natural para cada variante permanece incierta y la mejor opción terapéutica hasta el momento, ha sido el trasplante.

Síndrome de sobreposición HAI- CBP

Este síndrome ha sido ampliamente reconocido, aunque la clasificación de casos con tales hallazgos continua siendo discutida en la literatura. La frecuencia de estos casos ha sido reportada entre 7% y 20% (12). Estudios retrospectivos indican que esta variante ocurre en el 5% de pacientes con HAI y en el 10% de pacientes con CBP. Otros estudios reportan un 10-20% se pacientes con CBP que tienen HAI definitiva, estudios realizados con criterios convencionales o con el sistema de medición de HAI, sin embargo la prevalencia real de esta variante es desconocida.(13)

Hay un consenso general de que la definición de síndrome de sobreposición HAI- CBP debe aplicarse solo a pacientes que cumplan los criterios de HAI, de acuerdo a la escala internacional, y CBP. En la mayoría de los casos de este síndrome de sobreposición los hallazgos de ambas entidades ocurren simultáneamente, solo en pocos pacientes hay una manifestación consecutiva, con CBP siendo la primer enfermedad, seguida de HAI (13). Esto ha sido además bien descrito en dos pacientes sometidos a trasplante hepático por CBP en estadio terminal, quienes subsecuentemente desarrollaron de novo HAI (2).

Discusiones sobre patogénesis y relaciones causales de estas enfermedades se están llevando a cabo. Las conclusiones de estos estudios son importantes para el tratamiento de estos pacientes.

Emergen 4 teorías sobre la presentación de este síndrome:

- 1) El síndrome está en medio de un espectro con HAI a un extremo y CBP en el otro y hay una transición continua entre las apariciones.

- 2) Pacientes con este síndrome pueden estar sufriendo simultáneamente de dos entidades distintas.
- 3) No hay una verdadera sobreposición, el diagnóstico limitado de una enfermedad incluye hallazgos de una o más de otras condiciones y refleja la imprecisión diagnóstica de las enfermedades individuales.
- 4) El síndrome de sobreposición CBP – HAI es una forma de CBP que desarrolla una hepatopatía adicional en individuos genéticamente susceptibles, y la CBP es la principal enfermedad con una hepatitis adicional.(2,6)

Pacientes con HAI y CBP son generalmente fáciles de discriminar sobre la base de los hallazgos clínicos, bioquímicos é histológicos. Sin embargo, algunos pacientes presentan síndrome de sobreposición CBP/HAI con hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos de ambas condiciones simultáneamente (13). Los pacientes con HAI sin embargo pueden tener anticuerpos antimitocondriales, incluyendo aquellos contra antígenos específicos M2 de la CBP (>8% de ocurrencia).Consecuentemente el sistema de medición para HAI se ajusto para asignar mayor peso contra CBP por incremento en la seropositividad de AMA: de -1 a -4. La presencia de seropositividad de AMA y hallazgos clínicos, de laboratorio y/o histológicos colestásicos en pacientes con HAI indica el síndrome de sobreposición de HAI y CBP. (4)

Los pacientes con HAI predominante tienen altos niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y concentraciones de fosfatasa alcalina (FA) sérica menor de 2 veces lo normal, hepatitis de interfase moderada a severa en el estudio histológico y alta puntuación diagnóstica para HAI (>10), respondiendo comúnmente al tratamiento esteroide. En contraste pacientes con hallazgos principalmente de CBP tienen datos colestásicos prominentes manifestados por niveles séricos de FA mayores de 2 veces lo normal, concentraciones de gamma glutamil

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

transpeptidasa (GGT) sérica al menos 5 veces lo normal y lesiones floridas en los conductos biliares en el estudio histopatológico.

