

11215



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LAS
HEPATOPATIAS AUTOINMUNES EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO GASTROENTEROLOGO

P R E S E N T A :

DRA. NORA GARCIA VILLANUEVA

JEFE DE SERVICIO: DR. ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN
ASESOR PRINCIPAL: DR. ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN

COLABORADORES:
MEDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA



SEPTIEMBRE, 2004



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.

HOJA DE APROBACIÓN



DR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE ENSEÑANZA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA



DR ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA



DR ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN
ASESOR DE TESIS

Registro HJM-941/04.05.20



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

INDICE

| | |
|-----------------------------------|--------------|
| ANTECEDENTES CIENTÍFICOS | 4-17 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 18 |
| OBJETVO GENERAL | 18 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 19 |
| LUGAR | 20 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 20 |
| MATERIAL Y METODOS | 20-21 |
| RESULTADOS | 22-30 |
| CONCLUSIONES | 31-33 |
| BIBLIOGRAFÍA | 34-35 |

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Introducción

Los padecimientos crónicos autoinmunes del hígado y vías biliares se encuentran actualmente en estudio y revisión exhaustivos con el fin de poder clasificarlos y entender los mecanismos patogénicos, criterios diagnósticos y alternativas terapéuticas, de manera más adecuada. El entendimiento de la enfermedad hepática autoinmune es un proceso complejo ya que involucra varios de los mecanismos de daño inmunológico, posiblemente desencadenados por etiologías multifactoriales. El hígado es el órgano blanco cuando los propios mecanismos de protección inmunológica fallan. La autodestrucción puede ser dirigida contra diferentes poblaciones celulares como los hepatocitos y/o epitelio del conducto biliar, resultando en una Hepatitis Autoinmune (HA), o una Cirrosis Biliar Primaria (CBP) y posiblemente una Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). En algunos individuos, las enfermedades autoinmunes también afectan a los hepatocitos y las células biliares simultáneamente lo cual condiciona los llamados síndromes de sobreposición definido como un cuadro que involucra más de dos criterios diagnósticos en un mismo paciente.

El diagnóstico y la clasificación de las enfermedades hepáticas autoinmunes es dependiente del perfil de anticuerpos. Sin embargo la serología para HA puede ser compleja; el diagnóstico de CBP está ligado a la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), en cambio el diagnóstico de CEP se establece por radiología.

HEPATITIS AUTOINMUNE

La HA es una inflamación hepatocelular auto-perpetuante de causa desconocida. Se caracteriza histológicamente por la presencia de hepatitis periportal (necrosis en sacabocado o hepatitis de interfase) así como hipergamaglobulinemia y autoanticuerpos séricos dirigido contra estructuras hepáticas.

Los criterios diagnósticos se establecieron en 1999 eligiendo el término de hepatitis autoinmune para remplazar denominaciones como enfermedad hepática autoinmune (21). El diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune requiere la presencia de hepatitis periportal,

hiper-gamaglobulinemia y autoanticuerpos. También se requiere la ausencia de marcadores virales, consumo excesivo de alcohol, exposición a productos de la sangre, empleo de medicamentos hepatotóxicos, lesiones biliares, depósito de cobre o cambios histológicos sugestivos de otras causas de hepatitis.

El nivel de la gammaglobulina sérica, debe estar elevada a 1.5 por encima del límite superior normal. Los anticuerpos antinucleares (ANA), antimusculo liso (SMA), o antimitondriales de hígado riñón de tipo 1 (anti-LKMI), deben tener títulos de por lo menos 1:80 en adultos o 1:20 en los niños. Los pacientes que carecen de autoanticuerpos convencionales pero son sero-positivos para marcadores de investigación, como los anticuerpos contra el receptor de la sialogluco proteína (anti-ASGPR), contra el anticuerpo hepático soluble (anti-SLA), contra hígado/páncreas (anti-LP) o contra citoplasma hepático se categorizan como portadores probables⁽¹⁶⁾.

Etiopatogenia

La patogenia no se conoce; de acuerdo con la hipótesis prevalente se trata de una citotoxicidad mediada por células en un huésped genéticamente susceptible. En la membrana del hepatocito se expresan antígenos leucocitarios humanos de clase II, éstas células activadas, estimulan la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos sensibilizados por auto-antígenos. Finalmente éstos efectores activados, llevan a cabo la destrucción de las células hepáticas a través de infiltración del tejido hepático y la liberación de citocinas. La exposición aberrante de HLA, se ha sugerido que sea por factores virales, farmacológicos, ambientales o genéticos. Se han propuesto tres tipos de hepatitis autoinmune sobre la base de marcadores inmuno-serológicos⁽¹⁴⁾.

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I. Hay presencia de SMA o ANA, o ambos en el suero. El 38% de los pacientes con hepatitis autoinmune de tipo I y SMA tienen antiactina. Tiene una distribución etaria bimodal típica, el 78% son mujeres relación 3:6/1, el 41% tiene una enfermedad autoinmunitaria concurrente, como tiroiditis autoinmune (12%), enfermedad de Graves (6%), Colitis Ulcerosa (6%), artritis reumatoide, anemia perniciosa, esclerosis sistémica, anemia hemolítica, trombocitopenia idiopática, vasculitis leucocitoclástica, nefritis, eritema nudoso y alveolitis fibrosante. El 40% de los pacientes

tienen un comienzo agudo de los síntomas y la enfermedad puede manifestarse en forma fulminante. La presentación aguda en general refleja una enfermedad subclínica preexistente, ésta se manifiesta por ascitis, várices esofágicas o teleangiectasias. Por medio de laboratorio existe trombocitopenia, hipoalbuminemia, e hipergammaglobulinemia. Histológicamente se llega a observar cirrosis. El ASGPR es una glucoproteína que se localiza en la superficie de los hepatocitos. Es un autoantígeno específicos de hepatitis autoinmune y sus títulos se correlacionan con la actividad inflamatoria.

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 2. Se caracteriza por la presencia de anti-LKM1 en el suero, afecta principalmente a los niños entre 2 y 14 años. Puede manifestarse en forma aguda o fulminante o bien progresa a cirrosis con más frecuencia que la HA tipo I (82% vs 43% en 3 años). El antígeno blanco de éste tipo de hepatitis es la citocromo monooxigenasa P-450 IID6 (CYP2D6) es una enzima microsómica de 50 Kd que metaboliza fármacos; puede expresarse en la superficie de la membrana del hepatocito y su expresión es modulada por interleucinas y el factor de necrosis tumoral. Los linfocitos extraídos del tejido hepático de pacientes afectados, exhiben una inmunorreactividad específica contra el antígeno. Se asocian con el HLA B14, HLA-DR3, HLA-C4A-QO.

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 3. Se caracteriza por la presencia de anti-SLA en suero, están dirigido contra citoqueratinas 8 y 18 y su naturaleza está en investigación. Los pacientes con HA tipo 3, en general carecen de ANA y anti LKM1, pero poseen SMA 83%, anticuerpos antimitocondriales 22%, factor reumatoide en 22% y anticuerpos contra el antígeno de la membrana hepática en un 26 %. Por otra parte se hallan anticuerpos contra el SLA como único marcador de la enfermedad autoinmune, en solo el 26 % de los casos⁽²⁴⁾.

Formas Atípicas

Hay una variedad de formas atípicas que carecen de criterios diagnósticos. Tienen características autoinmunes pero no satisfacen los criterios para un diagnóstico definitivo o probablemente de hepatitis autoinmune, a dicha entidad se ha denominado síndrome de sobreposición.

Sobreposición con la Cirrosis Biliar Primaria.

