

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227
15

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

DAÑO HEPATICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D. F.

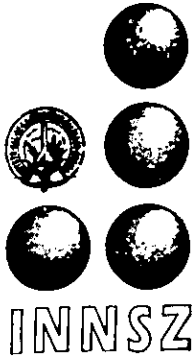
TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. LUIS FERNANDO CERVANTES ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ
TUTOR DE TESIS: DRA. BLANCA ESTELA HERNANDEZ CRUZ
ASESORES: DR. EFRAIN DIAZ JOUANEN
DR. JORGE CARLOS ALCOGER VARELA
DR. DAVID KERSHENOBICH S.

MEXICO, D.F. JULIO 3 2000
Unidad de Servicios Escolares
EPT. de Posgrado

[Handwritten signature]
2000

281594



INNSZ



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.

INDICE

| | |
|------------------------------------|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Objetivos | 5 |
| III. Pacientes, material y métodos | 6 |
| IV. Análisis estadístico | 9 |
| V. Resultados | 10 |
| VI. Discusión y conclusiones | 17 |
| VII. Tablas | 23 |
| VIII. Gráficas | 28 |
| IX. Apéndices | 36 |
| X. Bibliografía | 41 |

Dedicada a mis padres y hermano.

Agradecimientos:

A la Dra. Blanca Hernández por su entusiasmo, supervisión y paciencia.

Al Dr. Díaz Jouanen por su apoyo y orientación para la realización de esta tesis.

A los Drs. David Kershenobich y Alcocer Varela por sus valiosos consejos.

Al Dr. Francisco Esquivel Rodríguez por su ejemplo y por dirigirme hacia el camino de la Medicina Interna.

DAÑO HEPATICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO

GENERALIZADO

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida y fisiopatogenia compleja. En ella, desde un punto de vista general, se produce una lesión tisular por el depósito de autoanticuerpos y se presenta el desarrollo de inmunocomplejos de carácter patógeno. Se caracteriza por exacerbaciones y remisiones y afecta múltiples órganos y sistemas. No obstante, la afección hepática y su repercusión funcional son poco frecuentes (1,2,3).

En 1955 Kofman y cols. estudiaron las pruebas de funcionamiento hepático en 25 pacientes con LEG, y observaron las siguientes alteraciones: el 80% presentaban hipoalbuminemia, el 88% incremento en las cifras de globulinas séricas, y la prueba de bromosulfaleína fue anormal en el 47% de los casos; el 52% tenía hepatomegalia, el 12% ictericia, y el 31% presentaron un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina; en once de estos pacientes la biopsia hepática demostró esteatosis en todos los casos (4). En ese año, Joske y King fueron los primeros en informar la asociación entre probable hepatitis viral con células LE. En dicho informe, uno de los casos fue el de una mujer de 37 años de edad, que un año antes del desarrollo de la enfermedad hepática había presentado un episodio de tromboflebitis en miembro pélvico, y dos años antes en un torácico (5). En otro estudio realizado por Aronson y cols. en 1959, se revisaron 19 autopsias de pacientes con LEG y se reportaron: esteatosis

hepática en el 47% de los casos, infiltrado linfocitario periportal en el 38%, congestión en el 31%, fibrosis portal en el 16% y necrosis focal en el 21% (6). En ese mismo año Mackay, continuó los estudios de Joske y King y debido a las semejanzas entre las hepatitis crónicas autoinmunes y el LEG (posible afección multiorgánica y presencia de anticuerpos antinucleares) acuñó el término hepatitis lupoide, para describir esta enfermedad (7). Actualmente se reconocen 3 tipos de hepatitis autoinmune de acuerdo a sus características serológicas, la tipo I que predomina en mujeres jóvenes corresponde a la denominada hepatitis lupoide (8). La hepatitis autoinmune tipo 2 afecta predominantemente infantes y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimicrosoma hígado/riñón tipo 1 (anti LKM-1) y la hepatitis autoinmune tipo 3 presenta anticuerpos contra antígeno hepático soluble (anti-SLA).

En 1980 Runyon y colaboradores revisaron 206 expedientes de pacientes con LEG y en 124 de éstos (60%) encontraron por lo menos un resultado anormal en las pruebas de funcionamiento hepático. La alteración hepática se presentó en el mismo año en el que se hizo el diagnóstico en el 45% de los casos, y en el 21% la afección hepática coincidió con un episodio de actividad importante del lupus (9). Posteriormente Gibson y cols. reportaron que 55% de los 81 pacientes de su serie presentaron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En 14 de éstos la elevación enzimática (fosfatasa alcalina y aminotransferasas) fue considerada como consecuencia de la ingesta de medicamentos, principalmente salicilatos (10). No obstante, el diseño de los estudios en ambos casos no les permitió investigar causalidad.

En un estudio prospectivo realizado en 1984 en Canadá, por Miller y Urowitz se informó que en el 23% de los pacientes con LEG, se presentan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en el lapso de un año de seguimiento (1), y éstas se caracterizan

principalmente por incremento en los niveles de aminotransferasas y/o de fosfatasa alcalina. No obstante el origen de estas alteraciones no fue debidamente precisado, ya que en dicho estudio no se investigó causalidad. Altomonte y colaboradores realizaron pruebas de funcionamiento hepático en 18 mujeres con LEG sin enfermedad hepática conocida y en 20 controles sanos; e informaron incremento en los niveles de gammaglutamil transpeptidasa en el 38% y disminución en la excreción de bromosulfaleína en el 27% de las pacientes lúpicas. En contraste con lo informado por Miller y Urowitz no existieron diferencias significativas en los niveles de aminotransferasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina.(11). Los distintos resultados de los estudios señalados, con diversos patrones de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, demuestra el escaso conocimiento del daño hepático relacionado al LEG. Actualmente se consideran los resultados del estudio canadiense como los más aceptados, debido a la solidez del diseño del estudio.

Recientemente se publicó el análisis de 52 biopsias hepáticas de autopsias de pacientes con LEG, hecho por Matsumoto, Yoshimine y cols, quienes observaron congestión hepática en 40, hígado graso en 38, arteritis en 11 y colestasis en 9. Mediante la revisión de los expedientes de dichos pacientes, se encontró alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, consistentes en elevación enzimática en el 37%. El mismo grupo revisó los registros de autopsias de Japón de 1468 pacientes con LEG (1974 -1987) y se demostró hígado graso en 169 pacientes (11.5%) considerada la enfermedad hepática más frecuente, seguido por la congestión hepática (5.9%). Se presentó hepatitis crónica en 36 pacientes (2.4%), con actividad en 8. La cirrosis hepática se demostró en el 1.1% y la fibrosis hepática en el 0.8% (2). No se investigó correlación entre los hallazgos de necropsias y las manifestaciones clínicas o alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

Si bien se acepta que en la mayoría de los casos, la ingesta de medicamentos, infecciones virales u otras, son las responsables de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con LEG, no se ha determinado con certeza el origen de las mismas.

