



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO LA RAZA

“PREVALENCIA DE ALTERACIONES HEPÁTICAS Y
TIROIDEAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dra. Mariana Larraguível López

Asesoras:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dra. María del Pilar Cruz



Ciudad de México 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

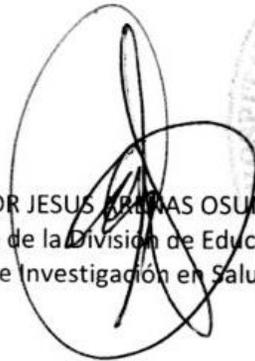
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

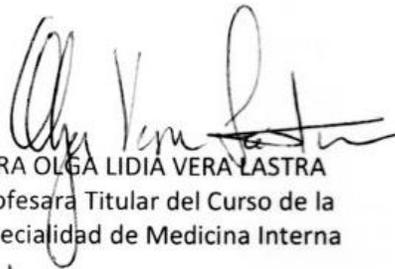
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



DR JESUS BRITOS OSUNA
Jefe de la División de Educación
e Investigación en Salud



DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesora Titular del Curso de la
Especialidad de Medicina Interna



DRA MARIANA LARRAGUIVEL LOPEZ

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios el haberme permitido cursar mi residencia en este gran hospital. Así mismo agradezco a mi asesora de tesis, por sus enseñanzas, su dedicación y su paciencia; a todos y cada uno de mis maestros que ayudaron a construir día a día con sus conocimientos académicos y sus experiencias personales el médico que soy el día de hoy, en especial a mi padre por ser la inspiración de todo esto.

A mi esposo por ser mi gran apoyo y siempre empujarme un poco más, permitiéndome darme cuenta lo que puedo lograr. A mi hijo por mis ausencias al terminar de prepararme, por recibirme siempre con la mejor sonrisa de todas.

A mi madre y mis hermanos y cuñada, por sus palabras de aliento y apoyo durante todo este proceso, finalmente pero no menos importante a mis tías y abuela que fueron durante todo este tiempo un gran apoyo para que todo esto fuera posible.

INDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCION	7
3. MATERIAL Y METODOS	14
a) Tipo de estudio	14
b) Universo de trabajo	14
c) Criterios de inclusión y exclusión	15
d) Descripción del estudio	16
e) Analisis estadístico	17
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSIÓN	21
6. CONCLUSIONES	23
7. BIBLIOGRAFIA	24
8. ANEXOS	27

RESUMEN

TITULO: PREVALENCIA DE ALTERACIONES HEPÁTICAS Y TIROIDEAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

MATERIAL Y MÉTODO: Es un estudio retrospectivo, transversal y observacional con 106 pacientes de la clínica de esclerodermia del CMN La Raza, con diagnóstico de ES. Para la descripción de las características generales de la población se realizó estadística descriptiva y para las características bioquímicas se realizó prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. La mayoría de las variables estudiadas presentaron distribución anormal por lo que se realizaron pruebas no paramétricas.

RESULTADOS: De los pacientes estudiados el 50.9% contaron con la variedad difusa, 41.5% con variedad limitada y 7.5% con Sd. de CREST. Se encontró enfermedad hepática en el 13.2%, siendo la más prevalente la cirrosis biliar primaria (4.7%). Se encontró una prevalencia de 44.3% de enfermedad tiroidea mas común en las pacientes con la variedad difusa (23%), la etiología mas frecuente fue el hipotiroidismo con un 18.9%. La asociación de enfermedades hepáticas y tiroideas se encontró en el 7.5% de las pacientes principalmente en la variedad difusa.

CONCLUSIÓN: Estos resultados destacan la importancia de estudiar la función tiroidea y hepática en las pacientes con esclerodermia, especialmente en aquellas con la variedad difusa dado la afectación en el pronóstico y calidad de vida que añaden estas patologías a la pacientes. Asi mismo se encontró una asociación importante entre la afección hepática y tiroidea, ya que mas de la mitad de las pacientes que presenta afección hepática presentan también alteración tiroidea.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis sistémica, hipotiroidismo, cirrosis biliar primaria.

SUMMARY

TITLE: PREVALENCE OF HEPATIC AND THYROID DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

MATERIAL AND METHODS: A retrospective, cross-sectional and observational study was conducted in the scleroderma clinic of the CMN La Raza, to evaluate the prevalence of hepatic and thyroid disorders in patients with systemic sclerosis (ES). We included 106 patients with ES. For the description of the general characteristics of the population, descriptive statistics were performed and for the biochemical characteristics a Kolmogorov-Smirnov normality test was performed. Most of the variables studied showed abnormal distribution, so nonparametric tests were performed.

RESULTS: Of the 106 patients with ES, 50.9% had the diffuse variety, 41.5% with limited variety and 7.5% with CREST Syndrome. Liver disease was found in 13.2%, with primary biliary cirrhosis being the most frequent with 4.7%. In the case of thyroid disease, a prevalence of 44.3% was found, more common in patients with diffuse variety (23%), the most common etiology among them was hypothyroidism with 18.9%. A prevalence of 7.5% was found with hepatic and thyroid alterations, both being more frequent in the patients with the diffuse variety.

CONCLUSION: These results emphasize the importance of studying thyroid and liver function in patients with scleroderma, especially in those with the diffuse variety, due to prognosis and quality of life. Likewise, an important association was found between the hepatic and thyroid affection, since more than half of the patients with liver disease also present with thyroid alteration.

KEY WORDS: Systemic sclerosis, hypothyroidism, primary biliary cirrhosis

INTRODUCCION

La esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica del tejido conjuntivo de etiología desconocida que se distingue por fibrosis de la piel y algunos órganos internos, alteraciones vasculares como hipertensión arterial pulmonar, afección renal y úlceras digitales, así como alteraciones inmunológicas.¹ Existen dos tipos principales, la variedad cutánea difusa (ESD) y la forma limitada (ESL), asociadas con diferentes grados de morbilidad y mortalidad.² La ESL se asocia con escasa afección visceral, con excepción de la hipertensión pulmonar aislada, se considera que la afectación hepática es poco frecuente.³ En reportes de casos y algunas series se reporta que del 3-50% de los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) tienen ES, principalmente en su forma limitada donde coexiste el síndrome de CREST mas CBP constituyendo el síndrome de Reynolds⁴. Así mismo, se han descrito casos de hepatitis autoinmune (HAI) en pacientes con esclerosis habitualmente con síndrome de CREST. Aunque se desconoce, se estima que la prevalencia de esta asociación entre los pacientes con CREST pudiera ser de 8.7%⁵. Se han descrito alteraciones hepáticas menos frecuentes asociadas a ES como la hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal idiopática y lesión hepática por fármacos.