Los pacientes con hepatitis autoinmune que tienen anticuerpos antimitocondriales positivos AMA o hallazgos histológicos de colangitis esclerosante, presentan un síndrome de sobreposición con CBP. Típicamente éstos pacientes tienen títulos bajos de AMA, inmunorreactividad mitocondrial inespecífica para CBP. Típicamente éstos pacientes tienen títulos bajos de AMA 1:160; por otra parte las determinaciones de anticuerpos contra los autoantígenos M2 de la CBP rara vez son positivas. En pacientes sintomáticos está justificado el empleo de corticoides; una prueba terapéutica empírica durante 3 a 6 meses, induce mejoría en aquellos pacientes con enfermedad de predominio autoinmune. Los hallazgos histológicos de colangitis linfoide, fibrosa, y pleomorfa, también puede sugerir presencia de CBP en los pacientes con HA. Así mismo la demostración de cobre hepático en los pacientes positivos para AMA, avalan el concepto de un síndrome de sobreposición (8).

Sobreposición con Colangitis Esclerosante Primaria.

La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, cambios bioquímicos colestásicos, evidencia histológica de lesión de los conductos biliares y falta de respuesta a tratamiento con corticoides sugiere un probable síndrome de sobreposición con CEP. En éstos pacientes está indicada la colangiografía endoscópica; ya que los cambios radiológicos que demuestran los conductos biliares en general es diagnóstico. Los pacientes de HA con CEP tienen manifestaciones predominantes de la primera entidad y su evaluación histológica puede mostrar únicamente el aspecto de una hepatitis periportal.

El 6% de los pacientes con CEP tiene hallazgos histológicos indiferenciables de los de una hepatitis autoinmune, y el 20% de los afectados por hepatitis autoinmune tienen cambios histológicos que sugieren CEP (27).

Sobreposición con Hepatitis Viral.

El 4% de los pacientes con hepatitis autoinmune tienen reacciones positivas para anticuerpos para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, y el 4% posee marcadores serológicos de una infección previa por virus de la hepatitis B. El 11% de los pacientes con hepatitis viral crónica tienen SMA y el 28% ANA. La simultaneidad de una infección viral y autoanticuerpos constituye un síndrome de sobreposición. El 89% de los pacientes con hepatitis viral crónica seropositivos para SMA o ANA tienen títulos de autoanticuerpos de 1:80 o menos. Solo el 11% de ellos tienen títulos séricos de 1:160 o mayores y rara vez superiores a 1:320. Los pacientes con una infección viral verdadera o anti-LKMI y aquellos con SMA o ANA con títulos de menos de 1.320 poseen una enfermedad predominantemente viral. Los aspectos histológicos pueden también utilizarse para definir el predominio autoinmune o viral de los trastornos. La infiltración portal por células plasmáticas moderada o severa (66% vs 21%), la inflamación lobulillar (47% vs 16%) y la necrosis en sacabocados (23% vs 0%) son más comunes en los pacientes afectados por hepatitis autoinmune que, en los afectados por hepatitis C. En contraste los agregados linfoides portales (49% vs 10%), la esteatosis (72% vs 19%) y la lesión o pérdida de los conductillos biliares (91% vs 20%) están presentes con mayor frecuencia en los pacientes con hepatitis C crónica. El tratamiento con corticoides en los pacientes con una enfermedad viral predominantemente no es eficaz y aumenta la carga viral. El interferon en los pacientes con enfermedad autoinmune predominantemente incrementa la inmunorreactividad y puede exacerbar la actividad inflamatoria (12).

Indicadores Pronósticos

El pronóstico se correlaciona con la severidad de la inflamación en el momento de la presentación clínica. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y gammaglobulina, se correlacionan con la severidad y el pronóstico de la enfermedad. Alteraciones de laboratorio moderadas se correlacionan con un mejor pronóstico. La resolución espontánea en 13% al 20% de los pacientes, independientemente de la actividad de la enfermedad. De

los individuos que sobreviven al estadio temprano con mayor actividad de enfermedad, el 41% desarrollara cirrosis. De éstos, 54% va a presentar varices esofágicas, un 20% de los cuales fallecen por hemorragia.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis autoinmune reflejan la inflamación hepatocelular crónica, siendo más rara la colestásis. Las manifestaciones de descompensación hepática como formación de ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia varicosa, no son hallazgos comunes en el inicio del padecimiento. La fatiga es el síntoma más común (85%). La pérdida de peso no es habitual y el prurito intenso va contra el diagnóstico. La hepatomegalia es el hallazgo físico más común (87.8%) y se halla ictericia en el 69%. Puede haber esplenomegalia en los pacientes con cirrosis o sin ésta (56% y 32%) así como nevos en araña. Se halla hiperbilirrubinemia en el 83% de los pacientes, pero en solo el 43 % solo se halla elevado más de 3 veces por encima de lo normal. El nivel sérico de fosfatasa alcalina por lo común está aumentado (88.1%) pero el incremento de más de 2 veces (33%) o 4 veces (10%) por encima del normal no es habitual. La hipergammaglobulinemia es policlonal, pero predomina la fracción de la inmunoglobulina IgG. Las paraproteínas como inmunorreactividad son comunes y los pacientes pueden tener diversos hallazgos inmunoserológicos inespecíficos como anticuerpos contra bacterias (*Escherichia coli*, *Bacteroides* y *Salmonella*) y virus (sarampión, rubéola y citomegalovirus). Puede haber crioglobulinemia pero la enfermedad sintomática es rara.

Tratamiento

Las indicaciones del tratamiento se basan en las manifestaciones de la inflamación más que en la disfunción hepática. La hiperprotrombinemia o la hiperbilirrubinemia en ausencia de inflamación severa no responden a tratamiento. La presencia de cirrosis histológica en el momento de la presentación, no descarta si la actividad inflamatoria es severa. Los regímenes terapéuticos con prednisona sola o una dosis baja de ésta, combinada con azatioprina son medidas eficaces. Los pacientes que no demuestran normalización de por lo menos una parámetro de laboratorio, o en quienes la hiperbilirrubinemia pre-tratamiento no mejora durante un período de tratamiento de 2 semanas, tienen una mortalidad inmediata elevada y deben ser evaluados para trasplante hepático.

Dentro de los efectos colaterales del tratamiento, con corticoides, se producen cambios estéticos que incluyen el redondeamiento facial, formación de giba dorsal, obesidad, acné o hirsutismo en el 80% de los pacientes después de 2 años de tratamiento, independientemente del régimen. Los efectos colaterales severos que incluyen osteopenia con compresión vertebral, diabetes, cataratas, labilidad emocional severa e hipertensión, por lo común solo se desarrollan solo después de un tratamiento prolongado por más de 18 meses y con dosis elevada de prednisona. Se prefiere el régimen de prednisona azatiopina, debido a que tiene menos efectos colaterales relacionados con los corticoides. El tratamiento con azatioprina puede complicarse con hepatotoxicidad colestásica, náusea, vómito, erupción y citopenia. Estos efectos colaterales se observan en menos del 10% de los pacientes tratados con 50 mg/día y se revierte por medio de reducción de la dosis o la terminación del tratamiento. El tratamiento con corticoides se continúa hasta que se produce remisión del cuadro, fracaso terapéutico, respuesta incompleta o la toxicidad farmacológica. La remisión implica la ausencia de síntomas; la resolución de los indicadores inflamatorios, y mejoría histológica con actividad mínima. La resolución histológica lleva más tiempo respecto a la resolución clínica o de laboratorio (3 a 6 meses) el tratamiento por lo consiguiente, debe prolongarse por más tiempo, la mejoría del tejido hepático hasta la normalidad, se asocia a recaídas en el 20% de los casos. En contraste la mejoría a una hepatitis portal se asocia con una frecuencia de recaídas del 50% y la progresión a cirrosis o la persistencia de la hepatitis periportal conllevan una frecuencia de recaídas del 100%.

El nivel de la albúmina sérica y el tiempo de protrombina reflejan la función de síntesis hepática y el pronóstico. El fracaso terapéutico implica un deterioro de estos parámetros durante el tratamiento. Esto se evidencia por un empeoramiento del nivel sérico de AST o bilirrubina de por lo menos el 67% de su valor previo, una actividad histológica progresiva o la aparición de ascitis o encefalopatía.

