



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM “LIC. ARTURO MONTIEL ROJAS”

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA EN
ENFERMEDADES COLESTÁSICAS AUTOINMUNES EN EL CENTRO
MÉDICO ISSEMYM TOLUCA”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. NOÉ AYALA HARO**

**ASESORES DE TESIS:
DRA. MARÍA SARAI GONZÁLEZ HUEZO
DR. EDUARDO BREA ANDRÉS**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México a 23 de octubre de 2019

issemym



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.

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.”

- Gregorio Marañón (1887-1960)

Agradecimientos

A mi familia, pues sin su amor, esto no hubiera sido posible.

A mis profesores y amigos, que con sus enseñanzas, paciencia y apoyo incondicional me enseñaron algo más que sólo medicina.

Al Centro Médico ISSEMYM Toluca, a su personal, a su gente y sobre todo a los pacientes, esto es para ustedes.

ÍNDICE

Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Métodos.....	14
Implicaciones éticas.....	20
Organización.....	20
Presupuesto y financiamiento.....	21
Resultados.....	21
Discusión.....	23
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexos.....	28

MARCO TEÓRICO

Introducción

Las hepatopatías colestásicas tipo colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP), representan un grupo de enfermedades donde el daño es inmune-mediado se dirige al epitelio biliar y en general se definen como enfermedades progresivas, inmunorreactivas e inflamatorias de los conductos biliares. Se encuentran representadas por la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Las secuelas clínicas de dichas enfermedades incluyen obliteración progresiva de los conductos biliares que finalmente conducen a colestasis y potencialmente a cirrosis. La etapa inicial de la enfermedad es a menudo asintomática.^{1, 2}

Colangitis Biliar Primaria

Es una entidad autoinmune, predomina en mujeres (1/1000 mayores de 40 años), caracterizada por colestasis, anticuerpos antimitocondriales (AMA) que son positivos en el 90% de los casos, o anticuerpos antinucleares (ANA) específicos, con evidencia histológica de granulomatosis crónica no supurativa y colangitis ductal linfocítica. El diagnóstico inicial debe sospecharse en colestasis persistente o síntomas que incluyan prurito o fatiga. La fosfatasa alcalina (FA) se encuentra elevada y se asocia a ductopenia y progresión de la enfermedad. Puede haber incremento en los valores de IgM.³

Historia

La enfermedad fue nombrada inicialmente por Addison & Gull como vitiligoidea en 1851, cuando describieron 3 casos de mujeres con lesiones dérmicas opacas, ictericia y enfermedad hepática. Uno de los casos, una mujer de 33 años desarrolló

ictérica, hepatomegalia, prurito e irritación dérmica, desarrollando 14 meses después placas amarillas alrededor de los ojos y en las articulaciones; el nombre derivó de la combinación de vitíligo y queiloide. Autores posteriores determinaron que había cirrosis biliar no obstructiva en esta entidad, por lo que posteriormente se llamó Síndrome de Addison-Gull. En 1875, Hanot acuña el término cirrosis hipertrófica con ictericia crónica para referirse a esta enfermedad. En 1931 el nombre fue cambiado por Siegmund a colangitis lenta, y más adelante en 1949 MacMahon la denomina cirrosis biliar xantomatosa. Fue en 1956 cuando Ahrens acuña el término cirrosis biliar primaria, mismo que perduró hasta el 2015 cuando el término fue cambiado a colangitis biliar primaria, conservándose el acrónimo CBP y eliminando el estigma de los pacientes que la padecen, ya que la cirrosis se presenta solo en el estadio final de la enfermedad.^{3, 4}

Epidemiología

La enfermedad se diagnostica principalmente en mujeres, con una relación 10:1 con respecto a hombres.^{5,6} Una revisión sistemática basada en estudios epidemiológicos realizados en 2012 en Europa, Norte América, Asia y Australia, demostró una incidencia de 0.9-5.8 por cada 100 000 personas, siendo el 92% mujeres. La prevalencia de la enfermedad va desde 1.91-40-2 por cada 100 000 habitantes, misma que va en incremento debido probablemente al reconocimiento de la enfermedad, incremento de supervivencia debido al uso de ácido ursodeoxicólico (AUDC) y al mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos. Existe diferencia en cuanto a la asociación geográfica y la prevalencia de la enfermedad, lo que sugiere que existe un rol ambiental para su desarrollo.⁷