Se ha sugerido que en el daño hepático relacionado al LEG las alteraciones laboratoriales más significativas son el incremento de fosfatasa alcalina y de la aspartatoaminotransferasa. Estas alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con lupus, en ausencia de alguna otra causa conocida, pueden corresponder a una manifestación poco frecuente de la enfermedad autoinmune. En este contexto, la hepatopatía asociada al lupus se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos dirigidos contra la proteína P de los ribosomas. Estos anticuerpos se identificaron en 1985, se presentan en menos del 16% de los pacientes con LEG y su asociación con manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con lupus se ha documentado más recientemente (12). En 1993 Koren y colaboradores publicaron un caso de asociación temporal entre daño hepático y aparición de anticuerpos antiproteína P ribosomal (3), y sugirieron que dichos anticuerpos podrían tener participación en la expresión de enfermedad hepática en algunos pacientes con LEG. Previamente se había demostrado la existencia de un epítoto antigénicamente relacionado a la terminación carboxilo de la proteína P ribosomal en las superficies de células de hepatoma humano(13). En 1994 Arnett y colaboradores estudiaron en forma retrospectiva y mediante un estudio de casos y controles, a 131 pacientes con LEG. En 4 de ellos se demostró enfermedad hepática solo atribuible al lupus. Las manifestaciones clínicas fueron semejantes a las de una hepatitis crónica activa, con incrementos persistentes y moderados en los niveles de

aminotransferasas, DHL y fosfatasa alcalina, la serología para virus de la hepatitis B y C fue negativa. Asimismo en solo uno de estos 4 pacientes se encontraron anticuerpos anti músculo liso a títulos bajos. En ninguno se detectaron anticuerpos antimitocondriales. En los 4 pacientes mencionados se había determinado, mediante prueba de ELISA e inmunodifusión, la presencia de anticuerpos contra proteína P ribosomal en comparación de únicamente 2 (10%) de los 20 pacientes del grupo control, con lupus pero sin afección hepática ($p=0.0001$) (12). Por lo anterior la afección hepática en lupus parece correlacionar con la presencia de anticuerpos contra proteína P ribosomal.

OBJETIVOS

- 1.- Investigar las características de pacientes con LEG, que desarrollaron hepatopatía en población mexicana.
- 2.- Conocer los hallazgos clínicos mas relevantes en pacientes con LEG y afección hepatobiliar.
- 3.- Identificar el tipo o los patrones de alteración en pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con LEG.
- 4.- Determinar los datos mas relevantes en estudios de gabinete en pacientes con LEG y hepatopatía.
- 5.- Conocer los diagnósticos anatomopatológicos de biopsias hepáticas de pacientes con LEG y afección hepática.

aminotransferasas, DHL y fosfatasa alcalina, la serología para virus de la hepatitis B y C fue negativa. Asimismo en solo uno de estos 4 pacientes se encontraron anticuerpos anti músculo liso a títulos bajos. En ninguno se detectaron anticuerpos antimitocondriales. En los 4 pacientes mencionados se había determinado, mediante prueba de ELISA e inmunodifusión, la presencia de anticuerpos contra proteína P ribosomal en comparación de únicamente 2 (10%) de los 20 pacientes del grupo control, con lupus pero sin afección hepática ($p=0.0001$) (12). Por lo anterior la afección hepática en lupus parece correlacionar con la presencia de anticuerpos contra proteína P ribosomal.

OBJETIVOS

- 1.- Investigar las características de pacientes con LEG, que desarrollaron hepatopatía en población mexicana.
- 2.- Conocer los hallazgos clínicos mas relevantes en pacientes con LEG y afección hepatobiliar.
- 3.- Identificar el tipo o los patrones de alteración en pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con LEG.
- 4.- Determinar los datos mas relevantes en estudios de gabinete en pacientes con LEG y hepatopatía.
- 5.- Conocer los diagnósticos anatomopatológicos de biopsias hepáticas de pacientes con LEG y afección hepática.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Serie de casos retrospectiva y comparación con controles históricos.

PACIENTES: Se estudiaron los casos de pacientes con LEG, que reunían por lo menos 4 de los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología (ACR), publicados en 1982 (1. eritema malar, 2. eritema discoide, 3. fotosensibilidad, 4. úlceras orales, 5. artritis, 6. serositis, 7. enfermedad renal, 8. enfermedad neurológica, 9. enfermedad hematológica, 10. trastornos inmunológicos y 11. anticuerpos antinucleares) (14,15) y hepatopatía, definida por alteración de las pruebas de funcionamiento hepático -PFH-, no atribuible a causas extrahepáticas o no biliares (ejem. hemólisis, miopatías, infarto agudo del miocardio, etc) que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, de enero de 1986 a diciembre de 1996. Los casos se obtuvieron a través de: 1) Búsqueda de diagnósticos de egreso de hepatopatía y LEG; 2) Búsqueda en las libretas de Reumatología, de pacientes hospitalizados con diagnóstico principal de LEG y 3) Base de datos de autopsias de pacientes con LEG. Los controles históricos se obtuvieron de un estudio de factores de riesgo asociados con mortalidad en enfermos con LEG, estudio de casos y controles, publicado por Tapia y colaboradores (19).

VARIABLES INVESTIGADAS:

En cada caso se analizaron las siguientes variables:

- * Sexo.
- * Edad.
- * Alcoholismo

- * Tiempo de evolución de LEG.
- * Terapéutica empleada (dosis, duración del tratamiento)
- * Tipo de manifestaciones de LEG.
- * Índice de actividad del LEG (MEXLEDAI), tanto al diagnóstico de la enfermedad, como al momento del diagnóstico de la hepatopatía (se anexa tabla de puntuación para dicho índice).

Apéndice 1.

- * Índice de gravedad del LEG, al diagnóstico de LEG y al momento de desarrollar afección hepática o biliar (se anexa tabla de puntuación). Apéndice 2.
- * Índice de daño de LEG, al diagnóstico de LEG y al momento del diagnóstico de alteraciones hepatobiliares (se anexa tabla). Apéndice 3.
- * Existencia de Síndrome antifosfolípido. (16,17,18)
- * Presencia y tipo de nefropatía (hiperazoemia con creatinina mayor a 1.6, disminución en la depuración de creatinina menor a 50 mls/min o existencia de síndrome nefrótico).
- * Existencia de hipertensión portal (presencia de varices esofágicas y ascitis o red venosa colateral en abdomen).

Manifestaciones clínicas:

- * Síndrome icterico por defecto en la excreción de bilirrubina conjugada.
- * Hepatomegalia.
- * Ascitis.
- * Hemorragia de tubo digestivo alto (hematemesis, evacuaciones melénicas).
- * Síndrome febril.

- * Dolor en hipocondrio derecho.
- * Otras manifestaciones clínicas.