Una respuesta incompleta, implica una mejoría insuficiente para satisfacer los criterios de remisión. El fracaso en lograr la remisión en 3 años, justifica la suspensión del tratamiento convencional. La toxicidad farmacológica justifica la suspensión prematura de la medicación o la reducción de la dosis.

La prednisona en combinación con azatioprina induce remisión clínica, bioquímica e histológica en 65% de los pacientes en 3 años. El lapso de tratamiento promedio hasta la remisión es de 22 meses.

Más importante resulta el hecho de que el tratamiento mejora la supervivencia. La expectativa de vida en 10 años de los pacientes tratados, con cirrosis o sin ésta en el momento de la presentación es de 89% y 90% respectivamente.

Las futuras investigaciones deben centrarse en el esclarecimiento de los mecanismos patogénicos, la caracterización de los autoantígenos blanco y la identificación de estrategias terapéuticas alternativas (21).

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria, es una enfermedad hepática colestásica crónica que afecta los conductos biliares interlobulillares septales. Este trastorno se caracteriza por la destrucción inflamatoria progresiva de éstos conductos biliares, con el desarrollo de inflamación portal y periportal además de fibrosis. La causa de la CBP no se conoce, pero evidencias considerables apuntan hacia una base autoinmune. Las evidencias de una causa inmunológica, incluyen datos inmunohistoquímicos que demuestran la presencia de linfocitos T activados en las áreas de destrucción de los conductos biliares, además autoanticuerpos altamente específicos, que reaccionan con antígenos localizados en la superficie de células epiteliales biliares y la asociación de la CBP con otros trastornos que se cree tienen una base autoinmune. Debe considerarse el diagnóstico, en el contexto de un nivel elevado de fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia y elevación de IgM; la presencia de anticuerpos antimitocondriales es muy característica de ésta enfermedad (26).

La enfermedad es poco común, con una prevalencia estimada de 40 a 150 casos por millón. La amplia mayoría de los pacientes (90% o más) son mujeres, con una evolución de la enfermedad en el momento del diagnóstico de 50 años.

Se han comunicado anomalías de la inmunorregulación en familiares de pacientes con CBP, y una variedad de fenotipos del antígeno leucocitario humano HLA se han asociado con ésta enfermedad. Se ha informado la expresión aberrante de HLA de clase II en la superficie de los conductos biliares en la mayoría de los pacientes con CBP. También se ha

descrito la presencia de linfocitos en las áreas de destrucción de los conductos biliares, así como inflamación periportal. La fenotipificación inmunohistoquímica demuestra que se trata de linfocitos T CD4 Y CD8 en cambio, los linfocitos B, son relativamente poco comunes en la reacción inflamatoria. Estos autoanticuerpos están dirigidos contra los componentes E2 del complejo de la piruvato deshidrogenasa.

El antígeno contra el cual están dirigidos los anticuerpos antimitocondriales con mayor frecuencia es el PDC-E2; hay anticuerpos que reaccionan con el PDC-E2 en más del 95% de pacientes con CBP.

No está claro por qué las lesiones de la CBP están limitadas a los pequeños conductos biliares intrahepáticos, cuando se hallan antígenos en las membranas mitocondriales de todos los tejidos del cuerpo, no obstante las evidencias demuestran que éstos mismos antígenos parecen compartir un epítoto común con antígenos en la región citoplasmática de las células epiteliales de los conductos biliares.

Características clínicas y bioquímicas

Hasta el 25% de los casos de CBP son diagnosticados como enfermedad asintomática; la enfermedad se descubre durante un examen de rutina, como el que se realiza para una hiperlipidemia o para la evaluación de molestias no relacionadas al padecimiento. En cuanto a los síntomas, la fatiga es el más común y se halla en alrededor de las dos terceras partes de los pacientes, una vez establecida es persistente, aunque puede estar relacionada con otras causas no hepáticas. Más de la mitad de los pacientes tienen prurito en el momento de la presentación, el cual no se relaciona con la evolución de la enfermedad. En ocasiones los pacientes pueden presentarse con problemas relacionados a las complicaciones de la colestásis, como osteoporosis severa, osteomalacia o ceguera nocturna por deficiencia de vitamina A⁽⁸⁾. Algunas personas se presentan con malabsorción, pero en general esto es más común en quienes padecen una enfermedad más avanzada.

Los aspectos bioquímicos demuestran como característica un nivel de fosfatasa alcalina elevado, su valor está aumentado por lo menos tres a cuatro veces por encima del nivel normal, aunque hay pacientes con un nivel casi normal de fosfatasa alcalina. Los niveles de transaminasas en general se encuentran ligeramente elevadas; cifras mayores de 200 a 300

U/L son inusuales y deben plantear una duda en cuanto a si no hay un proceso coexistente como una infección viral o efectos tóxicos farmacológicos. Por lo general no se detecta hiperbilirrubinemia, solo el 10% de los pacientes está icterico en el momento de la presentación. Sin embargo, el nivel de bilirrubina puede aumentar a niveles notables a medida que la enfermedad progresa, y la colestasis se acentúa.

Finalmente, los niveles séricos de colesterol e IgM con frecuencia están elevados. Se han hallado anticuerpos antimitocondriales positivos con una dilución de más de 1:40 en el 90% a 95% de los pacientes; aunque estos, también pueden estar presentes en pacientes con colangitis esclerosante primaria, sífilis, miocarditis o enfermedad hepática inducida por fármacos (26).

Imagenología

Las imágenes transversales con ecografía o tomografía computarizada o, con menor frecuencia la resonancia magnética son importantes para excluir una obstrucción biliar. Puede observarse adenopatía en el área periportal, en el 15% de los pacientes; aunque no es progresiva es importante que sea reconocida. Una adenopatía voluminosa, debe plantear la duda en cuanto a una condición maligna asociada, como linfoma o menos probablemente adenocarcinoma metastásico.

Clasificación

La enfermedad hepática se caracteriza por una colangitis destructiva no supurativa crónica que progresa mediante cambios que han sido agrupados en cuatro estadios. Estadio I, hay una destrucción inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos que involucra los conductos biliares septales e interlobulillares que tienen hasta 100 micrómetros de diámetro. Los tractos portales en general están expandidos por linfocitos con solo unos pocos neutrófilos y eosinófilos.

La enfermedad en estadio 2 se caracteriza por inflamación que se extiende desde el tracto portal hacia el parénquima hepático. Corresponde a la denominada hepatitis de interfase o necrosis en sacabocados.

La enfermedad en estadio 3 se caracteriza por la cicatrización y la fibrosis en ambos sistemas de estadiación. Puede verse el compromiso linfocítico de las áreas portales y

periportales, así como del parénquima hepático. En éste estadio se presenta una fibrosis posterior sin nódulos degenerativos.

En la enfermedad en estadio 4 es una cirrosis que incluye tabiques fibrosos y nódulos regenerativos.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de la CBP, incluye enfermedades hepáticas secundarias a la ingesta de alcohol, las condicionadas por deficiencias metabólicas, y las secundarias al uso de fármacos o sustancias tóxicas. Es preciso también, excluir la obstrucción biliar extrahepática por cálculos, estrecheces o tumores. También debe excluirse una Colangitis esclerosante primaria en pacientes con CUCI. Otras consideraciones incluyen colestasis por fármacos que producen una enfermedad granulomatosa del hígado.

La CBP puede confundirse con hepatitis autoinmune, ya que se encuentran presentes anticuerpos antimitocondriales hasta en el 25% de los pacientes.

La hepatitis C en ocasiones se acompaña de inflamación granulomatosa alrededor de los conductos biliares, lo cual lleva a un cuadro histológico confuso, sin embargo los anticuerpos antimitocondriales casi siempre son negativos. Finalmente hay que considerar la sarcoidosis en el diagnóstico diferencial (10).