La asociación de ES y afección tiroidea se ha demostrado en varios estudios, principalmente fibrosis tiroidea hasta en el 24% de los pacientes y alteraciones autoinmunes que condicionan hipotiroidismo⁶ Con menor frecuencia, la ES se ha asociado a enfermedad de Graves, hipotiroidismo central, síndrome de eutiroides enfermo y cáncer de tiroides⁷. En una cohorte de pacientes mexicanos con ES se observó hipotiroidismo clínico en el 19% y subclínico en el 35% de ellos⁸. En la Esclerosis sistémica se encuentran anticuerpos antitiroglobulina (AATg) en 12 a 54% de los pacientes, con una alta frecuencia de alteraciones clínicas y subclínicas de la función tiroidea⁹, siendo la tiroiditis de Hashimoto 22% más prevalente en pacientes con ES que en la población en general¹⁰.

El hígado tiene un papel importante en el metabolismo de las hormonas tiroideas y los niveles de éstas son también importantes en la función hepática normal así como en el metabolismo de las bilirrubinas. Además de la coexistencia entre enfermedades hepáticas y tiroideas con una naturaleza autoinmune, las enfermedades tiroideas están frecuentemente asociadas con daño hepático o anormalidades bioquímicas.

Es posible que enfermedades autoinmunes no hepáticas estén presentes después de que se haya diagnosticado una enfermedad hepática autoinmune, o bien, sean consideradas como manifestación extrahepática, como es el caso de la enfermedad tiroidea autoinmune, que es particularmente común en CBP ^{12,13}.

La CBP afecta a todas las razas con una relación mujer-hombre 9:1 a una edad media de inicio entre 20 y 40 años. La prevalencia es de 47,000 casos entre la población blanca¹⁶

La enfermedad pasa por fases en las que no hay cirrosis hepática sino únicamente una colangitis crónica destructiva no supurativa. De acuerdo a la evolución se divide en 4 estadios: grado I: hepatitis portal con destrucción granulomatosa, estadio 2: hepatitis periportal y proliferación de conductos biliares; estadio 3: fibrosis septal o necrosis en puentes; estadio 4: cirrosis¹⁴.

La alteración humoral mas característica de la CBP es la presencia de títulos altos de AMA en el 95%. Estos anticuerpos reconocen al complejo de la oxoacido deshidrogenasa de la membrana mitocondrial interna (OADC), incluida la piruvato deshidrogenasa E-2 (PDC-E2) y que participan en la descarboxilación oxidativa de los cetoácidos¹⁵.

Las causas de la CBP se desconocen, es probable que microorganismos o sus productos participen en la etiopatogenia activando la inmunidad innata a través de los Toll Like Receptros y por el parentesco molecular (mimetismo molecular) ente los antígenos bacterianos y los autoantígenos mitocondriales humanos,¹⁶ asi mismo los autoantígenos mitocondriales pueden ser modificados por xenobióticos, incluidos fármacos;¹⁷ contribuyen también algunos factores genéticos, sugerido por el riesgo relativo de CBP entre los familiares de primer grado sea de 18. ¹⁸

Las manifestaciones clínicas mas frecuentes son la astenia (30-60%), el prurito (35-50%) y la queratoconjuntivitis seca (70%), molestias en el hipocondrio derecho (15%), nausea y anorexia. A la exploración física se encuentra pigmentación melánica (10%), hepatomegalia (25-30%), esplenomegalia (10-20%) y xantelasmas (5-10%). La ictericia es un síntoma muy tardío (20%) y su presencia suele ser indicación de trasplante hepático, así

como la hipertensión portal (30-35%), ascitis (25%) y encefalopatía hepática (10%). La CBP presenta un mejor pronóstico cuando se asocia a esclerodermia con una mortalidad y riesgo de trasplante menor ¹⁹.

A nivel bioquímico, se encuentra elevación de la FA 3 a 4 veces el límite superior normal e incrementos moderados de AST y ALT son comunes. Las bilirrubinas son generalmente normales al momento del diagnóstico, sin embargo se presenta elevación de las bilirrubinas totales a expensas tanto de la directa como la indirecta en el transcurso de la enfermedad. Los ANA y los anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), están presentes en el 35%.

La hepatitis autoinmune (HAI) también se trata de una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, progresiva consecuencia del aumento de la fibrogénesis secundaria a la necrosis hepatocelular cuya etiología es desconocida, desencadenada por un agente ambiental que activa una cascada de eventos mediada por células T dirigidos contra antígenos hepáticos genéticamente predispuestos que conducen hacia un proceso necroinflamatorio y fibrótico progresivo en el hígado, caracterizado por una hepatitis de interface, hipergamaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos séricos cuya presentación puede ser en niños o adultos y en ambos sexos. Los criterios diagnósticos se muestran en la tabla 1 y 2.

La HAI se ha descrito en pacientes con ES, habitualmente en el síndrome de CREST, con una prevalencia de 8.7%²⁰ principalmente en mujeres de entre 10 y 50 años. Se caracteriza por una hepatitis de interface, títulos altos de autoanticuerpos (1:40) e hipergamaglobulinemia y/o elevación de IgG, su curso clínico puede ser a base de períodos de disminución o aumento de su actividad. Puede cursar de forma asintomática, o coincidiendo con los brotes de necrosis los pacientes pueden presentar fatiga, dolor abdominal (10-40%), fiebre (20%) prurito o artralgias, incluso puede semejar un cuadro de hepatitis aguda (25%) erupciones cutáneas (20%), liquen plano. A la exploración puede encontrarse hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y datos de falla hepática crónica. En la mayoría de los casos la AST no excede de 500 al momento del diagnóstico, la IgG también se eleva 1.2 a 3 veces lo normal y hay hipergamaglobulinemia, ambas se presentan en el 80% de los casos, las bilirrubinas se elevan a más de 3 mg/dl en el 46% de los casos²¹.