Fisiopatología

La CBP es una enfermedad autoinmune caracterizada por colangitis destructiva crónica no supurativa, asociada con destrucción selectiva de ductos biliares pequeños intrahepáticos por células inflamatorias, principalmente linfocitos y células plasmáticas. El daño biliar progresivo eventualmente resultará en pérdida de ductos biliares y fibrosis. Los AMA y altos niveles de IgM son característicos en estos

pacientes, pero el mecanismo por el cual dichos anticuerpos produce lesión al tejido hepático aún es desconocido.⁸

Se piensa que la enfermedad se ve desencadenada por una interacción compleja entre factores ambientales y predisposición genética. Se ha descrito una asociación a la exposición de áreas donde se realiza depósito de desechos tóxicos y zonas de bajo estatus socioeconómico. Otras asociaciones encontradas son agentes infecciosos como *Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae*, *Novosphingobium aromaticivorans*, además de retrovirus, *Toxoplasma gondii* entre otros, el uso de tinte para el cabello y pintura de uñas, tabaquismo; sin embargo, no se ha encontrado una relación causal directa.^{9, 10, 11}

Del 1 al 6% de los pacientes con CBP tiene un familiar de primer grado afectado por la entidad. Las hijas de pacientes tienen un riesgo 11 veces mayor de padecer la enfermedad. La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 63%, lo que destaca la importancia de factores no genéticos.¹¹

Algunos alelos reportados incluyen el DRB1*08, DR3, DPB*0301, DRB1*08-DQA1*0401-DQB1*04, estos se asocian a mayor susceptibilidad de la enfermedad, mientras que DRB*11 y DRB1*13 confieren un factor de protección.¹²

La lesión básica final es la destrucción de las células epiteliales biliares. El daño es consecuencia del ataque inmune a dichas estructuras por la pérdida de la tolerancia inmune, alteración de la inmuno-regulación y apoptosis de las células epiteliales biliares. Las células efectoras son linfocitos T auto-reactivos ante los dominios lipil interno y externo de las subunidades E2 del complejo enzimático piruvato-deshidrogenasa (PDC-E2). Esta estructura se localiza en la membrana mitocondrial interna y se encarga de catalizar la descarboxilación oxidativa de los sustratos de ácidos cetónicos.¹¹

Pronóstico

Los pacientes con CBP presentan una tasa de supervivencia menor en comparación con la población general, los factores que determinan dicho pronóstico son: estado histológico basado en puntuación de Scheuer y Ludwig avanzado, respuesta al tratamiento, ser hombre, la edad mayor a 60 años, factores bioquímicos como bilirrubina >2 mg/dL sostenida.¹³

Se han desarrollado diversas escalas para predecir la supervivencia en pacientes con CPB, ya sea sin tratamiento (Mayo score), o después de iniciar tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) (Paris I y II). De forma más reciente se desarrollaron otras escalas a partir de cohortes internacionales que incluyeron miles de pacientes con CBP y que parecen ser más precisas (GLOBE y UK-PBC).¹⁴

Tratamiento

El AUDC es en la actualidad la primera opción de tratamiento para pacientes con CBP y alteraciones bioquímicas, la administración recomendada en adultos es de 13-15mg/kg/día dividido en 2 dosis. El AUDC es el epímero 7- β del ácido del ácido biliar humano quenodeoxicólico, un ácido biliar hidrofílico que se absorbe principalmente en el intestino delgado y se transporta hacia el hígado a través de la circulación portal, conjugado con glicina y taurina y secretado activamente por la bilis. El AUDC conjugado compite con los ácidos biliares endógenos para el transporte activo en el torrente portal y experimenta recirculación enterohepática, mientras que las moléculas de AUDC no absorbidas se desconjugan, luego se convierten en ácido litocólico por bacterias intestinales y finalmente se eliminan en las heces.¹⁵ Además, actúa como antiinflamatorio estimulando la secreción de bicarbonato por parte de los colangiocitos, reduciendo el efecto tóxico de los ácidos biliares sobre la membrana celular.¹⁶ La introducción de dicho fármaco ha modificado de manera significativa el pronóstico de los pacientes, ya que la supervivencia de los respondedores es similar incluso a la población general.^{17, 18}

El receptor farnesoide X (FXR) es un objetivo para los ácidos biliares y se ha demostrado su capacidad para regular a la baja la inflamación en múltiples órganos

diana, incluidos el hígado, intestino y cerebro. La activación de FXR reduce la síntesis de ácidos biliares mediante la inhibición del colesterol 7-alfa-hidroxilasa (CYP7A1), que se sabe es el paso limitante de la síntesis de ácidos biliares. En 2016 se aceptó el ácido obeticólico, para el tratamiento de CBP.¹⁹ El fármaco aún no está disponible en México.