Padecimientos asociados

Las enfermedades asociadas son trastornos autoinmunes coexistentes, entre ellos se encuentra la enfermedad tiroidea en 10% a 15% de quienes presentan CBP. La tiroiditis linfocítica con el hipotiroidismo consiguiente. La esclerodermia o cualquiera de los componentes del síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, motilidad esofágica alterada, esclerodactilia y telangiectasias) en hasta 15 % de los pacientes. Se halla artritis inflamatoria en 10% a 20%, y puede hallarse síndrome de Sjögren definido por sequedad ocular y xerostomía en 75% de los pacientes o más. Se ha descrito una acidosis tubular renal que afecta al túbulo proximal o distal en la mitad de los pacientes la cual puede estar relacionada con un fenómeno autoinmune. Es común hallar una litiasis biliar, pero son raras otras enfermedades asociadas. Se ha descrito mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama.

Las complicaciones que se presentan, son las relacionadas con hipertensión portal como la hemorragia variceal, ascitis o encefalopatía, y las ocasionadas por la colestasis: osteopenia, prurito, deficiencia de vitaminas liposolubles, hipercolesterolemia y esteatorrea.

Tratamiento

No se ha demostrado ningún tratamiento que lleve a la reversión o la curación total. El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento eficaz para los pacientes con CBP, varios estudios han demostrado evidencias de una mejoría clínica y bioquímica, aunque los efectos sobre los cambios histológicos están menos claros. Los mecanismos por los cuales ejerce sus efectos no se conocen bien, Aunque existe evidencia de efectos citoprotectores y coleréticos además de alterar el pool de bilis por competencia en la captación por parte de los receptores ileales de los ácidos biliares. Así mismo, se asocia con una disminución en la producción de citocinas (7).

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Es una enfermedad autoinmune que daña a la vía biliar, afecta sobre todo a hombres y se asocia con la Colitis Ulcerosa Crónica inespecífica en un 70% de los casos. El diagnóstico se basa en el hallazgo bioquímico de colestasis y ocasionalmente se encuentran marcadores inmunológicos como son pANCA; los estudios radiológicos muestran en la colangiografía retrógrada endoscópica imagen de “árbol de invierno” que traduce zonas de estenosis a nivel de la vía biliar intra y extrahepática (15). Existe un tipo primario y secundario, los dos son indistinguibles radiológicamente, sin embargo el tipo primario es condicionado por una lesión de origen inmunológica desencadenada por una pérdida en la autorregulación del sistema inmunológico, en este tipo no se identifican factores etiológicos específicos y se asocia a la presencia de colitis inflamatoria crónica inespecífica (10). El tipo secundario se asocia factores infecciosos como citomegalovirus, y se presenta en pacientes inmunosuprimidos portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Las lesiones histológicas pueden ser difíciles de encontrar, debido a que están restringidos a conductos biliares de tamaño mediano que pueden no observarse en la muestra de biopsia. La lesión característica es el daño del conducto biliar con fibrosis y colangitis obliterante, rodeado de una zona de edema, se observa infiltrado linfocitario e histiocitario; el epitelio biliar muestra cambios degenerativos con picnosis nuclear y algunos linfocitos aislados en el epitelio. A diferencia de la CBP la membrana basal no está dañada y puede demostrar un

depósito hialino. Si la enfermedad progresa a fibrosis periductal es más evidente, en un estadio final es remplazado por depósito fibrobliterante ocasionando la pérdida de los conductos o ductopenia. La inflamación portal puede estar presente y está acompañada de varios grados de hepatitis de interfase.

Tablas de clasificaciones y criterios utilizados en el estudio.

Tabla 1. Clasificación de CHILD.

| | 1 PUNTO | 2 PUNTOS | 3 PUNTOS |
|-------------------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Encefalopatía | No | Grado I-II | Grado III-IV |
| Ascitis | Ausente | Moderada, de fácil control | A tensión, de difícil control |
| Bilirrubinas | | | |
| Sin colestasis | menos de 2 mg/dl | de 2 a 3 mg/dl | más de 3 mg/dl |
| Con colestasis | más de 4 mg/dl | de 4 a 10 mg/dl | más de 10 mg/dl |
| Albúmina | 3.5 | 2.8 – 3.5 | 2.8 |
| Tiempo de protrombina. | 70 % | 50-70% | 50% |

Cuadro 1. Criterios Diagnósticos para Hepatitis Autoinmune revisados por el grupo internacional de expertos en 1999.

- Laboratorio :Elevación sérica de aminotransferasas, globulinas séricas totales elevadas o IgG de 1.5 arriba del limite normal.
- Autoanticuerpos: ANA, SMA o anti-LKM1 a títulos de 1:80 o más.
- Excluir enfermedades hereditarias como enfermedad de Wilson, deficiencia de α 1-antitripsina, hierro sérico y ferritina.
- Excluir Hepatitis Virales
- Excluir daño hepático por alcohol y enfermedad hepática por fármacos.
- La histología hepática debe mostrar: hepatitis de interfase con actividad moderada a severa, infiltrado periportal asociado a necrosis en puentes.

Tabla 2. Clasificación de Dagradi para Várices Esofágicas.

| | |
|------------------|--|
| Grado I | Trayectos rectos, rosados, poco ingurgitados. |
| Grado II | Trayectos tortuosos, rosados, ingurgitados. |
| Grado III | Trayectos violáceos, rectos, ingurgitados. |
| Grado IV | Trayectos violáceos, tortuosos, ingurgitados en racimos. |
| Grado V | Presencia de manchas hematoquísticas, várice sobre várice. |

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad hepática de origen autoinmune, es una entidad que recientemente se diagnostica con mayor frecuencia, debido a que ya se cuenta con marcadores inmunológicos y radiológicos que permiten clasificarlas en tres entidades diferentes: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Debido que es un grupo de enfermedades recientemente valoradas, no hay estudios descriptivos que evalúen en nuestro Hospital las características epidemiológicas y clínicas de ésta patología, por lo que consideramos importante realizar éste estudio, dado que el Hospital Juárez es un centro de referencia que puede captar un gran número de casos.

OBJETIVO GENERAL

Describir y comparar las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de la enfermedad hepática autoinmune, en un grupo de pacientes del Hospital Juárez de México que ingresaron al Servicio de Gastroenterología.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes de cualquier género que han sido atendidas en hospitalización en el servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México.
2. De 16 a 80 años de edad, independiente de género.
3. Pacientes con hepatopatías autoinmunes diagnosticadas por medio de marcadores clínicos, de laboratorio, inmunológicos, radiológicos o incluso por biopsia.
4. Para el diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria se tomará en cuenta la presencia de colestasis con anticuerpos antimitocondriales positivos 1:180, y datos que pueden ser complementados con biopsia de hígado.
5. Para el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune se tomarán los criterios establecidos en 1999 por el *Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune*, ver cuadro correspondiente.
6. Para el diagnóstico de Colangitis Esclerosante Primaria se tomará como criterio diagnóstico la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con la imagen de “árbol de invierno”, que corresponde a zonas de dilataciones que alternan con zonas de estenosis en la vía biliar intra y extrahepática; o en su defecto una biopsia con presencia de colangiomas rodeados de fibras de colágena que semeja a la imagen en “capas de cebolla”.
7. El diagnóstico de Síndrome de Sobreposición se estableció por características clínicas, bioquímicas, inmunológicas y radiológicas de más de una enfermedad que ocurren en un mismo paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que no cuenten con criterios diagnósticos concluyentes de hepatopatía autoinmune valorado por marcadores inmunológicos, radiológicos o biopsia, o que no cuenten con estudios requeridos completos.
2. Pacientes con expediente clínico incompleto con el cual no sea posible recopilar la información necesaria.

LUGAR

Servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México con pacientes captados en hospitalización.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo, y comparativo; las mediciones serán de carácter cuantitativo y cualitativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo con revisión de expedientes de casos de pacientes con diagnóstico de hepatopatías autoinmunes, registrados en el censo de pacientes hospitalizados en los últimos 3 años. Se clasificó a los pacientes según su diagnóstico, surgiendo 4 grupos; uno formado por pacientes con diagnóstico de CBP, otro con HA, uno más de CEP y finalmente el de Síndrome de Sobreposición (S. SP) que fueron pacientes que tenían características de más de una de las enfermedades previamente mencionadas.