Según el tipo de autoanticuerpos presentes, se han diferenciado tres tipos de HAI. El subtipo 1, es el más frecuente, se caracteriza por presentar anticuerpos antinucleares (ANA), anti F actina o anti musculo liso (AML). El subtipo 2, se encuentran los antimicrosomas del hígado y riñón del tipo 1 (LKM1). En el subtipo 3, las anticuerpos que se

encuentran son los anti SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas), este último se encuentra en controversia y considerado por algunos como un subtipo 1. Así mismo se pueden encontrar otros anticuerpos como los dirigidos contra el receptor de la asialoglicoproteína, citosol hepático del tipo 1 (LC-1), endomisio, transglutaminasa e histonas. (Tabla 3).

La patogenia de la HAI es desconocida. Se ha propuesto la pérdida de tolerancia a los propios antígenos por existir una homología molecular entre los antígenos propios y extraños, esta bien demostrado en el caso de las HAI tipo 2, en el que existe homología entre la secuencia de aminoácidos RLLDLA del CYP2D6 y el genoma de los virus de la hepatitis C, del citomegalovirus y del virus herpes-I.

En el 48% de los pacientes con HAI se encuentra una enfermedad inmunológica asociada; el 57% con enfermedad tiroidea autoinmune incluyendo tiroiditis con un 43% y enfermedad de Graves con un 13%²², demostrando que existen mecanismos fisiológicos entre la glándula tiroides y el hígado.

El eje tiroides-hígado es un sistema de regulación del metabolismo celular esencial para el desarrollo y regulación del metabolismo energético dentro de las células. La tiroxina y la triyodotironina regulan el metabolismo basal de todas las células incluyendo los hepatocitos²³. La conversión de T4 a T3 en tejidos extratiroideos ocurre a través del sistema enzimático D1 y un sistema lento formado por enzimas D2. La desyodinasas tipo 1 es principalmente encontrada en hígado y riñón constituyendo aproximadamente el 30-40% de producción extra tiroidea de T3²⁴. El hígado extrae 5-10% de la T4 del plasma; esta cantidad es mucho mayor con respecto a la cantidad de T4 libre liberada por el mismo órgano lo que indica que una cantidad sustancial de proteínas ligadas a T4 están disponibles para su captación²³. Se ha identificado un mecanismo de transporte estereoespecífico activo para el transporte de T4 y T3 a través de la membrana del hepatocito²³, como lo es la síntesis de proteínas plasmáticas que se unen a las hormonas tiroideas lipofílicas logrando un largo y rápido intercambio de hormonas a la circulación²⁷.

Así, el hígado se encarga de metabolizar las hormonas tiroideas y regular sus efectos endocrinos sistémicos, y por otro lado las hormonas tiroideas interaccionan directamente con el hepatocito para modular su metabolismo de acuerdo a requerimientos fisiológicos o patológicos, debido a esto en las enfermedades hepáticas se modifica el metabolismo tiroideo²³.

Los niveles bajos de T3 total y libre pueden considerarse como un estado hipotiroideo de adaptación que sirve para reducir la tasa de metabolismo basal dentro de los hepatocitos, preservar la función hepática y los niveles de proteínas totales²⁸; así mismo, el hipotiroidismo ha sido asociado con grados menores de descompensación en cirrosis²⁹. Sin embargo, estos resultados no han sido probados en hepatopatía autoinmune y han tenido controversia porque hay evidencia de que esta disfunción tiroidea puede afectar directamente la estructura hepática o su función por lo que ha sido asociado en algunos reportes de casos con ictericia colestásica atribuida a la disminución en la excreción biliar de la bilirrubina. En estudios experimentales el hipotiroidismo reduce la actividad de la UDP-glucoroniltransferasa de bilirrubina que resulta en una reducción de la excreción de bilirrubina³⁰ y las anormalidades hepáticas asociadas con hipotiroidismo pueden ser reversibles en cuestión de semanas con el reemplazo con tiroxina sin daño hepático residual^{31,32}.

En pacientes con hepatitis crónica autoinmune como CBP o HAI hay un incremento en la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune^{33,34}. Estas anormalidades pueden ser secundarias a disfunción en la glándula tiroides o como consecuencia de una enfermedad hepática²⁴.

El hipotiroidismo autoinmune es una característica prominente de la CBP que ocurre en el 10-25% de los pacientes³⁵, en tanto que en la HAI se presenta en un 12%³⁶. En otro estudio de Crowe en 1980 publicó el resultado de una encuesta sobre la función tiroidea en 95 pacientes con CBP en la que reveló la presencia de anticuerpos antitiroideos en donde el 52% de este grupo de anticuerpos positivos hubo evidencia bioquímica de enfermedad tiroidea y 32% fueron hipotiroideos. En contraste solo 4% de los pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos tuvieron T4 reducida y no eran clínicamente hipotiroideos.

Por tanto, es evidente que de acuerdo a los antecedentes existe una asociación previa o posterior al diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune con enfermedad tiroidea cuyo origen es autoinmune en un alto porcentaje.

En el caso de la Esclerosis sistémica, se han asociado diversas alteraciones tiroideas, la fibrosis de la glándula tiroides se ha reportado en el 24% de las autopsias de pacientes con ES, hipotiroidismo subclínico en el 23% de los casos, hipotiroidismo en el 10% y anticuerpos antitiroideos en 50% de los pacientes, así como PFT basales normales en 13%, pero con una respuesta exagerada al estímulo con hormona liberadora de tirotrópica. Así mismo se ha demostrado la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (AATG) y

antiperoxidasa (AAPo) en 52% de los pacientes, siendo en otras del 20%. Existe una prevalencia 220 veces más alta de tiroiditis de Hashimoto en los pacientes con ES que en la población general.

En la patogenia del hipotiroidismo en el contexto de la ES se han implicado diversos mecanismos: estructurales, autoinmunes y genéticos. El depósito de colágeno en la glándula produce fibrosis y disfunción de la misma; en la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos antitiroideos juegan un papel importante y existe una asociación HLA-DR15 y HLA-DR3 con ES y tiroiditis de Hashimoto.