Colangitis Esclerosante Primaria

La CEP fue descrita inicialmente en 1867 por Hoffman; es una enfermedad crónica e idiopática del hígado donde la inflamación y fibrosis conducen a estenosis biliares multifocales. La asociación estrecha con enfermedad inflamatoria intestinal es un sello distintivo de la afección. La patogenia es desconocida y a la fecha no hay terapia médica efectiva para esta condición.^{20, 21} Mas del 50% de los pacientes necesitan trasplante hepático dentro de 10 a 15 años del desarrollo de los síntomas, como resultado en la reducción de la calidad de vida, colangitis, cirrosis biliar secundaria y enfermedad hepatobiliar maligna.²²

Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes

Aproximadamente el 60% de los pacientes con CEP son hombres, y la edad media al momento del diagnóstico es de 41 años. La incidencia varía de 0 a 1.3 casos por cada 100 000 personas por año y la prevalencia varía de 0 a 16.2 por cada 100 000 personas.²¹ El 60 a 80% de los casos en la población del norte de Europa está claramente asociado a enfermedad inflamatoria intestinal.²²

Fisiopatología

La causa sigue siendo desconocida, aunque varios estudios a gran escala han identificado asociaciones genotípicas en cohortes con CEP; la predisposición genética está respaldada por múltiples estudios que muestran un riesgo de la enfermedad, de casi 100 veces mayor en los familiares de primer grado. De manera similar, las asociaciones con haplotipos de antígeno leucocitario humano (HLA) han sido reconocidas durante mucho tiempo, particularmente HLA-DR3 (DRB1*0301) y HLA-B8 (B*0801). Así mismo la asociación con EII apunta a un posible papel de

autoinmunidad. Se han sugerido otras causas como mutaciones del gen que codifica el receptor transmembrana de la fibrosis quística y las infecciones recurrentes.^{23, 24}

Manifestaciones clínicas

La CEP es insidiosa; alrededor de la mitad de los pacientes con esta condición no tienen síntomas, recibiendo el diagnóstico luego del abordaje de pruebas de función hepáticas anormales. Los signos más frecuentes al momento del diagnóstico son hepatomegalia (44%) y esplenomegalia (39%). Cuando los síntomas están presentes, dolor abdominal (20%), prurito (10%), ictericia (6%) y fatiga (6%), son los predominantes. Los criterios diagnósticos incluyen aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en suero que persiste por más de 6 meses, estenosis de ductos biliares en colangiografía o colangiopancreatografía retrógrada endsocópica (CPRE) y la exclusión de colangitis esclerosante secundaria. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, a menos que se trate de CEP de ducto pequeño o una sobreposición con hepatitis autoinmune.²¹

Diagnóstico

Existen autoanticuerpos no específicos en cerca del 97% de los pacientes. Los más comúnmente encontrados son anti-músculo liso (SMA) y antinucleares (ANA) en aproximadamente el 75% de los pacientes; los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (pANCA) pueden ser detectados en 30-80% de los pacientes.²⁵

La ecografía abdominal es útil para excluir cálculos biliares que pueden complicar enfermedad estenosante, así mismo también puede identificar hipertensión portal y agrandamiento de la vesícula biliar. La CPRE se reserva para intervención terapéutica o evaluación de estenosis de conductos biliares y es más sensible para detectar enfermedad temprana (97% vs 90% para colangiografía).²⁶

La biopsia es raramente necesaria para confirmar el diagnóstico si las características por colangiografía son evidentes. Razones adicionales para no

obtener una biopsia, es que el patrón patognomónico de fibrosis periductal en “aros de cebolla” no es un hallazgo común en pacientes con CEP. La biopsia puede ser de utilidad para determinar la hepatitis de interfase sugestiva de CEP con hallazgos de hepatitis autoinmune.^{25, 26}