En este síndrome de sobreposición la biopsia hepática muestra hepatitis lobular moderada a severa, las lesiones varían de necrosis irregular con inflamación lobular a severa necrosis confluyente, predominantemente periportal o necrosis hepática en puente, conectando los tractos portales a venas centrales. Todos los casos muestran considerable inflamación portal y lesiones de los conductos biliares o ductopenia en estadios avanzados. Los conductos biliares están afectados por infiltrados linfocíticos, ruptura de la membrana basal y granulomas epiteloides alrededor de los conductos biliares. Las lesiones ductales se observan en 60% a 80% de los casos.(10)

La evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica dependen principalmente del componente que predomina en la sobreposición HAI-CBP. Estos individuos por lo común logran una respuesta bioquímica completa con una combinación de corticoides y AUDC.(13). En dos reportes de pacientes con sobreposición CBP/HAI tratados con AUDC, esteroides y con o sin Azatioprina se normalizaron los niveles de transaminasas y descendió la FA con este manejo.(15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome de sobreposición HAI / CSP en adultos

Un síndrome de sobreposición entre HAI y CSP ha sido anecdóticamente reportado en diversas ocasiones en niños y adultos, siendo menos frecuente que el síndrome CBP/HAI, encontrándose entre el 1.4% y 8% de pacientes con CSP.(20,21).

Van Beuren et al han reportado una incidencia de sobreposición HAI-CSP en el 8%; 9 casos en 113 pacientes con CSP, de los cuales todos respondieron al tratamiento inmunosupresor. Ellos concluyeron que la prevalencia de HAI-CSP es alta. Creyendo que la presentación de este síndrome puede ser más común de lo que actualmente se presume. (10)

La patogénesis es más oscura que en el síndrome de CBP/HAI. Ambos grupos comparten antecedentes genéticos comunes con HLA B8 DR3; el mecanismo inmune que produce la lesión y pérdida ductular en CSP aún está en debate. (2)

Presentan este síndrome aquellos pacientes que cumplen los criterios para diagnóstico definitivo de HAI, pero también tienen evidencia de CSP.(5,8,11). Con lesiones colangiográficas, parámetros colestásicos y una puntuación de la escala diagnóstica de HAI correspondiente a HAI definitiva.(10).

La biopsia hepática muestra infiltración linfocítica portal y periportal con ruptura de la placa limitante, necrosis en sacabocado e infiltrados linfocíticos lobulares. Con conductos biliares también infiltrados por linfocitos que muestran fibrosis periductal en grado variable con engrosamiento de la membrana basal. En el lóbulo puede detectarse necrosis irregular leve de hepatocitos y necrosis en puente entre tractos portales y venas centrales.(21).

El síndrome de sobreposición de hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria ha sido descrito en pocos casos, con reportes de series de casos con baja prevalencia y menos frecuentemente alta prevalencia. La experiencia total es

relativamente pequeña por lo que se cree que la prevalencia puede ser más común de lo que se estima actualmente. Reconocer este síndrome es de mucha significancia clínica considerando las importantes consecuencias terapéuticas. Por lo que creemos que es relevante identificar este síndrome de sobreposición y su prevalencia en pacientes con hepatopatía autoinmune atendidos en el servicio de Gastroenterología de nuestro hospital.

El Objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de Hepatitis autoinmune en pacientes con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria en el servicio de gastroenterología del hospital de especialidades.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES, MEDICIONES E INTERVENCIONES

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en la clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" donde se incluyeron a 90 pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad con diagnóstico de hepatitis autoinmune de acuerdo a la escala del grupo internacional de HAI, pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria según criterios histológicos, serológicos y bioquímicos, pacientes con colangitis esclerosante primaria diagnosticada por hallazgos histológicos y radiológicos. Se excluyeron los pacientes a quienes no se les realizó biopsia hepática y no se incluyeron a aquellos cuya hepatopatía fuera de etiología viral, tóxica, alcohólica, hereditaria o metabólica.

A los pacientes seleccionados se les revisó sexo, edad, antecedentes de enfermedades autoinmunes, ingesta de medicamentos, consumo de alcohol, datos clínicos, pruebas de función hepática, inmunoglobulinas séricas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondriales, las características histopatológicas, el tratamiento empleado y la respuesta terapéutica. La información se almacenó en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0. Se empleó estadística descriptiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 90 pacientes ,77 mujeres (85.6% y 13 hombres (14.4%), todos ellos mayores de 18 años de edad. Tabla #1.

El diagnóstico clínico encontrado en estos pacientes fue de hepatitis crónica autoinmune en 65 casos (72.2%), cirrosis biliar primaria en 16 casos (17.8%), colangitis esclerosante primaria en 3 casos (3.3%) y síndrome de sobreposición en 6 casos (6.7%), como se puede observar en la tabla #2.