Las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo en los pacientes con ES pueden ser difíciles de reconocer, ya que pueden presentarse en ambas enfermedades (piel seca, síndrome de túnel del carpo, constipación intestinal).

El hipotiroidismo subclínico se establece cuando se encuentra una TSH elevada con cifras de T3 y T4 dentro de valores normales, sin manifestaciones clínicas de hipofunción tiroidea. El hipotiroidismo clínico se establece en el contexto de una TSH elevada, T3 o T4 bajas y manifestaciones clínicas de hipofunción tiroidea.

De acuerdo a reportes de casos, presencia de Hipertiroidismo en los pacientes con ES es de 2.7-12.5%, sin embargo, en un estudio epidemiológico se encontró que la prevalencia de enfermedad de Graves es 102 veces mayor en los pacientes con ES que en la población en general.

Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo pueden confundirse con manifestaciones propias de la ES como la diarrea, taquicardia, arritmias, fatiga y pérdida de peso.

Para el diagnóstico de hipertiroidismo es necesaria la presencia de TSH disminuida o indetectable con T3 y T4 elevadas.

El síndrome de eutiroideo enfermo (SEE) es resultado de varias alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, en la unión de la hormona tiroidea a las proteínas séricas, en la captación tisular de hormonas tiroideas o del metabolismo de éstas. Esto puede presentarse en diversas situaciones como el estado de ayuno, infarto al miocardio, sepsis, cirugía y cualquier enfermedad grave. Los niveles séricos de T3 y T4 disminuyen conforme aumenta la severidad de la enfermedad. Se caracteriza por una T4 total normal, T4 libre normal o alta, T3 total baja y rT3 elevada. Estos cambios reflejan una reducción en la actividad de D1 y un incremento en la actividad de D2²⁷.

La prevalencia de esta alteración en pacientes con ES se ha reportado en 66% con un índice T3L/T4L<0.2. En un estudio anterior se demostró una frecuencia alta de SEE y aumento de AATg en pacientes con ES.

El diagnóstico del SEE se realiza con niveles séricos bajos de T3 con T4 y TSH normales.

El cáncer tiroideo se ha informado de forma anecdótica en los pacientes con ES con una prevalencia menor al 1%. En un estudio realizado en México, en el Hospital del Centro Médico Nacional La Raza, de una población de 300 pacientes con ES se reportó una prevalencia de 4%, siendo el carcinoma papilar de tiroides el más frecuente.

Los pacientes que cursan con ES que presentan la variedad difusa tienen mayor riesgo de afección visceral, por lo que en ESL la afección visceral es poco frecuente; sin embargo, se ha asociado con afección hepática, reportándose del 3-50% de estos pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) . Así mismo, se han descrito casos de hepatitis autoinmune (HAI) en pacientes con síndrome de CREST. Con una prevalencia de 8.7% . Se han descrito otras alteraciones hepáticas menos frecuentes asociadas a ES como la hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal idiopática y lesión hepática por fármacos. La afección tiroidea más frecuente en los pacientes con ES es la fibrosis tiroidea (24%) y las alteraciones autoinmunes que condicionan hipotiroidismo en ES presentaban hipotiroidismo clínico y subclínico en el 35% de ellos.

Se ha encontrado asociación entre las enfermedades hepáticas y alteraciones tiroideas, en algunos estudios con una prevalencia del 10 al 25% de hipotiroidismo en pacientes con CBP y de 12% en HAI. Se ha demostrado que la función tiroidea tiene una injerencia directa sobre el metabolismo hepático y a su vez, el funcionamiento hepático tiene repercusiones funcionales y morfológicas en la glándula tiroides, así como la presencia de mecanismos autoinmunes en esta asociación. Aunque están descritas ambas alteraciones en los pacientes con ES, no existen reportes acerca de la asociación y coexistencia de ambas patologías en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO:

Tipo de investigación:

Retrospectivo, transversal, observacional

UNIVERSO DE TRABAJO

Lugar de estudio:

Este estudio se realizó en la Clínica de Esclerodermia en el departamento de Medicina Interna de la UMAE Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, la cual es una unidad hospitalaria de tercer nivel que atiende a pacientes derechohabiente del norte de la Ciudad de México y parte de los Estados de México e Hidalgo. Los pacientes acuden a esta unidad mediante referencia de su Hospital General de zona correspondiente.

Poblacion de estudio:

El grupo de estudio fué seleccionado del servicio de la clínica de Esclerodermia del departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, durante el periodo 2009 al 2013, de acuerdo con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes con diagnóstico de ES en su variedad difusa y limitada de acuerdo a criterios de la EULAR 2013 (European League Against Rheumatism) ³⁵ que cuenten con pruebas bioquímicas de función hepática (AST, ALT, GGT, bilirrubinas totales, fracción directa e indirecta, albúmina, TP, TTP), panel viral para virus de hepatitis A y B así como estudio de imagen (US hepático)
- b) Pacientes con diagnóstico de ES en su variedad difusa y limitada de acuerdo a criterios de la EULAR 2013 (European League Against Rheumatism) ³⁵ que cuenten con pruebas bioquímicas de función tiroidea (TSH, T3, T4L)

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- a) Pacientes con patología hepática crónica previa concurrente de otras etiologías, por ejemplo, alcohólica, enfermedades de depósito, deficiencia de alfa 1 antitripsina.
- b) Pacientes con otras enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjogren, Artritis reumatoide y síndrome de sobreposición.
- c) Presencia de una enfermedad sistémica o inflamatoria aguda al momento del diagnóstico de la enfermedad tiroidea, por ejemplo, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico de cualquier causa; vasculitis, tuberculosis.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes que no tienen el expediente completo.
- b) Pacientes que no presenten diagnóstico etiológico de la afección hepática o tiroidea.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se identificó a los pacientes con diagnósticos de Esclerosis Sistémica en la Clínica de Esclerodermia del servicio de Medicina Interna de acuerdo a los criterios bioquímicos, inmunológicos, clínicos y patológicos ya comentados de los últimos 5 años. De acuerdo con los criterios de selección previamente descritos, se revisará el expediente de dichos pacientes y se clasificarán de acuerdo a la variedad de Esclerosis sistémica que presenta. Después de su identificación se les realizará lo siguiente:

a) Se buscó en el expediente clínico el diagnóstico alteración hepática y tiroidea: CBP, la HAI, Hiperplasia nodular regenerativa del hígado, hipotiroidismo clínico o subclínico, síndrome del eutiroideo enfermo, Enfermedad de Graves, fibrosis tiroidea, cáncer tiroideo y tiroiditis de Hashimoto.

b) Se valoraron todos los pacientes con ES en cualquiera de sus variedades, que tenían hepatopatía y se buscó cual del ellos presentaba también afección tiroidea.