Tratamiento

No existe tratamiento. El AUCD es el agente más ampliamente estudiado. Dos mecanismos por los cuales posiblemente ejerce su efecto incluyen la reducción de la hidrofobicidad biliar y un efecto directo en la inmunidad adaptativa al inhibir la respuesta de las células dendríticas y a través de la apoptosis inducida por la bilis. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado ni beneficios en la supervivencia ni mejora sintomática. Otras terapias como D-penicilamina, metronidazol y colchicina, azatioprina, budesónida, prednisolona, vancomicina, tacrólimus, metotrexate, nicotina, etc., han sido probadas sin éxito.^{23, 27}

Pronóstico

Se han realizado muchos intentos para identificar modelos pronósticos, que son desafiantes porque la CEP a menudo tiene un curso largo e impredecible y los subgrupos de pacientes (por ejemplo, aquellos con enfermedad asintomática) pueden tener buenos resultados a largo plazo. La puntuación de Mayo puede ayudar en la enfermedad en etapa tardía, al igual que la puntuación del modelo de enfermedad hepática en estadio terminal (MELD). A pesar de la controversia sobre la eficacia de AUCD, han surgido datos que demuestran que la respuesta bioquímica (fosfatasa alcalina <1.5 veces el límite superior de la normalidad) se asocia a mejor perspectiva.²²

Anticuerpos anticardiolipina (aCL)

Son anticuerpos de tipo antifosfolípido, que reconocen específicamente fosfolípidos que forman las membranas celulares. Los aCL reconocen y atacan la cardiolipina, que es un fosfolípido aniónico presente en la membrana interna mitocondrial, pero ausente en las membranas de plaquetas y células endoteliales. El nombre deriva

de la descripción inicial en las mitocondrias de las células cardíacas. Si bien, los aCl, junto con el anticoagulante lúpico, son los marcadores más utilizados para el diagnóstico de síndrome anti-fosfolípidos (SAF), existen otras entidades clínicas donde se pueden encontrar: enfermedades reumáticas y autoinmunes (lupus eritematoso sistémico hasta en 23-47% de los casos; esclerodermia, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, miositis, aunque en estas entidades, en ausencia de acontecimientos clínicos con SAF, su significado es incierto), infecciones (principalmente el tipo IgM), vasculitis (arteritis de la temporal, Takayasu, enfermedad de Behcet) y fármacos (a menudo IgM y transitorios, asociado a fenotiazinas, fenitoína, hidralazina procaïnãmida, quinidina, quinina, interferón alfa, amoxicilina, anticonceptivos orales, propranolol, dilantin, clorotiazida y etosuximida), neoplasias (pulmón, colon, cuello uterino, próstata, riñón, ovario, mama, hueso, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mielofibrosis, policitemia vera, leucemia mieloide y linfocítica), y otras asociaciones (trombocitopenia autoinmune, anemia de células falciformes, anemia perniciosa, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, diálisis, sarcoidosis y síndrome de Klinefelter).²⁸

Primeros trabajos

En el año 2000, Angulo y cols., realizaron un estudio en el que determinaron diversos anticuerpos en pacientes con CEP, concluyendo que existía una asociación con alta proporción de autoanticuerpos no específicos en dichos pacientes, así mismo encontraron que los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) parecían estar relacionados con la severidad de dichos pacientes de acuerdo con Mayo Score, pudiendo ser de utilidad como marcadores pronósticos.²⁹

Más tarde en 2006, Zachou y cols., estudiaron la prevalencia y significancia clínica de aCL en enfermedades autoinmunes colestásicas, encontrando que en CBP, IgG aCL se asociaba con la presencia de cirrosis, un Mayo Score más elevado y trombocitopenia, mientras que en CEP se asoció con niveles más elevados de fosfatasa alcalina.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades colestásicas autoinmunes, CBP y CEP, son entidades consideradas raras, con baja incidencia, pero prevalentes debido a múltiples factores como lo son su lenta evolución y los tratamientos disponibles.

En la década de los 2000, estudios sobre prevalencias de marcadores bioquímicos inmunológicos en pacientes con enfermedades colestásicas autoinmunes brindaron información sobre que, la positividad de algunos de ellos se asociaba con el pronóstico de ambas enfermedades. Dichos protocolos fueron aplicados posteriormente a diferentes poblaciones, pero nunca se ha reproducido en población mexicana.