De los pacientes estudiados 31(34.4%) tenían antecedentes de enfermedades autoinmunes y 59 pacientes (65.6%) no tenían antecedentes autoinmunes referidos. Tabla 3.

En 34 casos (37.8%) había ingesta previa de medicamentos, entre ellos esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, quimioterapéuticos, etc; y el resto (56 pacientes, 62.2%) no presentaba este antecedente. Tabla# 4.

30 pacientes (33.3%) referían antecedentes de hemotransfusiones y en ningún caso había antecedente de etilismo a dosis cirrogénicas. Tabla #5 y 6 .

De los 90 pacientes revisados 75 (83.3%) refirió sintomatología en la primera consulta médica de nuestra unidad y solo 15 pacientes (16.7%) se presentaron asintomáticos. Siendo los principales síntomas referidos la ictericia, astenia y adinamia, con similar frecuencia de 48 (53.3%) en cada caso. Tablas # 7,8, 9 y 10.

El prurito se presentó en 29 pacientes (32.2%), la coluria y acolia en 18(20%) y 19 pacientes (21%) respectivamente; como puede observarse en las tablas 11, 12 y 13

A la exploración física se detectaron signos de insuficiencia hepática en 9 pacientes correspondiendo al 10% de los casos , y presencia de hepatomegalia en 15 pacientes(16.7%). tablas 15 y 16.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A todos los pacientes se les solicitó estudios inmunológicos específicos para la clasificación de la hepatopatía autoinmune, entre ellos las inmunoglobulinas séricas, anticuerpos antinucleares (ANA), antimitocondriales (AMA) y antimúsculo liso (SMA). Sin realización de SMA en ninguno de los pacientes por falta de reactivos en nuestro centro, asimismo sin realizar ANA en 6 casos y AMA no realizado en 35 pacientes (38.9%) por el mismo motivo.

De los 84 pacientes con reportes de ANA, 6 casos (6.7%) tenían títulos $< 1:40$. 15 pacientes (16.7%) tenían valores de 1:40, 5 pacientes (5.5%) tenían título de 1:60. 19 pacientes (21%) tenían valores de 1:80 y 39 casos (43%) con reporte de titulación mayor de 1:80, como se puede observar en la tabla #17.

De los estudios de AMA solicitados, 35 no se realizaron (38.9%) y 55 (61.1%) se realizaron, de los cuales 38 pacientes presentaron resultado negativo (42.2%) y 17 pacientes (18.9%) resultado positivo. tabla # 18.

A todos estos pacientes incluidos se les realizó biopsia hepática percutánea o en cuña, reportandose diagnóstico histopatológico de hepatitis autoinmune crónica en 50 casos (55.6%), cirrosis autoinmune o no específica en 11 casos (12.2%), cirrosis biliar primaria en 15 casos (16.7%), colangitis esclerosante primaria en 6 casos (6.7%) u otro diagnóstico histopatológico en 8 casos (8.9%), siendo entre ellos hepatitis reactiva, esteatosis de gota fina, etc. Tabla # 19.

El índice de knodell se reportó en 42 casos (46.7%), con una puntuación de 0 en 8 casos (8.9%), 11 casos (12.3%) con knodell de 5, 16 casos (17.7%) con 6 a 10 de puntuación de knodell y 7 casos (7.7%) con puntuación de 12 a 18. tabla 20.

El tratamiento farmacológico indicado en los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune fue azatioprina y esteroides, y en los casos de diagnóstico de cirrosis biliar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

primaria o colangitis esclerosante primaria se indicó el ácido ursodesoxicólico. Tablas 21,22 y 23.

En los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico e inmunosupresores se encontró tasas de respuesta completa en 30 casos (33.3%), respuesta parcial en 40 pacientes (44.4%), sin respuesta alguna en 14 casos (15.6%) y con recaída a pesar del tratamiento en 6 casos (6.7%). Tabla 24.

Se encontraron 6 casos de síndrome de sobreposición todos correspondientes a hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria y ningún caso de sobreposición hepatitis autoinmune/ colangitis esclerosante primaria.

De los 6 pacientes con Síndrome de sobreposición CBP / HAI, todos son del genero femenino y se encuentran entre la sexta y séptima década de la vida correspondiendo con lo descrito en los reportes de casos previos de este síndrome. Tabla # 25.