A cada paciente se le analizó: edad, sexo, forma de presentación del cuadro, hallazgos de la exploración, perfil bioquímico (bilirrubinas, transaminasas, gamaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, albúmina, globulina y tiempos de coagulación). Los marcadores inmunológicos que fueron determinados son: ANA (anticuerpos anti-nucleares), AMA (anticuerpos antimitocondriales), AML (anticuerpos antimusculo liso), inmunoglobulina G y M. Los aspectos ultrasonográficos tomados en cuenta, fue el tamaño del hígado, medida de la porta y el colédoco, así como la presencia de esplenomegalia y ascitis. Las características endoscópicas valoradas fueron: la presencia de várices esofágicas y su grado (ver clasificación de Dagradi en tabla 2). y la gastropatía portal.

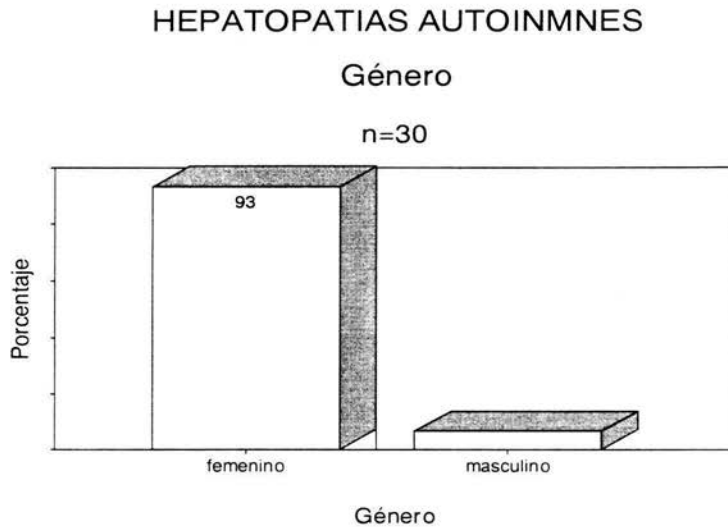
Una vez obtenidos todos los parámetros previamente referidos: se le determinó a cada paciente la presencia de colestasis mediante la determinación de bilirrubinas, gamaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina, la presencia de transaminasemia, la función de síntesis por determinación de albúmina, colesterol y TP. El hiperesplenismo fue valorado por la cuantificación de leucocitos y plaquetas. Se calculo la insuficiencia hepática por la clasificación de CHILD PUGH (ver sección de tablas y cuadros).

ANALISIS ESTADISTICO

Las mediciones que se llevarán a cabo son de tipo cuantitativo y cualitativo, se utilizarán frecuencias relativas y absolutas así como estadística descriptiva.

RESULTADOS

De 120 pacientes que se captaron con diagnóstico de hepatopatopatía autoinmune se seleccionaron 30 pacientes, ya que fueron los que tuvieron todos los estudios completos en el expediente. De 30 pacientes, 3 fueron del género masculino y 27 femenino. La edad mínima obtenida fue de 26 años y la máxima de 81 años con un promedio de 50.23.



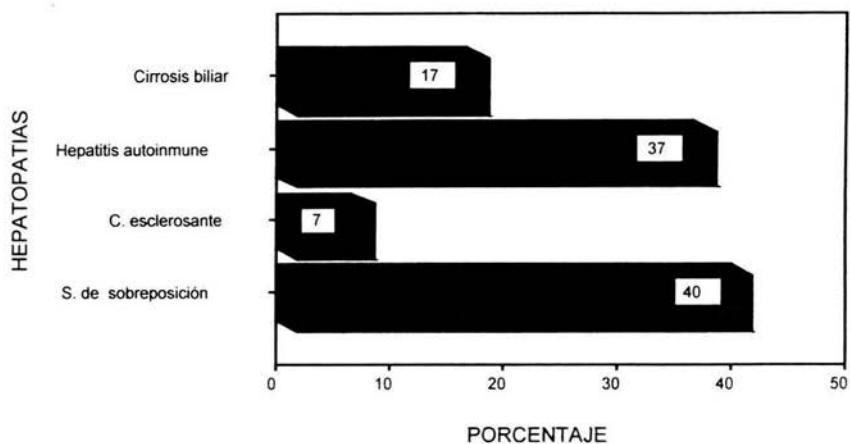
Gráfica 1. Distribución de pacientes por género.

La agrupación de pacientes según diagnóstico resultó en 5 con diagnóstico de CBP, 11 con HA, 12 de (S.SP) y 2 con CEP. Los porcentajes se muestran en la gráfica 2.

Se descartó cualquier hepatopatía de otro origen; en todos los pacientes no se encontró antecedente de ingesta de alcohol a dosis hepatotóxicas, no hubo ingesta de medicamentos o toxinas hepatotóxicas; solo una paciente con diagnóstico de S. SP tenía exposición laboral a anestésicos. El panel viral fue negativo en todos los pacientes. Un 15% de los pacientes tenía coexistencia de enfermedades reumatológicas como Lupus eritematoso Sistémico, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, enfermedad articular y fenómeno de Raynaud.

HEPATOPATIAS AUTOINMUNES

TIPOS



Gráfica 2. Distribución de pacientes según diagnóstico

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento de la hospitalización fueron ascitis, ictericia, prurito, hemorragia digestiva, dolor en hipocondrio derecho y encefalopatía. Se describe a continuación el porcentaje de pacientes que lo presentó.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes

| MANIFESTACION CLINICA | % de pacientes |
|-----------------------------------|----------------|
| Ascitis | (14) 46.66% |
| Ictericia | (13) 43.33% |
| Prurito | (12) 40% |
| Hemorragia de tubo digestivo alto | (11) 36.66% |
| Dolor en Hipocondrio derecho | (10) 33.33% |
| Pérdida de peso | (9) 30% |
| Encefalopatía | (3) 10% |

A continuación se describe el perfil bioquímico encontrado en el estudio.