2) Los datos obtenidos se concentraron en la base de datos destinada para fines de este estudio. (Anexo)

3) Una vez obtenidos los datos, se midió la prevalencia de las distintas afecciones hepáticas y tiroideas en los pacientes con ES y posteriormente la coexistencia entre las alteraciones hepáticas y tiroideas en estas pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de las características generales de nuestra población se realizó estadística descriptiva.

Para evaluar las características bioquímicas de nuestra población se realizó prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov y de las variables estudiadas la mayoría presentaron distribución anormal por lo que se realizaron pruebas no paramétricas para dichas variables.

Las variables cualitativas se analizaron con Chi-cuadrado y para comparación de variables cuantitativas se utilizó Kruskal Wallis y ANOVA según su distribución.

Se utilizó un nivel de confianza del 95% con una significancia $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En este estudio retrospectivo, transversal, observacional se incluyeron un total de 106 pacientes diagnosticados con Esclerodermia en sus variedades difusa y limitada procedentes de la Clínica de Esclerodermia del Hospital CMN La Raza, Dr Antonio Fraga Mouret; de los cuales el 98% son mujeres con una media de edad de 53.6 años y de 11 años de evolución de la enfermedad (Tablas 1 y 2). El 50.9% de las pacientes presentaron las variedades difusa (54 pacientes) y la variedad limitada un 41.5% (44 pacientes), encontrándose el Síndrome de CREST solamente en el 7.5% (8 pacientes) (Tabla 3).

Se encontró enfermedad hepática en el 13.2% de las pacientes, encontrándose las alteraciones hepáticas mas comúnmente en las pacientes con la variedad difusa (8%), siendo la más frecuente la cirrosis biliar primaria con un 4.7% (5 pacientes) y la esteatosis y la hepatopatía de etiología no determinada las segundas en frecuencia con un porcentaje de 3.8% (4 pacientes), la hepatitis autoinmune se encontró en una sola paciente (0.9%), sin encontrar ningún caso de diagnosticado de HNRH (tabla 4 y gráfico 1).

En el caso de la enfermedad tiroidea, se encontró una prevalencia de 44.3% (47 pacientes), siendo al igual que en las alteraciones hepáticas, mas común en las pacientes con la variedad difusa (23%). La etiología mas común entre ellas fue el hipotiroidismo con un 18.9% (20 pacientes), el segundo en frecuencia el Síndrome de eutiroideo enfermo con un porcentaje de 11.3% (12 pacientes). Así mismo encontramos otras enfermedades tiroideas como el hipertiroidismo con 3.8% (4 pacientes), la enfermedad de graves 2.8% (3 pacientes) y el hipotiroidismo subclínico con 7.5% (8 pacientes). Las pacientes con enfermedad tiroidea presentan un tiempo de evolución con una media de 11.6 años (Desviación estándar 7.6 años). (Tabla 4 y gráfico 1).

Se encontró una prevalencia del 7.5% (8 pacientes) con alteraciones hepáticas y tiroideas, encontrándose ambas mas frecuentemente en las pacientes con la variedad difusa con 3.7% (4 pacientes), seguida por la variedad limitada 2.8% (3 pacientes) y un solo caso con Sd de CREST. De estas, la CBP y la hepatopatía de etiología no determinada fueron las mas comunes (3 pacientes cada una) y en cuanto a la enfermedad tiroidea las dos mas comunes

fueron el Sd de eutiroidismo enfermo y el hipotiroidismo (3 pacientes cada una). (Tabla 4 y gráfico 1)

En cuanto a las alteraciones bioquímicas, se encontró un media de DHL más alta en las pacientes con la variedad difusa, sin exceder los niveles normales. La media de los niveles de TSH fueron ligeramente mas elevados en las pacientes con la variedad limitada, sin exeder estos los límites normales. Para el resto de los valores bioquimicos, las medias se encontraron en dentro de los rangos normales.

Tabla 1 Género

GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MUJERES	104	98.1
HOMBRES	2	1.9
Total	106	100.0

Tamaño de la muestra (N): 106

Tabla 2 Edad y tiempo de evolución de ES

	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
EDAD	20	84	53.6	13.2
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	1	46	11.03	7.2

Tamaño de la muestra (N): 106

Tabla 3 Frecuencia de tipo de ES

VARIEDAD DE ESCLERODERMIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DIFUSA	54	50.9
LIMITADA	44	41.5
SD DE CREST	8	7.5
Total	106	100.0