Solo 1 de los 6 pacientes presentaba antecedente de patologías autoinmunes, todos se presentaron sintomáticos al inicio del estudio de su patología, siendo la astenia, adinámia, ictericia, prurito y dolor de hipocondrio derecho los síntomas más frecuentemente referidos. Tabla 25.

En cuanto a las características inmunológicas todos presentaron títulos de ANA mayor de 80, con 5 de ellos presentando valores mayores de 1:320. Tabla # 26.

La puntuación en la escala diagnóstica de HAI fue menor de 10 en estos 6 pacientes, variando de 5 a 9 puntos, aunque en algunos de ellos no se contó con descripción histopatológica detallada para valorar la puntuación correspondiente, por lo cual dicha puntuación podría ser mayor. Tabla # 26.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

Existen pocas investigaciones previas realizadas que han usado la escala revisada del club internacional de hepatitis autoinmune (HAI) entre pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP) para determinar la presencia de sobreposición con hepatitis autoinmune.

El termino síndrome de sobreposición fue descrito inicialmente en pacientes con hallazgos de hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Sin embargo, su prevalencia actual ha sido poco investigada por métodos objetivos sistemáticos. Hasta la fecha se han reportado pocos estudios utilizando la escala revisada de HAI, tanto en pacientes con CBP o con CEP, pero los reportes son solo de probable sobreposición con HAI. La prevalencia de sobreposición entre HAI/ CBP parece ser aprox. del 7% al 10%. La presencia de lesiones ductales floridas concomitantes y una moderada a severa inflamación linfoplasmocitaria portal / periportal en la histología hepática apoyan la existencia de una verdadera sobreposición en algunos individuos. La prevalencia de sobreposición HAI / CEP se ha reportado de aprox. 6% en algunos estudios previos.

La relevancia de hacer una distinción entre CBP y Sobreposición CBP/ HAI se basa principalmente en los aspectos terapéuticos. Estos pacientes presentan un mayor reto terapéutico. La combinación de AUCD con inmunosupresores proporciona beneficios a corto plazo en los pacientes con sobreposición definitiva de CBP / HAI, pero los pacientes con sobreposición probable deben continuar este manejo y aún se necesitan posteriores estudios para definir las estrategias más óptimas en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio de 90 pacientes con hepatopatías autoinmunes, 3 pacientes presentaron diagnóstico de CEP y 16 pacientes un diagnóstico de CBP de los cuales 6 pacientes (6.7% del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

total) presentaron probable síndrome de sobreposición CBP/ HAI. A ningún paciente se le clasificó con definitiva sobreposición de HAI.

Encontrando una prevalencia del 6.7 % de probable síndrome de sobreposición CBP / HAI.

De los 16 pacientes con CBP, 8 pacientes tuvieron menos de 10 puntos (de 1 a 9 puntos) en la escala revisada del club internacional de HAI. De los pacientes con síndrome de sobreposición 4 se presentaron sintomáticos en la valoración inicial de nuestro centro, reportando fatiga, ictericia, prurito, y en un caso melena.

En el actual estudio descriptivo tuvimos diversas dificultades para la adecuada realización de esta investigación ya que no se contó con descripciones histopatológicas detalladas e inmunoserología completa en los expedientes clínicos para aplicar en forma completa la escala de HAI, por lo cual la clasificación no es valorable en muchos casos. Siendo probable que la prevalencia real de este síndrome en nuestra población estudiada sea mucho mayor de la que estamos reportando.

Se necesitan posteriores estudios de prevalencia de este síndrome de sobreposición con mayor número de casos y estudios prospectivos de enfoques terapéuticos controlados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1- La prevalencia del síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria fue de 6.7 % .
- 2- El síndrome se clasificó como probable sobreposición en todos los casos y en ningún caso hubo clasificación definitiva del síndrome de sobreposición.
- 3- Todos los casos de sobreposición se encontraron en pacientes con cirrosis biliar primaria y ninguno en colangitis esclerosante primaria.
- 4- La mayoría de los pacientes con síndrome de sobreposición se presentan sintomáticos al inicio del cuadro clínico, presentando más frecuentemente fatiga, ictericia y prurito.
- 5- La prevalencia real en estos pacientes probablemente sea mayor, se necesitan estudios con mayor número de pacientes y con estudios completos para clasificación correcta del síndrome.