En la actualidad, si bien existen escalas pronósticas que toman en cuenta edad y parámetros de laboratorio entre otros, la evolución de dichas enfermedades sigue teniendo un curso impredecible.

La accesibilidad a marcadores bioquímicos inmunológicos es una realidad en nuestro centro y contamos con una población significativa de pacientes bajo dichos diagnósticos.

JUSTIFICACIÓN

El Centro Médico ISSEMyM es una institución de tercer nivel, por lo que es un hospital de referencia a nivel estatal para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de enfermedades complejas. El servicio de Gastroenterología de nuestra institución cuenta con un amplio número de pacientes atendidos bajo los diagnósticos de CBP y CEP. El presente estudio, pretende brindar información sobre si, el uso de un marcador bioquímico accesible y disponible en nuestro centro es prevalente entre la población con dichos diagnósticos, y si éste es de utilidad como marcador pronóstico en este grupo de pacientes. Esto podría servir para un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad e identificar factores pronóstico con respecto a la gravedad.

Por lo tanto, la pregunta a responder con la realización de este protocolo es:
¿Cuál es la prevalencia de aCL en enfermedades colestásicas autoinmunes (CBP y CEP) en el Centro Médico ISSEMyM Toluca?

HIPOTESIS

Dado que el objetivo principal del estudio es descriptivo no se formula hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas (aCL) en pacientes con enfermedades autoinmunes colestásicas (CBP y CEP) del Centro Médico ISSEMyM Toluca.

Objetivos específicos:

- Determinar si la positividad de aCL se asocia con severidad en la evolución de la enfermedad.
- Determinar si la positividad de aCL se asocia con fenómenos trombóticos.
- Identificar otras comorbilidades de origen autoinmune en dichos pacientes.

Objetivos secundarios:

- Describir las características demográficas de la población con respecto a edad y género.
- Determinar si existe mayor prevalencia de aCL en CBP o CEP.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Tipo de estudio: transversal, descriptivo, prospectivo.

Operalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Categoría	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto.	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación de laboratorio.	Continua cuantitativa	Expresada en años
Género	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Categoría	Hombre 0 Mujer 1
Tipo de enfermedad colestásica autoinmune	Enfermedad inmunomediada sin cura, que tiene como diana a los ductos biliares, cuya evolución puede conllevar a fibrosis y cirrosis a largo plazo, siendo su	De acuerdo con el diagnóstico de CBP o CEP registrado en el expediente.	Categoría	CBP 0 CEP 1 Síndrome de sobreposición 2

	evolución impredecible			
Anticardiolipina	Son anticuerpos de tipo antifosfolípido, que reconocen específicamente fosfolípidos que forman las membranas celulares reconocen y atacan la cardiolipina, presente en la membrana interna mitocondrial.	De acuerdo con niveles de aCL determinadas durante el seguimiento del paciente al momento de inclusión	Categórica	Positivo 0 Negativo 1
Cirrosis	Enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración que conllevan a alteración de arquitectura vascular y de la función	De acuerdo con características clínicas, bioquímicas e imagenológicas concluyentes de hipertensión portal.	Categórica	Presente 1 Ausente 0

	<p>hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades hepáticas.</p>			
Child-Pugh	<p>Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de cirrosis, en cuya evaluación se determinan 5 variables: bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática.</p>	<p>De acuerdo con el estadio de cirrosis en el que se encuentre el paciente al momento de la inclusión al estudio.</p>	<p>Categórica</p>	<p>A 0 B 1 C 2</p>
Trombosis	<p>Formación o presencia de un coágulo de sangre al interior de un vaso sanguíneo, sea arterial o venoso</p>	<p>De acuerdo con documentación ultrasonográfica de eventos trombóticos durante su inclusión o previa a la misma</p>	<p>Categórica</p>	<p>Ausente 0 Presente 1</p>

Anticuerpos antinucleares (ANA)	Anticuerpos dirigidos contra el contenido del núcleo celular, mismos que se encuentran elevados en pacientes con enfermedades autoinmunes	De acuerdo con documentación de ANA positivos en el historial bioquímico del paciente	Categoría	Ausente 0 Presente 1
---------------------------------	---	---	-----------	-------------------------

Universo de trabajo

El estudio se llevará a cabo en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, en la ciudad de Metepec, Estado de México. Se incluirán a todos aquellos pacientes adultos mayores de 18 años que cumplan con criterios diagnósticos de enfermedades colestásicas autoinmunes CBP y CEP.