Tamaño de la muestra (N): 106

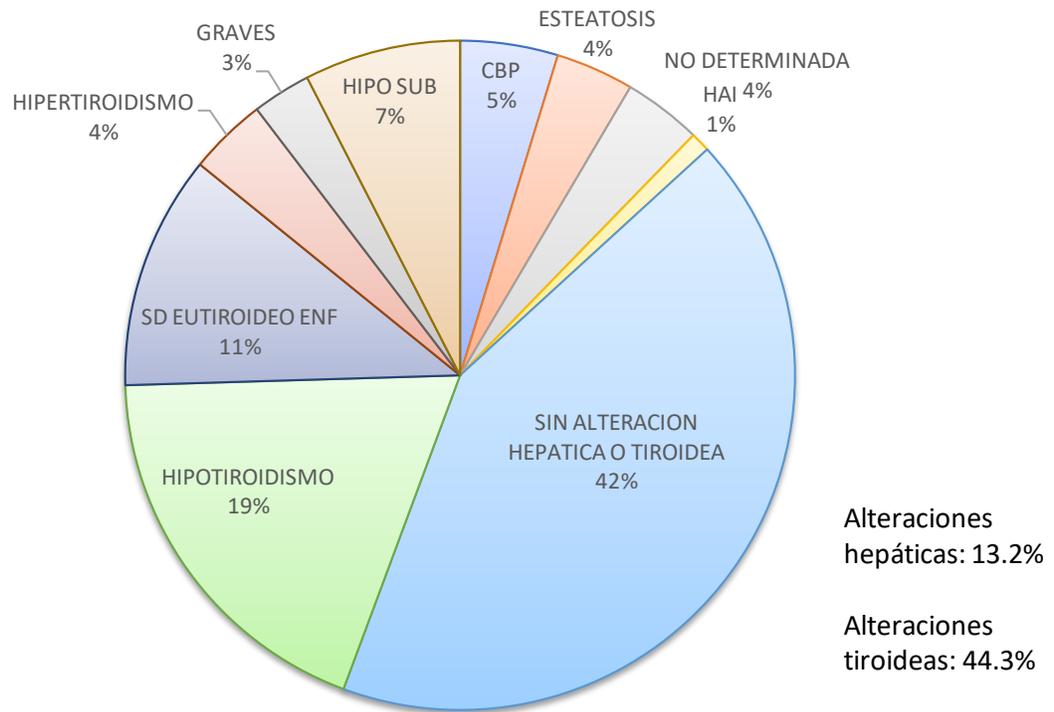
Tabla 3 Alteraciones hepáticas y tiroideas en pacientes con Esclerosis sistémica

	Difusa	Limitada	CREST	P
	N=106			
	(%)			p
Enfermedad Hepática	9 (8)	4 (3)	1 (0.9)	0.54

Tipo de enfermedad hepatica				0.74
CBP	4 (3)	1 (0.9)	0 (0)	
HAI	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	
ESTEATOSIS	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0)	
No determinada	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	
Enfermedad Tiroidea	25 (23)	19 (17)	3 (2)	0.8
Tipo de enfermedad tiroidea				0.93
Hipotiroidismo	12 (11)	7 (6)	1 (0.9)	
Hipertiroidismo	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0)	
Graves	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0)	
Hipotiroidismo subclinico	4 (3)	4 (3)	0 (0)	
Eutiroideo enfermo	6 (5.6)	4 (3)	2 (1.8)	

Gráfico 1

Alteraciones hepáticas y tiroideas en pacientes con ES



DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo, se analizaron 106 pacientes mexicanas con esclerodermia, 98% de ellos mujeres, las cuales presentan las tres variedades de la enfermedad (difusa, limitada y Sd de CREST), con una media de evolución de la enfermedad de 11 años.

La literatura reporta que hasta el 50% de las pacientes que cursa con CBP también presenta ES en su variedad limitada y casos de hepatitis autoinmune en pacientes con Sd de CREST⁴. Así mismo está reportada una prevalencia de HAI en las pacientes con Sd de CREST^{5,32}. En el presente estudio se encontró una prevalencia de enfermedad hepática similar a la reportada en la literatura (13.2%), siendo mas frecuente en aquellas pacientes con la variedad difusa (8% de las pacientes). Coincidiendo con lo ya escrito, la afección mas comúnmente encontrada fue la CBP, siendo el 35.7% de la etiología en las pacientes con afección hepática, sin embargo encontramos que mas de una cuarta parte de las pacientes con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático presentan esteatosis hepática o alteraciones hepáticas que no cumplen criterios diagnósticos para una etiología específica; la mayoría de ellas no cuenta con biopsia hepática que nos permita realizar dicho diagnóstico debido a la morbilidad y riesgos asociados a este procedimiento. Valdría la pena analizar y discutir las posibles causas de estas alteraciones hepáticas en las pacientes con esclerodermia, como lo pudieran ser algunos de los medicamentos frecuentemente utilizados en estas pacientes, ya que se ha descrito la hepatitis asociada a fármacos en estas pacientes⁴ así como comorbilidades (diabetes mellitus, sobrepeso/obesidad, dislipidemia). La prevalencia de HAI fue muy baja, encontrando una sola paciente con esta afección asociada a la variedad difusa, en la literatura se reporta de forma mas frecuente en las pacientes con Sd de CREST¹⁷, sin embargo encontramos pocas pacientes con esta forma de ESL en nuestra muestra.

Las alteraciones tiroideas se encontraron en casi la mitad de estas pacientes (44.3%), nuevamente mas común entre las que padecen la variedad difusa, en concordancia con lo que se reporta en la literatura, la cual reporta del 43³⁴ y hasta del 76% en una cohorte de pacientes mexicanas³⁶. La etiología mas común fue el hipotiroidismo seguido del Sd de eutiroideo enfermo (7%); sin embargo en una cohorte de pacientes mexicanas se reportó el hipotiroidismo subclínico hasta en el 35% de las pacientes³⁷, y en nuestro estudio encontramos una prevalencia del 15%. No se encontraron pacientes con fibrosis tiroidea, que es la afección tiroidea mas frecuentemente encontrada en estas pacientes (24%)¹⁰ según la literatura internacional ya que muy pocas de estas pacientes cuentan con biopsia tiroidea.

No se encontraron reportes previos en la literatura a cerca de la prevalencia o la cantidad de pacientes con ES que presentan alteraciones hepáticas y tiroideas asociadas; en el presente estudio encontramos la coexistencia de enfermedades hepáticas y tiroideas en pacientes con ES con una prevalencia de 7.5%, siendo las etiologías tiroideas mas frecuentes el hipotiroidismo y Sd de eutiroideo enfermo asociadas a las hepatopatías CBP y la de etiología no determinada. Esta documentada la asociación entre enfermedades hepáticas autoinmunes y el hipotiroidismo autoinmune, encontrando en la literatura artículos que reportan que el 10-25% de los pacientes con CBP presentan hipotiroidismo autoinmune ³⁵ y el 12% de los pacientes con HAI también. ³⁶ En nuestro estudio encontramos una prevalencia mayor en la población de pacientes con ES ya que del total de pacientes con afección tiroidea (47 pacientes) el 17% de ellas padece también una afección hepática, sin embargo del total de pacientes con afección hepática, mas de la mitad padecen también una afección tiroidea (57%), lo anterior probablemente debido a la injerencia directa de la función tiroidea sobre el metabolismo de los hepatocitos y a la participación del hígado en el metabolismo de las hormonas tiroideas^{23,24}.