FIN CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1) Boberg, K.M.; Aadland,J.; Jahnsen,J.; et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis,primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998;33: 99-1103.
- 2) Dienes, H.P.; Erberich, H.; Dries, V. et al. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. Clinics in liver disease Mayo 2002; 6(2).
- 3) Czaja, A.J.; Autoimmune liver disease.Curr opin Gastroenterol 1999; 15: 240-48.
- 4) Czaja, A.J.; Autoimmune hepatitis and its variants syndromes. Gut 2001.49: 589-94.
- 5) Li,Chun-P. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: sucesful treatment with immunosuppressive agents an dursodeoxycholic acid. J Gastroenterol y hepatol 2000;15(1): 95-98.
- 6) Lohse,A.; Meyer Zum Buschenfelde,K-H.; Franz,B.; et al. Characterization of the Overlap Sindrome of Primary biliary cirrosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. Hepatol 1999; 29: 1078-84.
- 7) Alvarez,F.; Berg, P. A.; Bianchi, F.B.,et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31: 928-37.
- 8) Angulo, p.; Lindor, K.; Cholestasis. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. Clinics Liver disease 1999; 3 (3).
- 9) Kaya, M.; Angulo, P.; Lindor, K.; Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. J Hepatol 2000; 33: 537-42.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10) Heathcote, J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. Clinics in liver disease 2002; 6(3).
- 11) Van Buuren, H.; Van Hoogstrouten, H. F.; Terkivaton, T.; et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2000; 33(4): 543- 8.
- 12) Chazouilleres, D.: Diagnosis of primary sclerosing cholangitis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? . J Hepatol 2000.33: 661-63.
- 13) Angulo,P.; El- Amin, O.; Carpenter, H.; et a. Development of autoimmune hepatitis in the settingg of long-standing primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol;2001; 1996: 3021-3027.
- 14) Menair,A.; Moloney, M.; Portman, B, et al. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. Am J Gastroenterol.1998; 93(5): 777 -83.
- 15) Czaja, A. J.; et al. Variants forms of autoimmune hepatitis. Curr Gastroenterol Rep 1999; 1(1):63-70.
- 16) Talwalkar, J.A.; et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. Am J Gastroenterol 2002; 17(5):1090.
- 17) Kanzler, S.; et al. Presence of SLA/ LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome). Dtschmed wochenschr 2001, Abril; 126(6):450-6.
- 18) Hatzis, G. S.; et al. Overlap síndrome of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol hepatol.Feb.2001; 13 (2): 203-206.
- 19) Chazouilleres, O.; Wender, D.; Serfaty, L.; et al. Primary Biliary Cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- therapy. *Hepatology* 1998; 28:296- 301.
- 20) Boberg , K.M.; Fausa, O.; Haaland, T. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 PSC patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369 – 76.
- 21) Gohle, F.; Lohse, A. W.; Dieres, H.P.; et al. Evidence for an overlap syndrome of Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996; 23: 1369 – 76.
- 22) Czaja, A. and Freese, D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatol*,2002; 36: 479—483.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL SÍNDROME DE SOBREPOSICION

HAI/CBP Y HAI/CSP

	Síndrome Sobreposición	Síndrome Sobreposición
	HAI / CBP	HAI / CSP
Edad media	50-60	30-40
Genero	Femenino	Masculino
Autoanticuerpos	ANA, SMA, LKM, SLA, AMA	ANA, pANCA
Tipo HLA	B8, DR3, DR4	DR4
Parámetros Bioquímicos/ sexológicos	ALT, γ globulina, IgM	IgM, AST, FA, IgG,
Histopatología	Hepatitis de interfase, inflamación lobular, necrosis de zona 3, tamaño medio de conductos biliares, colangitis granulomatosa destructiva no supurativa	Hepatitis de interfase, inflamación lobular, necrosis de zona 3, todos los conductos biliares, colangitis fibro-obliterativa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

SÍNDROME DE SOBREPOSICION DE HAI-CBP o CSP.