Criterios de inclusión:

- Género masculino o femenino.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de CEP y CBP sin importar tiempo de diagnóstico ni estadio de la enfermedad.
- Pacientes con o sin comorbilidades asociadas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, que no cuenten con expediente o datos completos para la obtención de la información y posterior interpretación.
- Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos para CBP o CEP.
- Pacientes menores de 18 años.

Instrumento de Investigación

Se utilizará una base de datos de Excel, obteniendo información directamente del expediente clínico electrónico, así como del sistema de reporte electrónico de laboratorios. Se incluirán las siguientes características: sexo (masculino o femenino), edad, diagnóstico (CBP o CEP), presencia o ausencia de cirrosis, niveles de aCL IgG e IgM, comorbilidades.

Desarrollo del proyecto

Se tomarán en cuenta a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de CBP y CEP que acudan a la consulta externa del servicio de Gastroenterología, se solicitará determinación de aCL durante un periodo de 3 meses. Se incluirán a los pacientes que cuenten con la información requerida, en sus expedientes electrónicos, para el desarrollo del presente protocolo. Los datos serán vaciados y ordenados en el programa Excel. Se obtendrán datos epidemiológicos y clínicos, tomando en cuenta las variables mencionadas.

Límite de espacio y tiempo

El estudio se realizará en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, ubicado en Avenida Baja Velocidad No. 284, Km 57.5, Carretera México-Toluca, San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México.

Cronograma de trabajo

Actividad	Mes					Responsable
	1	2	3	7	8	
			- 6			
Elaboración protocolo	x					Tesista/director
Sometimiento		x				Tesista
Evaluación/aprobación		x				Comité

Recolección datos			x			Tesista
			x			
Análisis				x		Tesista/ asesor
Elaboración informe					x	Tesista/director/asesor

Diseño de análisis

En la estadística descriptiva se utilizarán proporciones para variables cualitativas, así como promedios y desviación estándar para las cuantitativas. La información se procesará en el programa Excel.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Riesgo mínimo: Se consideran dentro de esta clasificación de acuerdo con la ley general de salud, todos los estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios. El presente protocolo cumple con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos propuestos en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. El presente estudio al no representar riesgo de complicación para el paciente y tener un riesgo mínimo, no requiere de consentimiento informado. Por tal motivo se anexa carta de confidencialidad por parte de los autores del presente trabajo. (Anexo 1)

ORGANIZACIÓN

En el presente protocolo están involucrados:

- Dr. Noé Ayala Haro, tesista, que, en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargará de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe.
- Dra. María Sarai González Huevo, quien fungirá como director de tesis, y se encargará de la elaboración protocolo y elaboración de informe.

- Dr. Eduardo Brea Andrés, quien fungirá como asesor de tesis, tendrá a su cargo el análisis y elaboración de informe.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requiere en ninguna de las fases de este.

RESULTADOS

La información se obtuvo de los expedientes y el sistema electrónico de laboratorio del Centro Médico ISSEMYM Toluca.

Del periodo mayo 2017 – mayo 2019, se obtuvo un total de 43 determinaciones de ACL mediante método de ELISA en pacientes que cumplieron criterios de inclusión y que fueron vistos en la consulta externa de seguimiento nuestro servicio. El 90.7% (n=39) fueron mujeres, y el 9.7% (n=4) hombres, con una edad promedio de 57.3 ± 12.6 años. Del total 88.4% (n=38) tenían diagnóstico de CBP y 11.6% (n=5) diagnóstico de CEP (Figura 1)

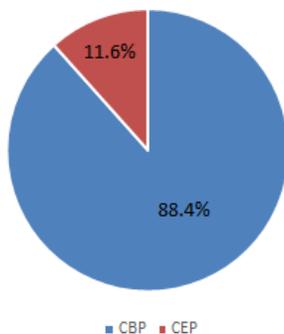


Figura 1. Gráfica que muestra los porcentajes de pacientes en cada grupo de estudio. Del total 88.4% (n=38) corresponden a CBP y el resto, 11.6% (n=5) a CEP.

La positividad de ACL IgG fue de 2.3% (n=1) y fue en el grupo de CBP, mientras que la positividad para IgM fue del 16.3% (n=7) y de igual forma, todos en el grupo de CBP. Los pacientes con CEP no mostraron positividad de dichos anticuerpos.