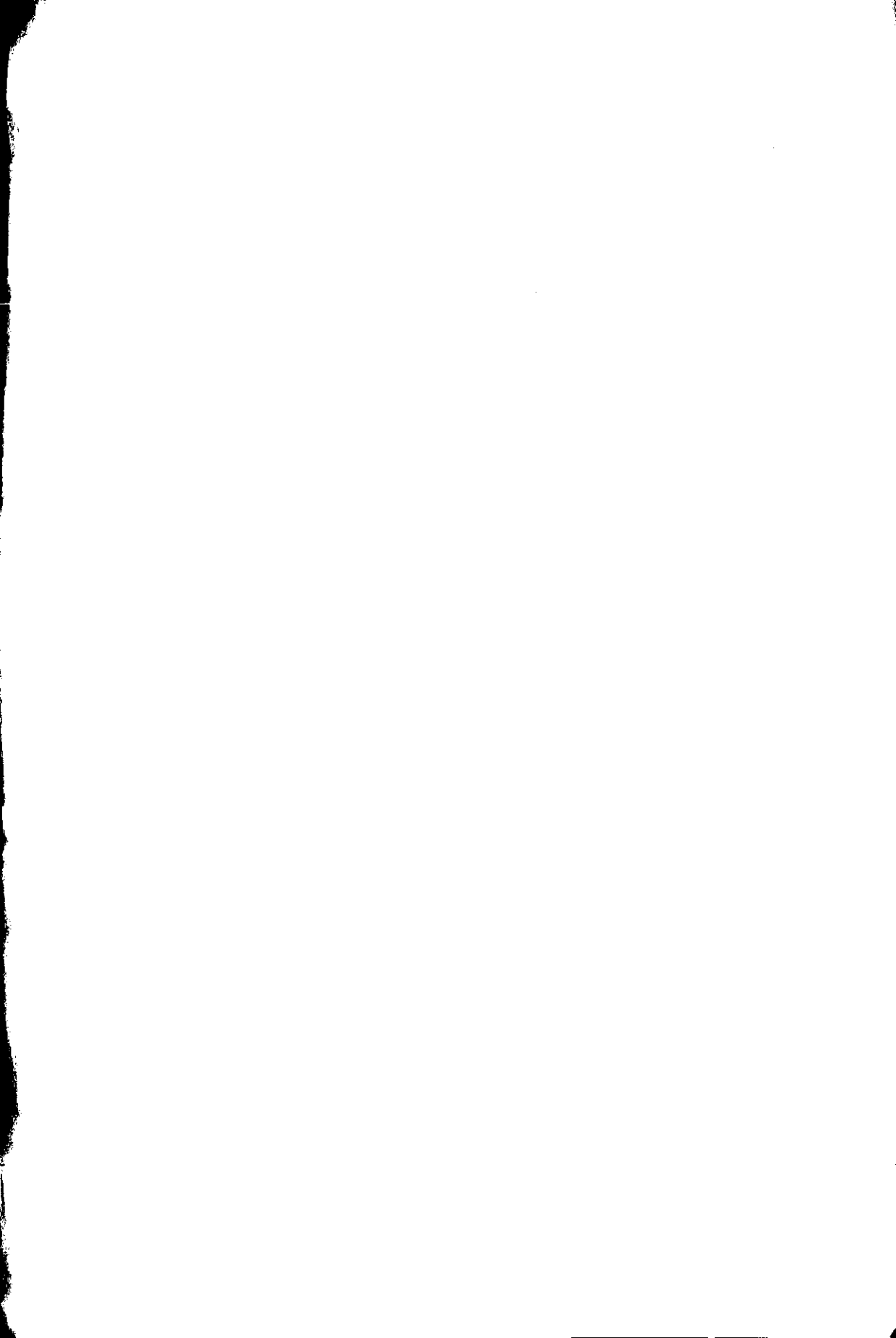
Estudios de laboratorio y gabinete:

- * Pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina, albumina, globulinas, relación albumina/globulinas).
- * Tiempo de protrombina.
- * Gamma glutamiltranspeptidasa.
- * Creatinfosfoquinasa.
- * Deshidrogenasa láctica.
- * Anticuerpos IgM contra virus de la hepatitis A (IgM VHA).
- * Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- * Anticuerpos contra virus de la hepatitis C (VHC).
- * Anticuerpos antimitocondriales.
- * Anticuerpos antimúsculo liso.
- * Anticuerpos antinucleares.
- * IgM CMV.
- * IgM Epstein-Barr.
- * Ultrasonido de hígado y vías biliares.
- * Tomografía axial computada de abdomen.

Otras variables:

- * Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- * Diagnóstico de biopsia hepática.
- * Tiempo de seguimiento.
- * Evolución de hepatopatía.
- * Mortalidad.
- * Causa de muerte.

ANALISIS ESTADISTICO: Descriptivo, se utilizaron promedios, medianas, modas, desviaciones estándar, límites inferior y superior y distribución de frecuencias (%). La comparación con los controles históricos se efectuó con la prueba t de student no pareada, U de Mann Whitney y chi cuadrada de Pearson, de acuerdo con la distribución de la variable.



RESULTADOS

Se identificaron 54 casos de pacientes con LEG y alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, en los servicios de hospitalización del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", de enero de 1986 a diciembre de 1996.

1) Serie de casos retrospectiva:

Características clínicas-demográficas de los pacientes con LEG que desarrollaron hepatopatía:

Las características de nuestros pacientes fueron las siguientes: edad promedio al momento de presentar alteración en las pruebas de funcionamiento hepático de 33 años, desviación estándar de ± 11 años, con límite inferior y superior de 16 y 60 años respectivamente; 50 (92%) eran mujeres, con una mediana de 24 meses de evolución del LEG al momento del diagnóstico de la hepatopatía, 45 (83%) de nuestros pacientes no ingerían alcohol, y 9 (17.3%) consumían aproximadamente 2-3 g de alcohol cada 3-4 meses, (tabla 1). En relación al tratamiento, 14 (25%) enfermos recibían prednisona (PDN), 10 (18%) se encontraban sin tratamiento, 7 (13%) tomaban PDN + cloroquina, 5 (10%) PDN + azatioprina y 3 (6%) PDN + antiinflamatorios no esteroideos. La dosis promedio de PDN fue de 22.5 mgs/día, con una desviación estándar de ± 15 mgs, y la de azatioprina de 103 mgs/día, desviación estándar de ± 42 mgs. (tabla 2).

Al investigar el tipo de manifestaciones clínicas de LEG en nuestro grupo de 54 pacientes, encontramos que 47 (87.04%) pacientes presentaron afección articular (artritis, artralgiás), 43 (79.63%) manifestaciones mucocutáneas (fotosensibilidad, alopecia, eritema malar, úlceras orales, etc), 27 (50%) alteraciones hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, etc), 24 (44%) afección renal (proteinuria, eritrocituria, cilindruria, etc)

y 8 (14.81%) datos de afección neurológica (convulsiones, mielitis transversa, etc). Se encontró síndrome antifosfolípido en 9 (17%) (gráfica 1).

Se determinó el índice de actividad del LEG, tanto al inicio de dicha enfermedad, como al momento de desarrollar la afección hepática, la mediana en ambos casos fué de 5 puntos. De la misma forma se calculó el índice de gravedad de la colagenopatía, y tanto al inicio como al momento de presentar alteración en las pruebas de funcionamiento hepático la mediana fué de 1.5 puntos. En relación al índice de daño la mediana fué de 0 puntos en el diagnóstico de LEG y al diagnóstico de la hepatopatía. (tabla 3).

Se encontró nefropatía en 20 (37.04%) pacientes, que incluyeron 5 casos (9.26%) de glomerulonefritis proliferativa difusa y 2 (3.70%) de glomerulopatía membranosa. (Gráfica 2).