Llama la atención que la coexistencia de alteraciones en ambas glándulas en esta población de pacientes, van desde etiologías autoinmunes hasta afecciones de etiología no determinada o inespecíficas como la esteatosis hepática.

Lo anterior recalca la importancia de estudiar la función tiroidea y hepática en las pacientes con esclerodermia, especialmente en aquellas con la variedad difusa que es la que se presenta mayor afección visceral. Así mismo se encontró una asociación importante entre la afección hepática y tiroidea, ya que mas de la mitad de las pacientes que presenta afección hepática presentan también alteración tiroidea, incluso aquellas pacientes con afección hepática de etiología no determinada, lo que hace muy importante vigilar la función hepática y controlar los factores de riesgo tanto farmacológicos como metabólicos y ambientales en las pacientes con esclerodermia.

Sería importante realizar un estudio mas a fondo en cuanto a los factores asociados a las alteraciones hepáticas en estas pacientes, así como su evolución y progresión.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta tesis destacan la importancia de estudiar la función tiroidea y hepática en todas las pacientes con Esclerosis sistémica, principalmente aquellas con la variedad difusa debido al impacto que estas comorbilidades tienen en el pronóstico y calidad de vida de estas pacientes.

Esta tesis fue de utilidad para conocer la prevalencia de estas alteraciones hepáticas y tiroideas en pacientes con ES en nuestro medio y así brindarles un diagnóstico oportuno de estas comorbilidades y por lo tanto su tratamiento específico.

Dado que la mayoría de las pacientes que presentan alteración hepática la presentan de tipo esteatosis o no determinada, abre la puerta para un estudio mas a fondo de este grupo, ya que pudieran estar asociadas a algunos de los medicamentos mas frecuentemente utilizados en las pacientes con esclerosis sistémica.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Varga J. Systemic sclerosis. An update. Bull NYU Hospital JT Disease 2008; 66:198-202
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15:202-205
3. D'Ángelo WA, Fries JF, Masi AT. Pathologic observation in systemic sclerosis: A study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. Am J Med 1969;46:428-440
4. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis. Pol Arch Med Wewn 2001; 105:231-234
5. Ishikawa M, Okada J, Shibuya A, Kondo H. CRST syndrome associated with autoimmune hepatitis. Intern Med 1995; 34:6-9
6. Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: Correlation with disease manifestations and activity. Z Rheumatol 2002;61:703-9
7. Kucharz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: A review. Clinical Rheumatology 1993; 12:159-61
8. Vera-Lastra O, Resendiz G, Medina G, Cruz MP, Ariza R, Jara LJ. Prevalence of subclinic thyroid disease in Mexican systemic sclerosis patients. J Rheumatol 2006;33:411
9. Besancon MF, Guzman L, Grisanti M, Basualdo J, et al. Thyroid disease un progressive systemic sclerosis . Rev Med Chil 1990; 118:388-91
10. Biro E, Szekanecz Z, Danko K, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2006;25:240-5
11. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 1995;10:344-50.
12. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002; 6: 669-84.
13. Heathcote J. Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000; 31:1008.
14. Heathcote J. Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000; 31:1005.
15. Bogdanos DP, Baum H, Vergani D. Antimitochondrial and other autoantibodies. Clinical Liver Disease 2003; 7:759-777

16. Bogdanos DP, et al. Microbial mimics are mayor targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology* 2004;40:31-39
17. Lapiere P, Beand K, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from brake to tolerance to immune mediated hepatocyte apoptosis. *Transl Res* 2007; 149:107-113
18. Prince MI, Chetwynd A, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: Clinical features, prognosis ans symptomatic progression in a large population bases cohort. *Gut* 2004; 53:865-870
19. Heathcote J. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:1005.
20. Leonard DM, Stachelek SJ, Safran M, Farwell AP, Kowalik TF, Leonard JL. CCloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rat type II iodothyronine 5-deiodinasa, *J Biol Chem* 2000; 275:25194-201
21. Parés A; Rodés J. Cirrosis Biliar primaria. Otras causas de colestasis crónica en el adulto. *Hepatologia. México; Mc Graw Hill, 2004, 3ª ed. p. 630-674*
22. Parés A; Rodés J. Cirrosis Biliar primaria. Otras causas de colestasis crónica en el adulto. *Hepatologia. México; Mc Graw Hill, 2004, 3ª ed. p. 630-674*
23. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001;22:451-76.
24. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89
25. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001;22:451-76.
26. Oren R, Sikuler E, Wong F, Blendis LM, Halpern Z. The effects of hypothyroidism on liver status of cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:162-3
27. Oren R, Brill S, Dotan I, Halpern Z. Liver function in cirrhotic patients in the euthyroid versus the hypothyroid state. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:339-41
28. Van Steenberg W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin, I. Effects of hypothyroidism

and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989;9:314-21

29. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:344-50.
30. Gaitan E, Cooper DS. Primary hypothyroidism. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:94-8.
31. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, Williams R. Primary Biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78:1437-41.
32. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334:897-903
33. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973; 289:674-8.
34. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:971-5.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente	No. Afiliación	Edad	Género	TE	ESD	ESL	CREST	HEPATOPATIA					AFECCIÓN TIROIDEA							
								CBP	HAI	HF	HNRH	HTPI	HT	HTH	HGE	CANCER			SE	HTS
																PAPILAR	FOLICULAR	ANAPLASICO		

HOJA DE CLAVES DE CAPTACIÓN DE DATOS

GÈNERO : Hombre (H) Mujer (M)