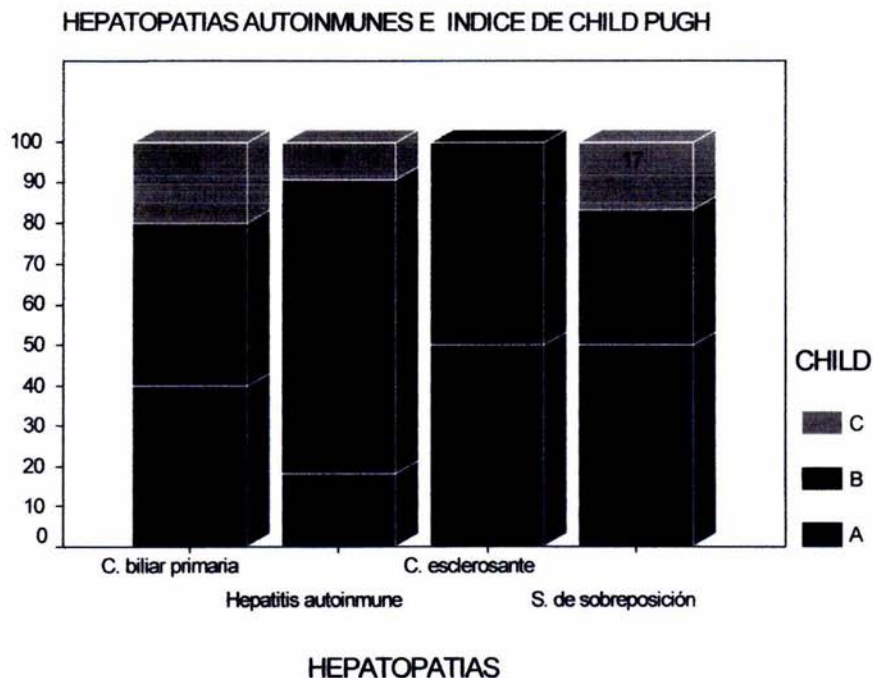
Tabla 4. Perfil bioquímico

| Estadística descriptiva | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar |
|-------------------------|----|---------|----------|------------|---------------------|
| Albúmina | 30 | 1.29 | 4.18 | 3.0433 | .7451 |
| BD* | 30 | .22 | 17.42 | 3.0833 | 4.4106 |
| BT* | 30 | .42 | 24.00 | 4.4927 | 5.8016 |
| C3 | 30 | 8.81 | 218.00 | 91.4203 | 52.1437 |
| C4 | 30 | 6.03 | 92.00 | 22.5777 | 18.0825 |
| COLEDOCO | 30 | 2.40 | 10.00 | 4.6300 | 1.7355 |
| COLESTEROL | 30 | 87.00 | 451.00 | 176.7667 | 90.1882 |
| CREATININA | 30 | .40 | 2.39 | .9260 | .3788 |
| DHL | 30 | 225.00 | 742.00 | 409.8333 | 135.0921 |
| EDAD | 30 | 26 | 81 | 50,23 | 15,66 |
| FOSFATASA ALCALINA | 30 | 47.00 | 1,715.00 | 474.7333 | 488.9250 |
| FIBRINOGENO | 30 | 108.00 | 1,050.00 | 356.1667 | 199.8839 |
| GGT | 30 | 21.00 | 822.00 | 275.6977 | 249.7914 |
| GLOBULINAS | 30 | 1.70 | 5.48 | 4.0100 | .8935 |
| GLUCOSA | 30 | 41,00 | 249,00 | 105,4667 | 47,2307 |
| HB | 30 | 3.90 | 16.10 | 11.6590 | 3.0509 |
| IGG | 30 | 243.00 | 3,980.00 | 1,802.7667 | 733.7233 |
| IGM | 30 | 41.00 | 2,060.00 | 282.7000 | 360.4313 |
| LEUCOCITOS | 30 | 2380.00 | 13960.00 | 6016.9667 | 3083.0239 |
| PLAQUETAS | 30 | 31000 | 553000 | 162566,67 | 122718,82 |
| DM PORTA | 30 | 8.00 | 18.00 | 11.0333 | 2.2664 |
| TGO | 30 | 17.00 | 430.00 | 113.1333 | 93.5052 |
| TGP | 30 | 13.00 | 613.00 | 117.8333 | 130.6652 |
| TP | 30 | 11.70 | 21.70 | 15.1000 | 2.5927 |
| TRIGLICERIDOS | 30 | 55.00 | 675.00 | 165.9333 | 118.8868 |
| TTP | 30 | 26.00 | 54.00 | 33.1453 | 5.6847 |
| UREA | 30 | 11.30 | 96.00 | 37.6033 | 21.3377 |

La insuficiencia hepática se calculo por medio de la clasificación de Child Pugh

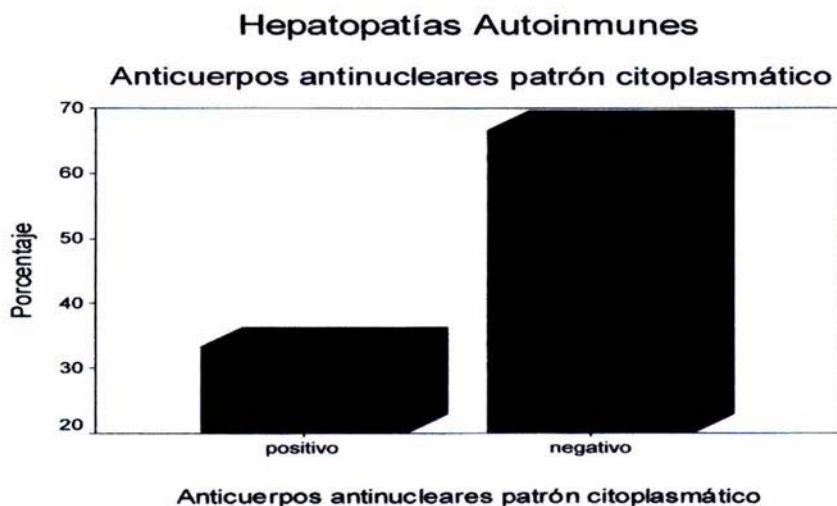
Tabla 5. Clasificación de Chile Pugh.

| Child | TOTAL N=30 | CBP N=5 | HA N=11 | SX.SP N=12 | CEP N=2 |
|----------|---------------|------------|------------|---------------|------------|
| A | (11) 36.66% | (2) 40% | (2) 18.18% | (6) 50% | (1) 50% |
| B | (15) 50% | (2) 40% | (8) 72.72% | (4) 33.33% | (1) 50% |
| C | (4) 13.37% | (1) 20% | (1) 9.09% | (2) 17% | (0) |

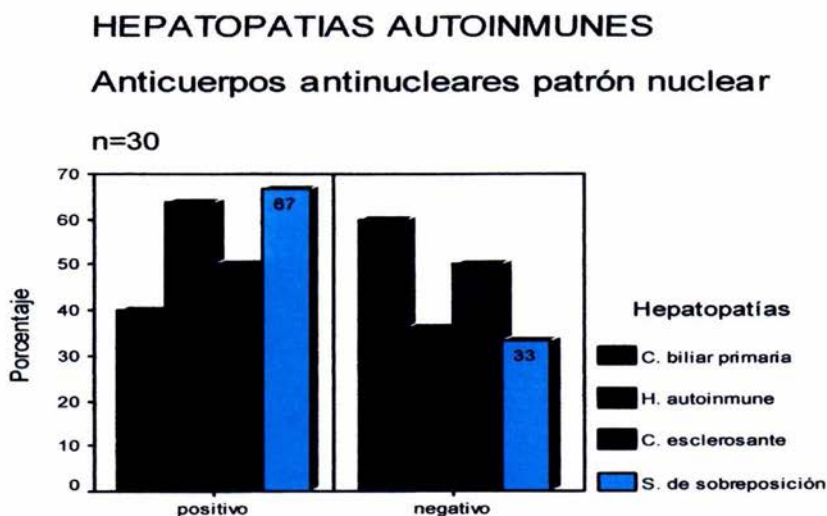


Gráfica 3. Distribución de pacientes por grado de insuficiencia hepática según clasificación de Child Pugh.

Los marcadores inmunológicos determinados fueron ANA, AMA y AML. En las siguientes gráficas se muestra el porcentaje de pacientes agrupados por diagnóstico que tuvieron anticuerpos positivos.

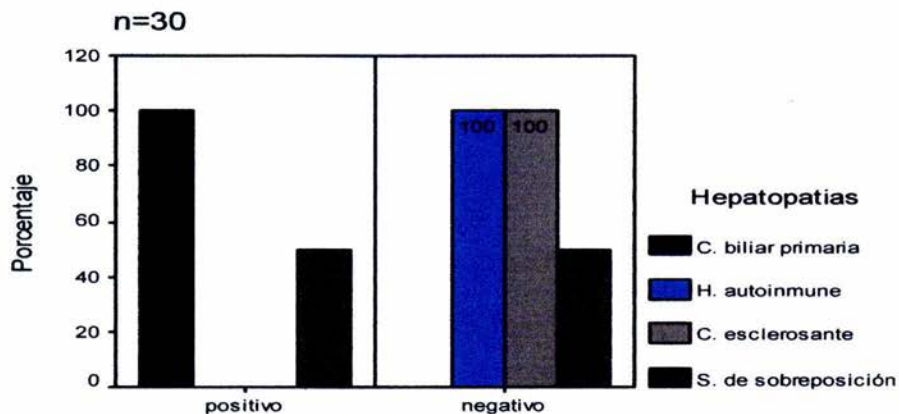


Gráfica 4. Porcentaje de pacientes en general con ANA patrón citoplasmático positivo y negativo.