Características de afección hepático-biliar en pacientes con LEG:

Se presentó síndrome icterico por defecto en la excreción de bilirrubina conjugada en 22 (40.74%) pacientes, hepatomegalia en 20 (37.04%), hematemesis o evacuaciones melénicas en 4 (7.41%) y prurito en 2 (3.70%). En 8 (14.81%) pacientes la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático tuvo un curso asintomático. Se documentó la existencia de hipertensión portal en 9 (16.7%) pacientes, (gráfica 3). Como manifestaciones clínicas que pueden ser atribuidas tanto al LEG como a la afección hepática o biliar encontramos síndrome febril en 13 (24.07%) pacientes, astenia en 10 (18.52%), dolor en hipocondrio derecho en 7 (12.96%) y ascitis en 7 (12.96%), (gráfica 4)

Las características bioquímicas en nuestros pacientes fueron las siguientes: incremento en la bilirrubina directa (valores por arriba de 1.0 mg/dl) en 30 (55%) casos, promedio 4.03 mg/dl,

desviación estándar ± 6.03 mg/dl. Aumento de bilirrubina indirecta (valores por arriba de 1.0 mg/dl) en 12 (22.22%), promedio 1.5 mg/dl, desviación estándar ± 1.75 mg/dl. Elevación de fosfatasa alcalina (valores por arriba de 160 UI/l) en 46 casos (85%), promedio 330 UI/l, desviación estándar ± 319 UI/l. Incremento de aminotransferasas (valores por arriba de 70 UI/dl) en 45 (85%), promedio de aspartato-aminotransferasa de 293, desviación estándar de ± 424 UI/dl y promedio de alanino aminotransferasa de 190, desviación estándar de ± 255 y mediana de 97 UI/dl. Disminución en las cifras de albúmina sérica (valores menores a 3.5 g/dl) en 20 (37.03%), promedio 2.6 g/dl, desviación estándar ± 0.91 g/dl. Se observó inversión de la relación albúmina/globulinas en 20 (37.03%), con una relación promedio de 0.81, mediana de 0.68 y desviación estándar de ± 0.46 . Se presentó aumento mayor a 3 segundos en relación al testigo, en el tiempo de protrombina en 13 (24.07%), con un promedio de 6.9 segs, y una desviación estándar de ± 24.9 segs. Hubo elevación de gamma glutamil transpeptidasa (valores normales hasta 56 UI/l) en los 13 pacientes a quienes se les solicitó dicho estudio, promedio 871 UI/l, mediana 466 UI/l y desviación estándar ± 1287 UI/l. (tabla 4, gráfica 5)

Al agrupar estas alteraciones en patrones se encontró: colestásis (elevación de fosfatasa alcalina) en 26 (48%), patrón mixto (incremento en las cifras séricas de aminotransferasas y fosfatasa alcalina) en 13 (24%), hipertransaminasemia en 12 (22%) e insuficiencia hepática crónica en 3, (gráfica 6)

Se realizó determinación de anticuerpos antimitocondriales en 19 pacientes, y fueron positivos en 4 (21%), los Anticuerpos vs IgMVHA fueron positivos en 1 de 8 pacientes (11.11%). El Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B fué negativo en los 37 casos en que fué solicitado. La determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C se realizó en 16

pacientes, y fué positiva en 4 (25%). Los anticuerpos anti-músculo liso se determinaron en 17 pacientes, encontrándose positivos con valores significativos en 2 (11.76%). Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en los 47 casos (100%) solicitados. Los anticuerpos vs CMV-IgM fueron positivos en 2 de 4 (50%) pacientes en quienes se solicitó dicho estudio serológico. En relación a estudios de gabinete, se realizó ultrasonido de hígado y vías biliares a 37 pacientes; se consideró normal en 8 (21.62%), se informó hepatomegalia en 9 (24.32%), esteatosis en 7 (18.91%), cambios compatibles con daño hepatocelular crónico en 7 (18.91%) y litiasis vesicular en 4 (10.81%), (gráfica 7). Asimismo, los hallazgos poco frecuentes (un caso de cada uno) fueron, ascitis, dilatación de vías biliares, engrosamiento de la pared vesicular y presencia de neoformación sólida hepática.

Se practicó tomografía axial computada de abdomen a 12 (22.22%) pacientes, y los diagnósticos más frecuentemente establecidos fueron: hepatomegalia en 3 casos (25%), litiasis vesicular en 3 casos (25%), ascitis en otros 3 casos (25%) y esteatosis en 2 (16.67%).

El abordaje diagnóstico se complementó en 7 casos con la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, los diagnósticos obtenidos mediante dicho estudio fueron los siguientes: normalidad en 2 casos (28.57%), cambios compatibles con hepatopatía crónica en 2 (28.57%), un caso de fibrosis de la papila de Vater más litiasis coledociana más estenosis del colédoco, en otro caso sólo se documentó dilatación de las vías biliares intrahepáticas y el restante fue informado con estenosis inflamatoria de la papila y litiasis vesicular.

Se realizó estudio histopatológico de hígado en 35 (64.81%) casos, con material obtenido mediante biopsias percutáneas, transoperatorias o en autopsias. Se encontró esteatosis en 10

(28.57%), colestasis en 6 (17.14%), hepatitis crónica en 5 (14.28%), cirrosis hepática en 3 (8.57%), hepatitis granulomatosa en 2 (5.71%) y un caso de cada uno con tuberculosis, nocardiosis, linfoma, hepatitis viral aguda, fibrosis portal, cirrosis por alcohol, hemangioma, abscesos y datos compatibles con congestión, (gráfica 8).

Al intentar realizar unidad entre los hallazgos en estudios serológicos y anatomopatológicos encontramos, en relación a los 5 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de hepatitis crónica, que en 2 de ellos los estudios serológicos fueron negativos para anticuerpos anti-músculo liso, y para AgsHB y VHC, en los 3 restantes no fueron solicitados estudios inmunológicos ni perfil viral. En cuanto a los 3 pacientes con cirrosis hepática, en 2 de ellos se encontró la existencia de VHC y en el restante no fué solicitado dicho estudio, ni determinaciones inmunológicas de otro tipo. En uno de los 2 pacientes en quienes fueron positivos los anticuerpos antimúsculo liso a valores significativos se realizó biopsia hepática que reportó esteatosis, el otro caso no cuenta con estudio anatomopatológico. En los 2 casos de hepatitis granulomatosa no fué posible aislar microorganismos como responsables de los cambios histológicos hepáticos. Por último en uno de los 2 pacientes con niveles elevados de IgM-CMV se realizó biopsia hepática que demostró colestasis.

El tiempo promedio de seguimiento de nuestros pacientes fué de 23 meses, desviación estándar de ± 42 meses y límites inferior y superior de 0-216 meses respectivamente. En relación a la evolución de la afección hepática o biliar, se observó mejoría tanto clínica como bioquímica en 13 pacientes, en 3 de ellos al suspender la prednisona y en un caso al incrementar la dosis de

esteroides que recibía, en los restantes 9 no se identificó algún factor al que atribuir la mejoría; se observó deterioro en 9 pacientes y no hubo cambios en 3. Hasta el momento de realizar el presente estudio han fallecido 36 (75%) pacientes, 12 (25%) continúan su atención en las consultas de reumatología, gastroenterología o medicina interna, de estos se ha observado normalización en las pruebas de funcionamiento hepático en 8, en 2 se presentan incrementos episódicos de aminotransferasas y en los 2 restantes al momento de su última consulta presentaban incremento de fosfatasa alcalina, 6 pacientes han sido perdidos del seguimiento.

El diagnóstico clínico presuntivo de la causa de muerte se realizó en 30 de los 36 casos que fallecieron, siendo el más frecuente sepsis en 9 (30%), neumonía adquirida en la comunidad en 4 (13.33%), síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto en 3 (10%), tromboembolia pulmonar en 3 (10%), hemorragia pulmonar en 2 (6.67%), miocarditis en 2 (6.67%), hemorragia pulmonar en 2 (6.67%) y un caso de cada uno de meningitis por mucormicosis, insuficiencia hepática aguda, choque cardiogénico y vasculitis mesentérica.