Nombre : _____
Afilación: _____
Edad : _____ Genero: F _____ M _____

ANTECEDENTES: Enfermedades Autoinmunes:

Transfusiones sanguíneas: SI _____ NO _____
Medicamentos: SI _____ NO _____

Consumo de Alcohol: SI _____ cantidad ? _____
NO _____

Datos clínicos: Sx: _____
Sg: _____

Marcadores Virales Hepatitis:

PFH: AST: _____
ALT: _____
FA: _____
GGT: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Globulinas, IgG, M GG:

AutoAcs: _____ ANA: _____ SMA: _____
> 1:80
1:80
1:40
< 1:40

AMA: Presente: _____ Ausente: _____

Características Histológicas:

Necrosis fragmentaria y hepatitis lobulillar más necrosis conectora: _____
Sólo necrosis fragmentaria: _____
Rosetas: _____
Células plasmáticas: _____
Cambios en conductos Biliares: Leves: _____
Intensos: _____

Tratamiento Recibido: Esteroides _____
AUDC _____
Azatioprina _____

Respuesta al Tx: Completa:
Parcial:
Sin respuesta:
Recaída después de Tx:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

Tabla # 1. Género del Paciente

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Hombre	13	14.4	14.4	14.4
Mujer	77	85.6	85.6	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 2 Diagnóstico Clínico de las Hepatopatías Autoinmunes

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Hepatitis Autoinmune	65	72.2	72.2	72.2
Cirrosis Biliar Primaria	16	17.8	17.8	90.0
Colangitis Esclerosante	3	3.3	3.3	93.3
Sx Sobreposición	6	6.7	6.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 3 Antecedentes de Enfermedades Autoinmunes

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	31	34.4	34.4	34.4
no	59	65.6	65.6	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 4 Antecedente de ingesta de medicamentos

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Si	34	37.8	37.8	37.8
No	56	62.2	62.2	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #5 Antecedente de Transfusiones Sanguíneas

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	30	33.3	33.3	33.3
no	60	66.7	66.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 6 Antecedente de Etilismo

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
No	90	100.0	100.0	100.0

Tabla #7 Síntomas

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	75	83.3	83.3	83.3
no	15	16.7	16.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 8 Ictericia

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	48	53.3	53.3	53.3
no	42	46.7	46.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #9 Astenia

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	48	53.3	53.3	53.3
no	42	46.7	46.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 10 Adinamia

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	48	53.3	53.3	53.3
no	42	46.7	46.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 11 Prurito

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Si	29	32.2	32.2	32.2
no	61	67.8	67.8	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 12 Acolia

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	18	20.0	20.0	20.0
no	72	80.0	80.0	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 13 Coluria

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	19	21.1	21.1	21.1
no	71	78.9	78.9	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #14 Dolor en Hipocondrio

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	17	18.9	18.9	18.9
no	73	81.1	81.1	100.0
Total	90	100.0	100.0	

TESIS COU
 FALLEZ DE VERGON

Tabla #15 Signos de Insuficiencia Hepática

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	9	10.0	10.0	10.0
no	81	90.0	90.0	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 16 Hepatomegalia

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	15	16.7	16.7	16.7
no	75	83.3	83.3	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla # 17 Anticuerpos Antinucleares

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
0.00	5	5.6	6.0	6.0
32.00	1	1.1	1.2	7.1
40.00	15	16.7	17.9	25.0
60.00	1	1.1	1.2	26.2
64.00	4	4.4	4.8	31.0
80.00	19	21.1	22.6	53.6
120.00	1	1.1	1.2	54.8
128.00	7	7.8	8.3	63.1
160.00	5	5.6	6.0	69.0
250.00	1	1.1	1.2	70.2
256.00	3	3.3	3.6	73.8
320.00	6	6.7	7.1	81.0
512.00	3	3.3	3.6	84.5
640.00	6	6.7	7.1	91.7
1280.00	7	7.8	8.3	100.0
Total	84	93.3	100.0	
Pérdida del sistema	6	6.7		
Total	90	100.0		

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla # 18 Anticuerpos Antimitocondriales

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
0.00	38	42.2	69.1	69.1
60.00	1	1.1	1.8	70.9
80.00	7	7.8	12.7	83.6
160.00	5	5.6	9.1	92.7
320.00	3	3.3	5.5	98.2
640.00	1	1.1	1.8	100.0
Total	55	61.1	100.0	
Pérdida del sistema	35	38.9		
Total	90	100.0		