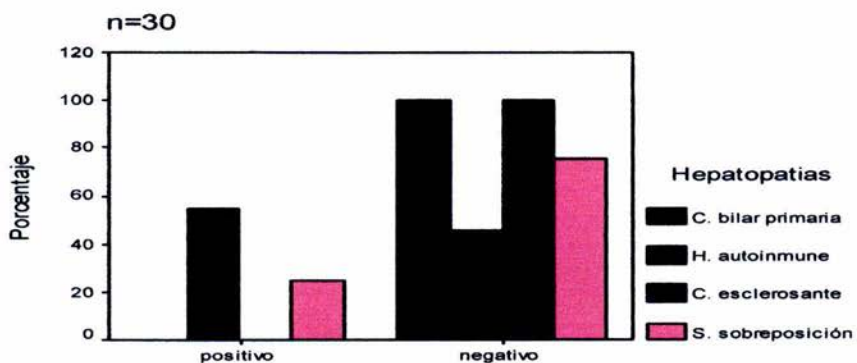
Gráfica 5. Porcentaje de pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA), patrón nuclear.

HEPATOPATIAS AUTOINMUNES ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES



Gráfica 6. Pacientes agrupados por diagnóstico con anticuerpos antimitocondriales positivos y negativos .

HEPATOPATIAS AUTOINMUNES ANTICUERPOS ANTIMIMUSCULO LISO



Gráfica 7. Pacientes agrupados por diagnóstico con anticuerpos antimitocondriales positivos y negativos.

La colestasis se determinó por medio de los niveles de bilirrubina, gamaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina. Se consideró leve con niveles de GGT de 50-200, FA 120-200, y Bilirrubinas de 2 a 5; moderada con GGT de 201-400, FA 201-400 y bilirrubinas de 5-7. Severa con GGT de más de 400, FA arriba de 400 y bilirrubinas de más de 7.1.

Tabla 6. Colestasis observada en los grupos de pacientes

| colestasis | TOTAL | CBP | HA | SX. SP | CEP |
|------------|-------------|---------|------------|------------|----------|
| Leve | (10) 33.33% | (2) 40% | (5) 45.45% | (3) 25% | (0) |
| Moderada | (4) 13.33% | (2) 40% | (0) | (2) 16.66% | (0) |
| Severa | (8) 26.66% | (1) 20% | (0) | (5) 41.66% | (2) 100% |

La función de síntesis se valoró por medio de la determinación de colesterol, albúmina y tiempos de coagulación. Se consideró baja si en al menos dos de las tres determinaciones tomadas en cuenta, los niveles se encontraban por abajo del valor normal. Albúmina = 3.5, colesterol = 200 y tiempo de protrombina de = 70%.

Tabla 7. Función de síntesis hepática

| Función de síntesis | TOTAL N=30 | CBP N=5 | HA N=11 | SX SP N=12 | CEP N=2 |
|---------------------|---------------|------------|------------|---------------|------------|
| Normal | (12) 40% | (3) 60% | (2) 18.18% | (6) 50% | (1) 50% |
| Baja | (18) 60% | (2) 40% | (9) 81.81% | (6) 50% | (1) 50% |

El hipersplenismo se valoró por medio de la cuenta de plaquetas y leucocitos. Se consideró presente si en las dos determinaciones la cuenta de células estaba por abajo del valor normal.

Tabla 8. Hipersplenismo

| Hipersplenismo | TOTAL | CBP | HA | SX SP | CEP |
|----------------|-------------|---------|------------|-------------|-----|
| Presente | (23) 76.66% | (3) 60% | (9) 81.81% | (11) 91.66% | (0) |
| Ausente | (7) 23.33% | (2) 40% | (2) 18.18% | (1) 8.33% | (0) |

Los hallazgos ultrasonográficos encontrados se esquematizan en la siguiente tabla.

Tabla 9 Hallazgos ultrasonográficos

| | CBP | HA | SX. SP | CE |
|--------------------------------|---|---|--|---|
| ASCITIS | Presente:(3) 60% Ausente:(2) 40% | Presente:(8) 73% Ausente:(3) 27% | Presente:(7) 58% Ausente:(5) 42% | Ausente en los 2 pacientes |
| TAMAÑO DEL HIGADO | Normal:(2) 40% Pequeño:(3) 60% Grande:(0) | Normal:(7) 64% Pequeño:(2) 18% Grande:(2) 18% | Normal:(9) 75% Pequeño:(2) 17% Grande:(1) 8% | Normal:(1) 50% Pequeño:(0) Grande:(1) 50% |
| ESPLENOME--- -GALIA | Presente:(2) 40% Ausente(3)60% | Presente:(9) 82% Ausente:(2) 18% | Presente:(8) 67% Ausente:(4) 33% | Ausente en los 2 pacientes |
| COLEDOCO | Normal:(5) 100% | Dilatado:(1) 9% Normal:(10) 91% | Dilatado:(1) 8% Normal:(11) 92% | Normal:(2)100% |

Los hallazgos endoscópicos tomados en cuenta fueron presencia de varices esofágicas y su grado según la clasificación de Dagradi y severidad de la gastropatía portal.

Tabla 10. Hallazgos endoscópicos (VARICES ESOFAGICAS)

| Varices | TOTAL | CBP | HA | SX. SP | CEP |
|------------------|--------------|------------|------------|---------------|------------|
| GRADO I | (3) 10% | (0) | (2) 18.18% | (1) 8.33% | (0) |
| GRADO II | (1) 3.3% | (0) | (0) | (1) 8.33% | (0) |
| GRADO III | (4) 13.33% | (1) 20% | (2) 18.18% | (1) 8.33% | (0) |
| GRADO IV | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| GRADO V | (8) 26.66% | (2) 40% | (2) 18.18% | (4) 33.33% | (0) |
| AUSENTES | (14) 53.33% | (2) 40% | (5) 45.45% | (5) 41.66% | (2) 100% |

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 11. Hallazgos endoscópicos (GASTROPATIA PORTAL)

| GASTROPATIA | TOTAL N=30 | CBP N=5 | HA N=11 | SX. SP N=12 | CEP N=2 |
|-------------|---------------|------------|------------|----------------------|----------------------|
| Leve | (7) 23.33% | (0) | (3) 27.27% | (4) 33.33% | (0) |
| Severa | (6) 20% | (2) 40% | (2) 18.18% | (2) 16.66% | (0) |
| Ausente | (17) 56.66% | (3) 60% | (6) 54.54% | (6) 50% ^c | (2)100% ^c |

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Por otra parte se realizó Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) solo en cuatro pacientes. En dos fue como prueba “ diagnóstica de oro”, ya que se sospechaba del diagnóstico de colangitis esclerosante primaria; las imágenes radiológicas de éstos dos estudios mostraron la típica imagen en “árbol de invierno”, que traduce segmentos de estenosis de la vía biliar que alternan con segmentos dilatados; éstos hallazgos confirmaron el diagnóstico sospechado que también se corroboró por imágenes histológicas obtenidas por biopsia hepática percutánea. Las otras CPRE se realizaron con fines terapéuticos ya que se trataba de pacientes con sospecha diagnóstica de coledocolitiasis.

Biopsia Hepática

La biopsia hepática se realizó en 11 de los 30 pacientes, ésta fue por vía percutánea. La descripción histológica fue detallada en 7 de las 11 biopsias, las 4 restantes solo reportaban “hallazgos compatibles con diagnóstico de envío”. En todas las biopsias el diagnóstico histológico confirmó la sospecha diagnóstica.

CONCLUSIONES

El mayor número de casos de Hepatopatías Autoinmunes reportados en la literatura, son consecuencia del mayor conocimiento acerca del cuadro clínico, fisiopatología y métodos diagnósticos, el tratamiento hasta estos momentos es poco alentador, ya que solo ofrece mejorar la calidad de vida, retardar las complicaciones y en el mejor de los casos obtener curación cuando se realiza trasplante hepático, aún con la elevada morbi-mortalidad que el mismo conlleva. Desafortunadamente en nuestro medio éstos casos son pocos, y solo las clases altas son las que pueden sostener su elevado costo.