TE: tiempo de evolución

ESL: Esclerosis Sistémica Limitada

ESD: Esclerosis Sistémica Difusa

CREST: síndrome de CREST

CBP: cirrosis biliar primaria

HAI: Hepatitis autoinmune

HF: hepatitis por fármacos

HNRH: hepatitis nodular regenerativa del hígado

HTI: hipertensión portan idiopatica

HT: hipotiroidismo

EG: enfermedad de Graves

SEE: Síndrome de Eutiroideo Enfermo

HTS: hipotiroidismo subclínico

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

Criterio	Score	Observaciones
Sexo femenino	+2	
FA/GPT		Se calcula dividiendo el número de veces que está elevada la FA sobre el valor máximo normal del laboratorio por el número de veces que está elevada la GPT sobre el valor máximo normal del laboratorio
< 1,5	+2	
1,5-3,0	0	
> 3,0	-2	
Globulinas o IgG sobre límite normal		
> 2	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
ANA, ASMA o LKM-1		Títulos determinados por inmunofluorescencia indirecta (células Hep-2 para ANA). En niños, títulos bajos son siempre significativos, particularmente LKM-1, por lo que al menos se suma +1
> 1/80	+3	
1/80	+2	
1/40	+1	
< 1/40	0	
AMA (+)	-4	
Marcadores virales hepatitis		Se considera IgM HAV, HBsAg, IgM HBc, anti-HCV y PCR HCV. Otros marcadores como CMV o Epstein Bar pueden ser relevantes si hay sospecha clínica
Positivos	-3	
Negativos	+3	
Drogas		Historia de exposición actual o recientes a drogas hepatotóxicas conocidas o sospechadas
Positivos	-4	
Negativos	+1	
Consumo alcohol promedio		
< 25 g/día	+2	
> 60 g/día	-2	
Histología hepática		Los cambios biliares se refieren a cambios ductales sugerentes de cirrosis biliar primaria y/o reacción ductular periportal importante. Otros cambios se refieren a características histológicas sugerentes de otra etiología
Hepatitis de interfase	+3	
Infiltrado predominantemente linfoplasmocitario	+1	
Rosetas de hepatocitos	+1	
Ninguna de las anteriores	-5	
Cambios biliares	-3	
Otros cambios	-3	
Otras enfermedades autoinmunes	+2	Cualquier enfermedad autoinmune actual o pasada en el paciente o familiar de primer grado
Criterios opcionales aditivos		Otros auto-anticuerpos se refiere a aquéllos relacionados a hepatitis autoinmune (p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP, etc).
Positividad de otros auto-anticuerpos	+2	
HLA DR3 ó DR4	+1	Los HLA DR3 y DR4 son de importancia en Europa y Japón. Se puede asignar 1 punto por otros HLA cuya asociación con hepatitis autoinmune está descrita en poblaciones particulares
Respuesta a terapia		La respuesta a la terapia puede ser definida en cualquier momento.
Completa	+2	
Recaída	+3	
Interpretación		
Pre-tratamiento		
> 15		Hepatitis autoinmune definitiva
10-15		Hepatitis autoinmune probable
Post-tratamiento		
> 17		Hepatitis autoinmune definitiva
12-17		Hepatitis autoinmune probable

TABLA 2

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS DE HEPATITIS AUTOINMUNE

VARIABLE	VALOR DE CORTE	PUNTOS
ANA o SMA	≥ 1:40	1
ANA o SMA	≥ 1:80	
o LKM	≥ 1:40	2*
o SLA	Positivo	
IgG	> límite normal alto	1
	> 1.10 veces mas del límite normal alto	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral	Si	2

≥ 6 : HAI Probable

≥ 7 : HAI Definitiva

* Adición de puntos alcanzado para todos los anticuerpos (máximo 2 puntos)

Hennes et al. .Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitiis. HEPATOLOGY, Vol. 48, No. 1, 2008

TABLA 3 CLASIFICACIÓN HEPATITIS AUTOINMUNE

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Anticuerpos principales	SMA, ANAS	Anti -LKM	Anti-SLA/LP
Anticuerpos asociados	Anti- actina p-ANCA Anti- dsDNA Anti-ASPGR	Anti- LC1	Anti actina SMA ANA
Inicio	Adulto	Niño	Adulto
Mujeres (%)	71	89	91
Enfermedad inmunes (%)	38	40	38
Condiciones asociadas	Tiroiditis autoinmune Enfermedad de Graves Colitis ulcerativa Sinovitis	Diabetes Mellitus insulinodependiente Tiroiditis autoinmune Vitiligo	Tiroiditis autoinmune Enfermedad de Graves Colitis ulcerativa Sinovitis
Factores de riesgo genético	DRB1 *0301 DRBI *0401 TNF*2 ^a CTLA-4 GG	DRB1 *0701 HLA B14 HLA DR3 C4A-QO	DRB1 *0301
Autoantígeno	Desconocido	P450 IID6	Proteína 50 kDA
Niveles bajos de IgA	No	Si	No
Respuesta a esteroides	Si	Si	Si
Progresión a cirrosis (%)	40	80	Incierto

SMA : Anticuerpos anti músculo liso, ANAS : Anticuerpos antinucleares, p- ANCA . anticuerpos antineutrófilo citoplasmático perinuclear, dsDNA : anticuerpos anti desoxirribunucleico de doble cadena, ASPGR : Anticuerpos anti receptor de asialoglicoproteínas, Anti -LKM : Anticuerpos microsomales hígado/riñón, Anti LC1: Anticuerpos anticitosol hepático, SLA/LP : anticuerpos contra el antígeno soluble hepático e hígado pancreático

Diagnosis and Management of Chronic Forms of Liver Disease

TABLA 4

CRITERIOS DE LA ACR/EULAR PARA CLASIFICACIÓN DE ES

Categoría	Subcategoría	Puntaje
Adelgazamiento de la piel de ambas manos que se extiende hasta la región proximal de las articulaciones metacarpofalángicas (<i>critério suficiente</i>)	-	9
Adelgazamiento de la piel de los dedos	Edema de los dedos	2
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas)	4
Lesiones en las puntas de los dedos	Ulceras en la punta de los dedos	2
	Cicatrices puntiformes en la punta de los dedos	3
Telangiectasias	-	2
Capilares ungueales anormales	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (<i>puntaje máximo de 2</i>)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados com ES (anticentrómero, antietopoisomerasa 1, anti-RNA polimerasa tipo III) (<i>puntaje máximo 3</i>)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I	
	Anti-RNA polimerasa III	