Tabla # 19 Puntuación de Knodell

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
0.00	8	8.9	19.0	19.0
2.00	1	1.1	2.4	21.4
3.00	5	5.6	11.9	33.3
5.00	5	5.6	11.9	45.2
6.00	1	1.1	2.4	47.6
7.00	6	6.7	14.3	61.9
8.00	1	1.1	2.4	64.3
9.00	4	4.4	9.5	73.8
10.00	4	4.4	9.5	83.3
12.00	2	2.2	4.8	88.1
13.00	4	4.4	9.5	97.6
18.00	1	1.1	2.4	100.0
Total	42	46.7	100.0	
Pérdida del sistema	48	53.3		
Total	90	100.0		

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla # 20 Tratamiento recibido con Azatioprina

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	49	54.4	54.4	54.4
no	41	45.6	45.6	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #21 Acido Ursodesoxicólico

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	56	62.2	62.2	62.2
no	34	37.8	37.8	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #22 Prednisona

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
si	63	70.0	70.0	70.0
no	27	30.0	30.0	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #23 Respuesta al Tratamiento

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Completa	30	33.3	33.3	33.3
Parcial	40	44.4	44.4	77.8
Sin respuesta	14	15.6	15.6	93.3
Recidiva	6	6.7	6.7	100.0
Total	90	100.0	100.0	

Tabla #24 Diagnóstico Histopatológico

Valor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Hepatitis crónica autoinmune	50	55.6	55.6	55.6
Cirrosis biliar primaria.	15	16.7	16.7	72.2
Colangitis	6	6.7	6.7	78.9
Cirrosis	11	12.2	12.2	91.1
Otro diagnóstico HP	8	8.9	8.9	100.0
Total	90	100.0	100.0	

TISS CON
 TALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON SX SOBREPOSICION HAI/CBP

PACIENTES	AST	FA	IgG	IgM	ANA
#1	85	694	5652	767	640
#2	46	549	2789	475	320
#3	41	576	2780	1530	512
#4	77	219	2810	544	80
#5	101	694	NR	NR	320
#6	88	602	11760	657	160

35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Características bioquímicas e inmunológicas en pacientes con Sobreposición CBP/ HAI

PACIENTES	GENERO	EDAD	SINTOMAS	Enf autoinmunes	ESCALA HAI
#1	FEMENINO	53	astenia, adinamia, ictericia, prurito y dolor HD	SI	9 PUNTOS
#2	FEMENINO	60	prurito y HTDA	NO	5
#3	FEMENINO	69	Prurito, astenia y adinamia.	NO	7
#4	FEMENINO	53	melena y hematemesis	NO	9
#5	FEMENINO	46	astenia, adinamia, ictericia, prurito	NO	9
#6	FEMENINO	35	Astenia y adinamia	NO	7

TESIS CON
 VALIA DE ORIGEN

ESTADÍSTICAS

	Aspartato amino transferasa	Alanino amino transferasa	Fosfatasa alcalina	Gamma glutamil transpeptidasa	Bilirrubina total	Globulina IgG	Globulina IgM	Globulina IgA	Anticuerpos antinucleares
N Valor	90	89	90	76	87	80	80	80	84
Pérdida	0	1	0	14	3	10	10	10	6
Media	327.9778	364.3596	416.6667	349.0132	3.2118	2415.7000	386.9000	413.4750	256.6429
Mediana	119.5000	132.0000	214.5000	206.0000	1.3000	2179.5000	290.0000	371.5000	80.0000
Moda	88.00	27.00	383.00	30.00	0.80	1450.00	200.00	202.00	80.00
Desviación estándar	462.55971	584.22418	556.41897	385.54784	4.85025	1119.41658	300.87293	203.37706	355.29267
Mínimo	11.00	4.00	52.00	13.00	0.19	818.00	40.00	35.00	0.00
Máximo	2440.00	3883.00	3750.00	1750.00	27.00	6365.00	1530.00	872.00	1280.00

	Anticuerpos antimitocondriales	Puntuación de Knodell
N Valor	55	42
Pérdida	35	48
Media	54.9091	6.3810
Mediana	00.0000	7.0000
Moda	00.00	0.00
Desviación estándar	116.05989	4.60621
Mínimo	0.00	0.00
Máximo	640.00	18.00

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**