Con respecto a la severidad de la enfermedad, se documentó presencia de cirrosis y ésta se clasificó de acuerdo con los criterios de Child-Pugh, así mismo se determinó la presencia de descompensación desde el momento del diagnóstico (ascitis, encefalopatía hepática, y/o sangrado variceal).

El 41.8% (n=18) contaba ya con cirrosis establecida, esto basado en hallazgos clínicos, de imagen y presencia de complicaciones derivadas de hipertensión portal. De los cuales el 66.7% (n=12) correspondían a un estadio “A” de Child-Pugh, 22.2% (n=4) a un estadio “B”, y el 11.1% (n=2) a un estadio “C”.

Así mismo se determinó que en el grupo que presentaba cirrosis hepática, la complicación más frecuente fue la presencia de ascitis con un 38.9%, encefalopatía hepática en 16.6% y finalmente hemorragia variceal en 11.1% (Tabla 1). Es importante comentar que el 72.2% (n=13) tenían documentado várices esofágicas en el escrutinio durante su seguimiento.

Tabla 1. Descompensación en pacientes que presentaban cirrosis hepática en el grupo de estudio.

Descompensación	N (%)
Ascitis	7 (38.9%)
Encefalopatía hepática	3 (16.6%)
Hemorragia variceal	2 (11.1%)

Se realizó un análisis para determinar correlación entre la positividad de ACL y la presencia de cirrosis hepática, encontrando un riesgo relativo de 1.32, con un intervalo de confianza 95% de 0.53 a 3.2, con una p= 0.5.

No se estableció correlación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos y cirrosis hepática, así como sus complicaciones (ascitis, encefalopatía hepática ni hemorragia variceal) y la presencia de várices esofágicas.

DISCUSIÓN.

Las enfermedades colestásicas autoinmunes tienen una baja incidencia y prevalencia, en especial la CEP. Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad son limitadas, pues inclusive para el tratamiento de la CBP solo se cuenta con dos fármacos aprobados para su uso, el ácido ursodeoxicólico y ácido obeticólico, no estando disponible este último en nuestro país, y obteniendo una respuesta solo en dos terceras partes de los pacientes, con el primero. Así mismo las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de CEP nulas, pues aunque se ha utilizado el ácido ursodeoxicólico, no se ha visto mejoría con respecto a la sobrevida libre de trasplante o incluso respuesta bioquímica, lo que traduce un pronóstico sombrío, con progresión hacia la cirrosis y sus complicaciones en periodos variables.

Dado que el pronóstico y sobrevida depende de muchos factores incluyendo la progresión a cirrosis y la respuesta a tratamiento, se ha intentado establecer asociaciones que permitan conocer la evolución de dichas enfermedades.

El presente trabajo replicó lo realizado en la década pasada, cuando al investigar la prevalencia de diversos anticuerpos en este tipo de enfermedades, se estableció un vínculo entre la positividad para anticardiolipinas y el pronóstico de la enfermedad.

El primer trabajo publicado por Angulo²⁹, et al., en el año 2000, incluyó un total de 73 pacientes con diagnóstico de CEP, determinándose gran cantidad de anticuerpos, siendo positivo al menos uno en el 97% de los pacientes. Dicho estudio estableció una aparente relación entre la severidad y la presencia de ACL, por lo que se concluyó podría ser un marcador útil para el pronóstico. La fortaleza de dicho estudio radicó en la cantidad de pacientes incluidos, ya que como se comentó previamente, CEP tiene una baja incidencia.

Fue más tarde, en 2006, cuando Zachou³⁰, realiza un estudio similar, incluyendo ahora pacientes con diagnóstico de CBP, encontrando una prevalencia de ACL IgG e IgM hasta de 40%, asociándolo de igual manera a severidad. Finalmente concluyeron la necesidad de estudios prospectivos para corroborar esta asociación.

Por otra parte, es importante comentar que los ACL son anticuerpos inespecíficos, generalmente utilizados para el diagnóstico de SAF, sin embargo, se ha demostrado que procesos infecciosos, neoplasias e incluso fármacos podrían estar implicados en su detección, principalmente IgM.

Entre los fármacos asociados a su aparición destaca el propanolol pues es un fármaco de uso frecuente para profilaxis en pacientes con hemorragia variceal, lo que puede intervenir con los resultados.