2) Comparación con controles históricos:

Se tomaron los datos de 152 pacientes con LEG de una cohorte para el estudio de mortalidad en pacientes con LEG (19) publicada por Tapia y cols. En relación al tipo de manifestaciones clínicas de LEG el análisis comparativo demostró: en pacientes con alteración de pruebas de funcionamiento hepático (PFHs), afección articular en 47 (87.04%) y en los controles históricos afección articular en 88% ($p=0.82$), en cuanto a las manifestaciones mucocutáneas estas se presentaron en 43 (79.63%) de nuestros pacientes y en el 86% de los controles ($p=0.20$), se demostró afección renal en el 44% de nuestros casos en comparación del

54% publicado en el estudio citado previamente ($p=0.23$), las manifestaciones neurológicas se presentaron en 8 (14.81%) de nuestros pacientes en comparación de 26% de los controles ($p=0.08$). De la misma forma, se compararon los índices de actividad y gravedad del LEG con controles históricos al momento del diagnóstico de la alteración en pruebas de funcionamiento hepático; en relación al índice de actividad en nuestro grupo se observó promedio de 5.6, mediana de 5, desviación estándar ± 4.2 y límite inferior y superior de 0-20 respectivamente, en los pacientes del grupo control se documentó índice de actividad promedio 17.1, desviación estándar ± 15.5 y límite inferior y superior de 4-32 respectivamente ($p<0.0000$). En cuanto al índice de gravedad en los pacientes con LEG y alteración en PFHS encontramos índice promedio de 1.9, mediana 1.5, desviación estándar ± 1.3 , límite inferior y superior 0-6 respectivamente y en el grupo control promedio 6.1, desviación estándar ± 7.5 , con límite inferior y superior 1-13 respectivamente ($p<0.0000$). (Tabla 5).

No se encontraron diferencias entre las dosis de prednisona y azatioprina entre nuestros casos y los controles históricos con p de 0.1457 y 0.8066, respectivamente.

No se observaron diferencias en edad y sexo en pacientes que desarrollan alteración en PFHS en comparación con los controles.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La afección hepática y la repercusión en la función de este órgano en pacientes con LEG se presenta según algunos autores hasta en el 23% de sujetos con esta enfermedad en el lapso de un año (1). En la mayoría de los estudios publicados no se analizan las características clínico/demográficas de los pacientes con LEG que desarrollan afección hepática o biliar; de acuerdo a los resultados aquí obtenidos, la edad promedio de nuestros pacientes fue de 33 años y la mediana del tiempo de evolución fue de 2 años del diagnóstico de LEG al inicio de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. Los pacientes que desarrollaron hepatopatía presentaban manifestaciones clínicas de LEG principalmente a nivel articular, mucocutáneo y hematológico, de manera similar a lo que ocurre en pacientes con LEG sin afección hepática.

La mayoría de los autores consideran a la alteración en las PFHs como consecuencia de ingesta de medicamentos e infecciones principalmente virales (1,9) y rara vez como manifestación de actividad de la enfermedad autoinmune (3,12).

En relación a la terapéutica empleada, 29 (53.70%) de nuestros pacientes recibían prednisona, sola o en combinación con otro fármaco, la ingesta de dicho esteroide puede explicar la frecuencia de esteatosis en este tipo de pacientes y por lo tanto ser responsable de los hallazgos de las pruebas de funcionamiento hepático, donde predominó el patrón colestásico. En los otros 6 casos en que se documentó esteatosis

La afección hepatobiliar en pacientes con LEG se manifestó en nuestro grupo con un amplia gama de datos clínicos, e incluso en 8 pacientes las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático no se acompañaron de signos o síntomas. Las características clínicas

parecen guardar relación con el evento que condiciona la alteración aguda en las PFHs y no se modifican en el paciente con LEG. Los datos clínicos más frecuentemente encontrados en el estudio realizado en el Instituto fueron: síndrome icterico por defecto en la excreción de bilirrubina conjugada, síndrome febril, malestar general y dolor en hipocondrio derecho. Al no encontrar un número importante de casos de obstrucción de la vía biliar extrahepática, podemos considerar que en la génesis del síndrome icterico en nuestro grupo participan factores que condicionan daño hepático agudo, como infecciones y/o fármacos.

Desde el punto de vista bioquímico, como en otras series reportadas la principal alteración en las pruebas de funcionamiento hepático consistió en elevación de fosfatasa alcalina, sin embargo a diferencia de lo publicado destacó la frecuencia de hipertransaminasemia (85%) en nuestros pacientes, sobre todo a expensas de aspartatoaminotransferasa. Este hallazgo probablemente sea consecuencia de esteatosis, toxicidad aguda por fármacos o episodios de hepatitis, por virus hepatotrópos y no hepatotrópos. Un número importante de pacientes presentó hipoalbuminemia (37%) e inversión de la relación albúmina/globulinas, sin embargo en pacientes con LEG estos hallazgos de laboratorio pueden ser explicados por diferentes mecanismos (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, etc) y no necesariamente por hepatopatía. Al considerar patrones de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, y para evaluar la función sintética del hígado, agregamos el alargamiento en el tiempo de protrombina a la hipoalbuminemia y a la inversión en la relación albúmina globulinas, para poder identificar a aquellos pacientes con insuficiencia hepática crónica y encontramos solamente 3. En este contexto, el patrón mas frecuentemente encontrado fué el de colestásis (incremento en los niveles de fosfatasa alcalina), seguido por el grupo donde se documentaron

incrementos tanto en los niveles de fosfatasa alcalina como de aminotransferasas. Es importante considerar que en los pacientes en quienes se solicitó la determinación de gammaglutamil transpeptidasa esta se reportó elevada, este hallazgo correlaciona con la elevación de fosfatasa alcalina, pero puede asociarse a inducción enzimática por efecto de medicamentos (20,21).

En relación a los estudios a fin de identificar la causa de la alteración en las PFHs, llaman la atención, a pesar del número reducido de casos en que fueron solicitados, los porcentajes elevados de positividad tanto de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como los IgM-CMV. En relación a estos últimos, en los casos en que se identificaron no se practicó cultivo para CMV, por lo que su papel como causal de hepatopatía puede cuestionarse. Los anticuerpos antimúsculo liso fueron positivos en 2 pacientes por lo que podría considerarse a la hepatitis autoinmune tipo I o lupoide como responsable de la alteración de PFHs en este número reducido de casos, sin embargo no fué posible establecer una asociación entre este hallazgo serológico y los datos de biopsia hepática, ya que en el caso que cuenta con estudio anatomopatológico se reportó esteatosis; si bien la existencia de hígado graso no excluye la posibilidad de hepatitis autoinmune, la esteatosis es un hallazgo frecuente en pacientes que reciben tratamiento con prednisona. El VHC se asoció a 2 de los 3 casos de cirrosis hepática, pero a ninguno de los casos de hepatitis crónica.

En cuanto a los estudios de imagen, estos correlacionaron con los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos, demostraron principalmente hepatomegalia y esteatosis.

Nuestro estudio presenta un número considerable de casos con diagnósticos anatomopatológicos, a este respecto probablemente sea de los de mayor importancia después del publicado por Matsumoto y colaboradores (2) quienes revisaron 52 biopsias hepáticas; a

diferencia del estudio japonés, encontramos principalmente esteatosis, colestasis, hepatitis crónica activa y en 2 casos hepatitis granulomatosa. Nuevamente podemos considerar el efecto de medicamentos del tipo de la prednisona para explicar estos hallazgos, así como infecciones que condicionen esteatohepatitis no alcohólica en sujetos que se encuentran bajo inmunosupresión, o que pueden evolucionar hacia hepatitis crónica.

La mayoría de los casos de alteración en pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con LEG probablemente puedan atribuirse a los factores ya mencionados, y sólo en un número reducido ser causados por actividad autoinmune en el hígado.

No obstante no se puede precisar la etiología en un estudio retrospectivo como el nuestro, por lo que debe considerarse la realización de un estudio prospectivo que permita analizar de manera adecuada el origen tanto de la alteración en las PFHs, como sus manifestaciones clínicas y eventualmente la repercusión anatomopatológica en pacientes con LEG.

En nuestro grupo no se encontraron diferencias en los índices de actividad, gravedad, ni daño al momento de desarrollar hepatopatía al compararlos al momento del diagnóstico de LEG.

Cuando se compararon las características demográficas y el tipo de manifestaciones de LEG con controles históricos, no se encontraron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas.

Al comparar los índices contra controles históricos se observó que mientras los enfermos con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático tenían un MEXSLEDAI promedio de 5.6, con una desviación estándar de ± 4.2 , los controles históricos tenían promedio de 17.1 y desviación estándar de ± 15.5 ($p < 0.00001$). Las mismas cifras para la gravedad fueron 1.9 y ± 1.3 para los enfermos con alteración de pruebas de funcionamiento hepático y de 6.1 y ± 7.5

respectivamente para los controles históricos ($p < 0.00001$). Lo anterior sugiere que la afección hepática o biliar puede enmascarar la actividad del LEG.

CONCLUSIONES:

- 1.- La principal alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con LEG es la elevación de fosfatasa alcalina, seguida por hipertransaminasemia.
- 2.- Los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes en nuestro estudio fueron: esteatosis, colestasis y hepatitis crónica activa.
- 3.- Las causas de alteración en las PFHs y los hallazgos anatomoclínicos pueden estar relacionados a toxicidad por medicamentos, infecciones principalmente de origen viral (CMV, Epstein-Barr, VHC) y en un número reducido de casos ser manifestación de la enfermedad autoinmune.
- 4.- No existieron diferencias entre las manifestaciones de LEG en enfermos con y sin hepatopatía.
- 5.- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre índices de actividad y gravedad en comparación con controles históricos, fueron menores en enfermos con LEG y alteración de pruebas de funcionamiento hepático. Se requiere un estudio prospectivo para evaluar estos datos y causalidad.

Tabla 1.

Características generales de los enfermos con LEG que desarrollaron hepatopatía

| | n | % | Mediana | D.E. | Límite inf. | Límite sup. |
|------------------------------|----|-----|---------|------|-------------|-------------|
| Edad (años) | 54 | 100 | 33 | ±11 | 16 | 60 |
| Sexo Femenino | 50 | 93 | | | | |
| Tiempo evolución LEG (meses) | 54 | 100 | 24 | ±159 | 1 | 1132 |
| Alcoholismo | 9 | 17 | | | | |

n= Número

%= Porcentaje

D.E.= Desviación Estandar

Tabla 2. Tratamiento que recibían los pacientes al momento de desarrollar alteración en las PFHs

| | N | % | Dosis promedio mg/día |
|------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|
| Prednisona (PDN) | 14 | 25 | 22.5 |
| Sin tratamiento | 10 | 18 | |
| PDN + Cloroquina | 7 | 13 | |
| PDN + Azatioprina | 5 | 10 | |
| PDN + AINES | 3 | 6 | |
| Azatioprina | 2 | 4 | 103 |
| Total pacientes c/PDN | 29 | 58 | |

PDN = Prednisona

AINES = Antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 3

Índice de actividad, gravedad, y daño de los 54 enfermos con LEG y hepatopatía

| | | Promedio | Mediana | D.E. | Límite | |
|---------------------------|--|----------|---------|-------|--------|-----|
| | | | | | inf | sup |
| Mexsledai | Al momento del diagnóstico de LEG | 5.9 | 5 | ± 3.4 | 0 | 20 |
| | Al momento del diagnóstico de la hepatopatía | 5.6 | 5 | ± 4.2 | 0 | 20 |
| Índice de Gravedad | Al momento del diagnóstico de LEG | 1.9 | 1.5 | ± 1.3 | 0 | 6 |
| | Al momento del diagnóstico de la hepatopatía | 1.9 | 1.5 | ± 1.3 | 0 | 6 |
| Índice de Daño | Al momento del diagnóstico de LEG | 0.7 | 0 | ± 1.2 | 0 | 6 |
| | Al momento del diagnóstico de la hepatopatía | 0.9 | 0 | ± 1.2 | 0 | 6 |

Tabla 4.

Resultados de las PFHs en 54 pacientes con LEG

| | Promedio | Mediana | D.E. | Límite inf. | sup. |
|---------------------------|----------|---------|------|----------------|------|
| B. Total (mg/dl) | 5.56 | 2.25 | ±7.6 | 0.3 | 37.2 |
| B. Directa (mg/dl) | 4.03 | 1.40 | ±6.0 | 0 | 29 |
| B. Indirecta (mg/dl) | 1.50 | 0.80 | ±1.7 | 0 | 8.1 |
| AST (UI/dl) | 293 | 131 | ±424 | 4 | 2247 |
| ALT (UI/dl) | 190 | 97 | ±255 | 12 | 1665 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 330 | 215 | ±319 | 9 | 1288 |

PFHs Prueba de Función Hepática
D.E.= Desviación Estándar

AST= Aspartato Aminotransferasa
ALT= Alanino Aminotransferasa

Tabla 5. Comparación de índices de actividad y gravedad de 54 enfermos con LEG y hepatopatía con controles históricos

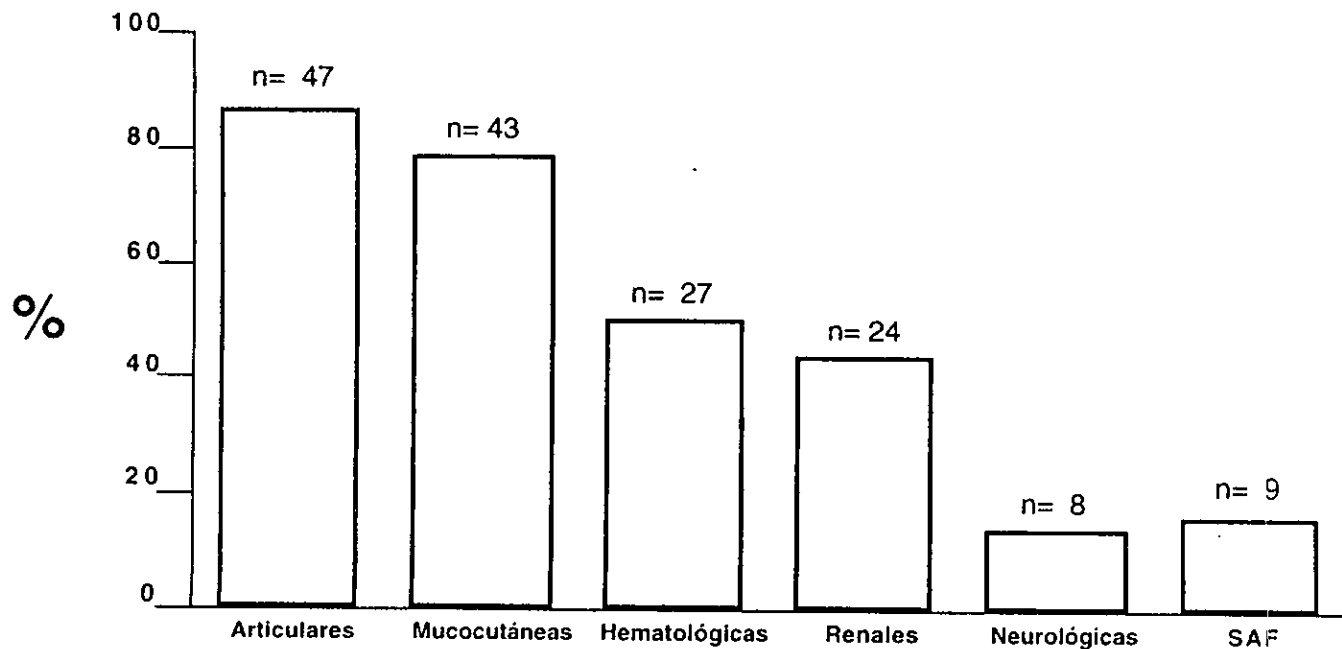
| | CASOS | CONTROLES | |
|---------------------|-------|-----------|----------|
| MEXSLEDAI: n | 54 | 151 | |
| promedio | 5.6 | 17.1 | p<0.0000 |
| mediana | 5 | 11 | |
| DE | ±4.2 | ±15 | |
| min-max | 0-20 | 4-32 | |
| GRAVEDAD: n | 54 | 151 | |
| promedio | 1.9 | 6.1 | p<0.0000 |
| mediana | 1.5 | 5 | |
| DE | ±1.3 | ±5.5 | |
| min-max | 0-6 | 1-13 | |

DE = Desviación estandar

min-max = límite inferior y superior

Gráfica 1

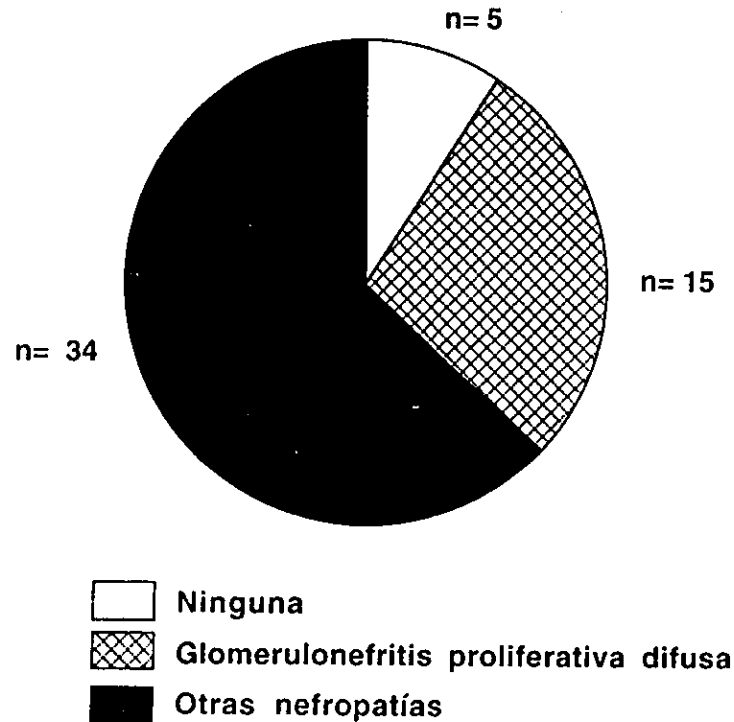
Manifestaciones clínicas de LEG



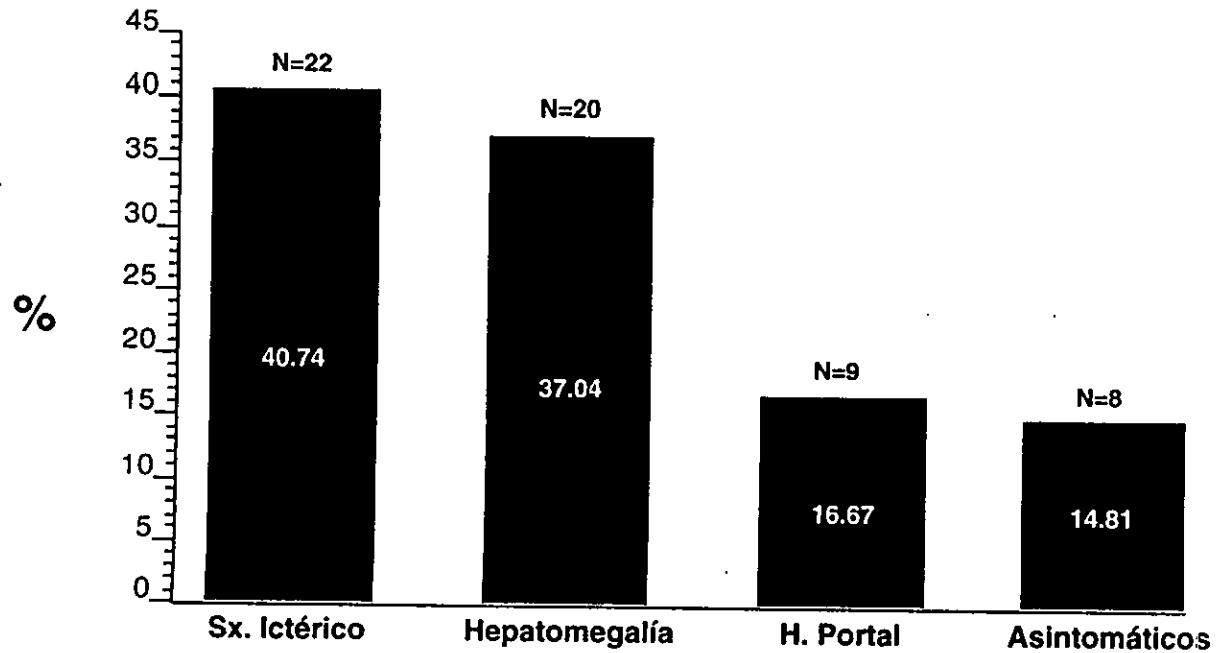
SAF: Síndrome Antifosfolípido

Gráfica 2

Tipo de nefropatía en enfermos con LEG y hepatopatía

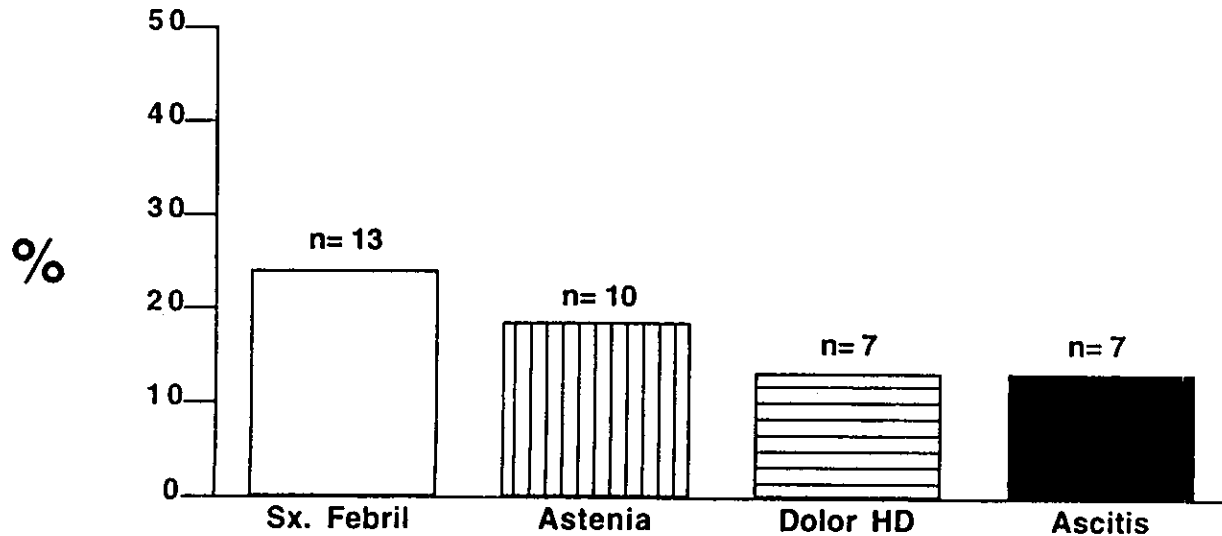


Gráfica 3. Manifestaciones clínicas de la afección hepática y/o biliar en pacientes con LEG