Por otra parte también son muchos los aspectos que se desconocen de éstas enfermedades como son factores etiológicos y aún parte de su fisiopatología; aunque se ha identificado asociación con determinantes genéticos, en un camino que apenas se empieza andar.

En éste estudio solo se captó a los pacientes registrados en el censo de hospitalizados, lo que traduce que se encontraban en una fase intermedia o avanzada de la evolución natural de la enfermedad. Al igual que en la literatura, se observa que el género más afectado es el femenino, y una gran parte de pacientes se encuentra en edad reproductiva lo cual provoca un desajuste en dinámica familiar y social.

La asociación con otras enfermedades de origen inmunológico también fue evidente, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad hepática fue la única manifestación. No se identificaron otros factores diferentes a los reportados en la literatura. Las manifestaciones clínicas fueron típicas de un problema hepático que conlleva a insuficiencia hepática e hipertensión portal, sin embargo también se observó cierto grado de confusión, debido a que éstos pacientes tienen mayor predisposición de desarrollar litiasis vesicular (35% en nuestro estudio), muchas veces se diagnosticaron inicialmente como una colecistitis litiasica. Dos pacientes, una con diagnóstico de HA y otra con S. SP desarrollaron colédoco litiasis cuando ya tenían el diagnóstico inmunológico. Esto nos deja claro que detrás de cualquier cuadro de litiasis vesicular con todos los factores de riesgo que ya se conocen, nos debe llevar a investigar más allá de su causa.

En cuanto a los parámetros bioquímicos hay marcadores que nos ayudan a determinar el grado de insuficiencia hepática cuando se correlacionan con algunas manifestaciones

clínicas, como la encefalopatía y ascitis, nos referimos a la clasificación de CHILD PUGH, en nuestro estudio nos damos cuenta que la mayor parte (50%) se encuentra en un estadio intermedio que es el B, recordando que nuestra población estudiada solo fue de pacientes hospitalizados con manifestaciones tempranas y tardías de la enfermedad; lo cual nos puede alentar a pensar que si se realiza un estudio en el grupo de pacientes de la consulta externa, nos revele un mayor porcentaje de pacientes en estadio inicial A, a los cuales se les pueda brindar un tratamiento temprano que retarde por más tiempo la aparición de complicaciones; y por otro lado se les pueda estudiar el comportamiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La colestasis se corroboró que es más frecuente y de mayor intensidad en pacientes con CBP y CEP, lo que llama la atención es que no siempre los niveles altos de fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa se correlacionan con niveles altos de bilirrubinas como es uno de los casos de CEP. También se encontró cierta colestasis en algunas HA aunque ésta fue leve. En algunos casos de S. SP se encontró colestasis severa (42%) y moderada en (16.66%), de este grupo 4 pacientes (33.33%) tienen AMA positivos, sin embargo se catalogaron como S. SP debido a que en 3 se reportan cambios histológicos compatibles con hepatitis autoinmune (infiltrado periportal y necrosis en puentes) y el otro tiene AML positivos. Se considera en la literatura que precisamente este grupo de pacientes con características clínicas, bioquímicas, inmunológicas o histológicas tan variadas e inespecíficas que son parte de dos o más entidades distintas; se encuentran en un estadio intermedio de dos enfermedades, y a la larga éstos manifiestan las características específicas una de las dos, e incluso los marcadores inmunológicos cambian, presentando los específicos la enfermedad. La importancia de este síndrome radica en que el clínico se enfrenta al tipo de tratamiento que debe brindar.

El mayor grado de insuficiencia hepática, la función de síntesis hepática baja, el hiperesplenismo, el hígado pequeño, el bazo aumentado de tamaño, la presencia de ascitis y de varices esofágicas, se correlacionaron en forma proporcional en la mayoría de los casos (65%), revelando que a mayor alteración en la función de síntesis y un Child B y C, mayor es el grado de daño hepático, encontrando también datos de hiperesplenismo en la biometría hemática con bazo aumentado de tamaño en el ultrasonido y mayor hipertensión portal valorada por porta mayor de 10mm, ascitis y presencia de varices esofágicas y/o

gastropatía portal. También se observó que no en todos los pacientes se observa ésta correlación, y esto posiblemente se deba a que algunos de los estudios como el ultrasonido y la endoscopia son en ocasiones reportados con hallazgos con un margen de error amplio, debido a que las mediciones hechas por dos interobservadores son subjetivas y no precisas, de tal forma que para uno pueda representar una cosa y para el otro una distinta.

Lo cierto es que a pesar del avance que se da a pasos agigantados en ciencia y tecnología, de la misma forma nos estamos enfrentado cada vez más a enfermedades nuevas o que ya existían pero no se diagnosticaban, de las cuales se ignora gran parte de sus aspectos y por lo tanto no tenemos armas con que combatir las. Parece ser que éstas nuevas enfermedades tienen como común denominador el sistema inmunológico. Sin dejar de mencionar a infecciones virales como el VIH que dañan éste mismo sistema aunque de distinta forma, las enfermedades autoinmunes también se relacionan con dicho sistema, pero condicionadas por un “error” en el sistema de defensa que termina en “autodestrucción” de ciertos blancos celulares y órganos específicos. Lo que nos hace pensar que su origen pueda ser por la agresión de factores externos que condicionan un daño en lo más esencial de la vida que es cada uno de nuestros genes, y esto trastorna esa perfecta máquina que es nuestro cuerpo.

BIBLIOGRAFIA

1. Czaja AJ: Autoimmune chronic active hepatitis: Chronic Active Hepatitis. The Mayo Clinic Experience. New York. Marcel Dekker 1996:105-126.
2. Czaja AJ: Clinical aspects of autoimmune hepatitis in North América. In Nishioka M. Autoimmune Hepatitis. Amsterdsm, Elsevier 1994: pp 27-43.
3. Batts KP, Ludwig J: Histopathology of autoimmune chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. In Krawitt EL, Wiesner RH. Autoimmune Liver Diseases New York. Raven Press 2001:75-92.
4. Balan V, Batts KP. Histologic evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 1999;18:1392-1398.
5. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R et al: Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: What is the risk? Hepatology 1992;15:858-862.
6. Kaplan MM, Primary biliary cirrhosis. N Engl J. Med 1987;316: 521-528.
7. Lindor KD, Dickson ER, Balducci WP, et al: Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1994;106:1284-90.
8. Maddrey WC: Bone disease in patients with primary biliary cirrhosis. Prog Liver Dis 9:537-554.
10. Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, Dickson ER. Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2001;88:108-114.
11. Slessinger. Tratado de Gastroenterología y Hepatología. Sexta edición.
12. Czaja AJ: Autoimmune hepatitis and viral infection. Gastroenterol Clin North Am 1994;23:547-566.
13. Manns MP, Obermayer-Straub P. Autoimmune hepatitis: Recent Advances. Gut 2000; 47 (Suppl 3): A-14.
14. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. Am J. Gastroenterol 2001;96 (4):1224-31.
15. Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis. Gut 2000; 47 (suppl 3): A-19.

16. Feld JJ, Heathcote EJ, Dinh H, Wanless IR. Autoimmune hepatitis. Features of asymptomatic and AMA positive variants. *Gastroenterology* 2001; 120 (5) Suppl 1:A-76.
17. Dienes H, Erberich H. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clinics in liver Disease* vol.6. numero 2. mayo 2002.
18. Ding You Li MD, Kathleen B. Autoimmune Hepatitis. *Adolescent Medicine Clinics*. Vol. 15, no.1, febrero 2004.
19. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N. Engl J Med* 1996;334:897-903.
20. El-Sahabrawi M, Wilkinson ML. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 1987;92:1226-1235.
21. Alvarez F, Berg PA, Bianchi. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol* 1999;31:929-938.
22. Czaja AJ, Fresse DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 32:479-497.
23. Dienes HP, Popper H, Manns M. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterol* 1989;27:325-30 Abstrac.
24. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-5
25. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
26. Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol* 1986;2:123-31
27. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J. Hepatology* 2000;33:537-42.