CONCLUSIONES

El presente estudio es el primero de su tipo en nuestro país. Si bien contamos con una población menor a otras series, la prevalencia fue menor (16.3%) comparada con otras series similares (hasta 40%).

No se estableció una asociación entre presencia de cirrosis o sus complicaciones con significancia estadística, por lo que el papel de dichos anticuerpos en enfermedades colestásicas autoinmunes no está del todo claro.

Es importante tener a consideración la inespecificidad de cualquier anticuerpo, pues si bien pueden ser de ayuda para establecer un diagnóstico, éstos deben aunarse a manifestaciones clínicas y otras alteraciones bioquímicas para aumentar su sensibilidad.

Se debe tomar en cuenta además lo descrito para ACL y su positividad en múltiples situaciones, incluyendo el uso de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomé S, Otero E. Enfermedades colestásicas. *GH Continuada* 2:3 22-24, 2003.
2. Lee CW, Ronnekleiv-Kelly S: Autoimmune Diseases of the Biliary Tract: A Review. *Surg Clin N AM*: 1-17, 2018.
3. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary colangitis. *J Hepatol*: 145-172, 2017.
4. Reuben A. The serology of the Addison-Gull syndrome. *Hepatology* 2003 Jan;37(1):225-8.
5. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, and the American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291–308.
6. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53–61.
7. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al, and the Epi PSC PBC study group. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31–38.
8. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, et al. Primary Biliary Cholangitis: Its Pathological Characteristics and Immunopathological Mechanisms. *J Med Invest* 2017; 64(1.2): 7-13.
9. McNally RJ, James PW, Ducker S, Norman PD, James OF. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 492–98.
10. Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near Superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006; 43: 525–31.
11. Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarín GA, et al. Colangitis biliar primaria. Parte 1. Actualización: generalidades, epidemiología, factores

- involucrados, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;37(4):357-64.
12. Invernizzi P, Selmi C, Poli F, et al, and the Italian PBC Genetic Study Group. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology* 2008; 48: 1906–12.
 13. Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarin GA, Otero Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(1):64-71.
 14. Chen S, Duan W, You H, et al. A brief review on prognostic models of primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2017;11:412-8.
 15. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Intern Med*. 2018 Jan;47:1-5.
 16. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (suppl 1): S3–12.
 17. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chr.tien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 297–303.
 18. Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 329–33.
 19. Chascsa D, Carey EJ, Lindor KD. Old and new treatments form primary biliary cholangitis. *Liver International* 2017; 37: 490–499.
 20. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1298-1323.

21. Konstantinos NL, Nicholas F, Nicholas MD, et al. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* . 2016 September 22; 375(12): 1161–1170.
22. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1587-99.
23. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):646-59.
24. Siddharth S, Jayant A, Jayant MD, et al. Primary Sclerosing Cholangitis – Diagnosis, Prognosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* . 2013 August ; 11(8): 898–907.
25. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017 April 14; 23(14): 2459-2469.
26. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2547-2559.
27. Rodríguez EA, Cary EJ, Lindor KD. Emerging treatments for primary sclerosing cholangitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;11(5):451-459.
28. González Sánchez MD, Gómez Castro S, Montilla Morales CA, et al: Protocolo diagnóstico de un paciente con anticuerpos anticardiolipina positivos. *Medicine* 2013; 11(34):2111-5.
29. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME: Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 200; 32: 182-187.
30. Zachou K, Liaskos C, Rigopoulou E: Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases. *Clinical Immunology* 2006; 119: 203-212.

ANEXOS

Carta de Confidencialidad

Metepec, Estado de México a 10 de abril de 2019

Por medio de la presente manifiesto mi compromiso a mantener la confidencialidad en relación con los datos de los expedientes que se utilizarán para la realización del presente protocolo y declaro que la información de los pacientes no será divulgada con fines de lucro, ya que la información obtenida tiene mera finalidad académica.

En caso de la posible publicación de resultados con fines académicos, esta se llevará a cabo una vez el presente protocolo sea aprobado por el comité de ética del Centro Médico ISSEMyM Toluca.

Asimismo, asumo la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el presente protocolo, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Atentamente

Dr. Noé Ayala Haro

Residente de 3er año de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM

Dra. María Sarai González Huevo

Jefa del Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM