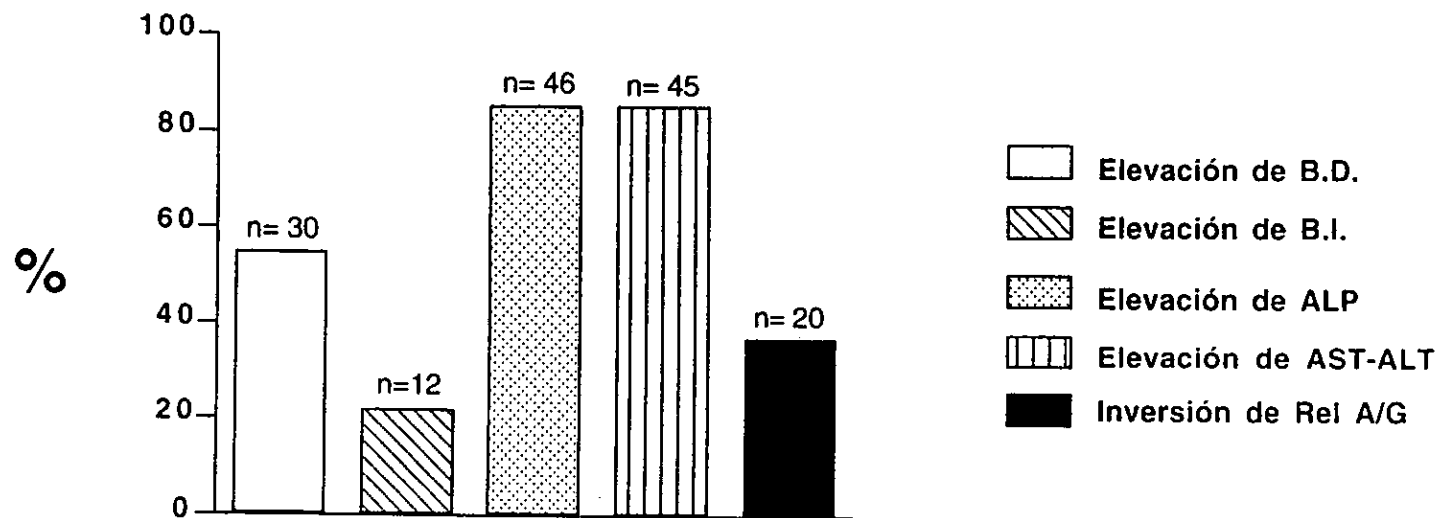
Gráfica 4

Otras manifestaciones clínicas relacionadas con afección hepático y/o biliar o al LEG



Gráfica 5

Características bioquímicas en pacientes con LEG

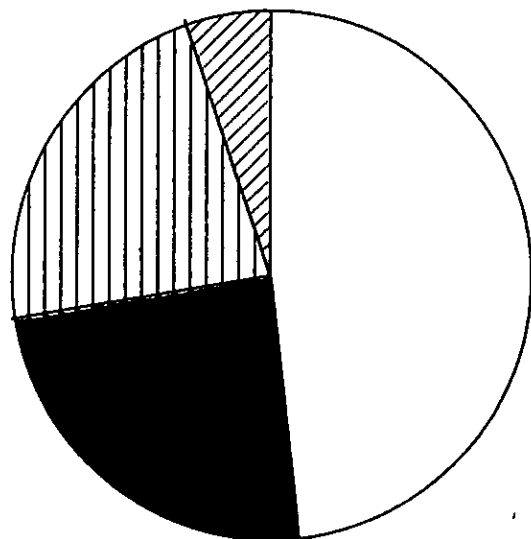






B.D.= Bilirrubina Directa
B.I.= Bilirrubina Indirecta

ALP= Fosfatasa Alcalina
AST= Aspartato Aminotransferasa
ALT= Alanino Aminotransferasa

Gráfica 6

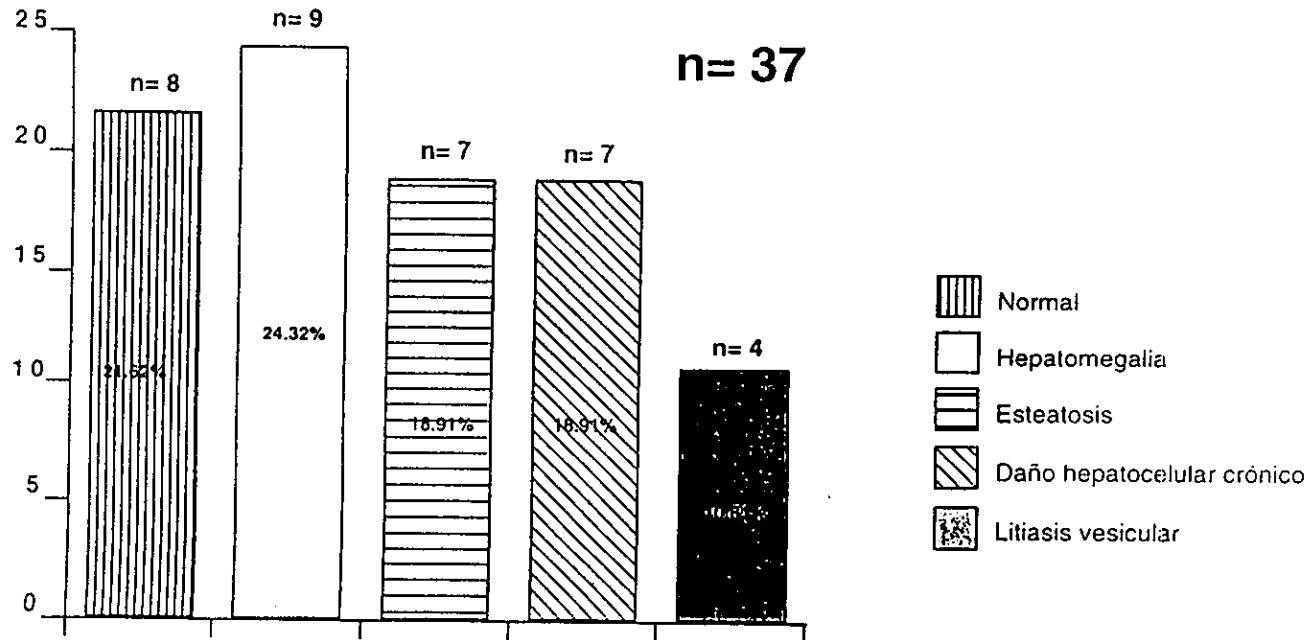
Patrones de alteración PFHs en pacientes con LEG



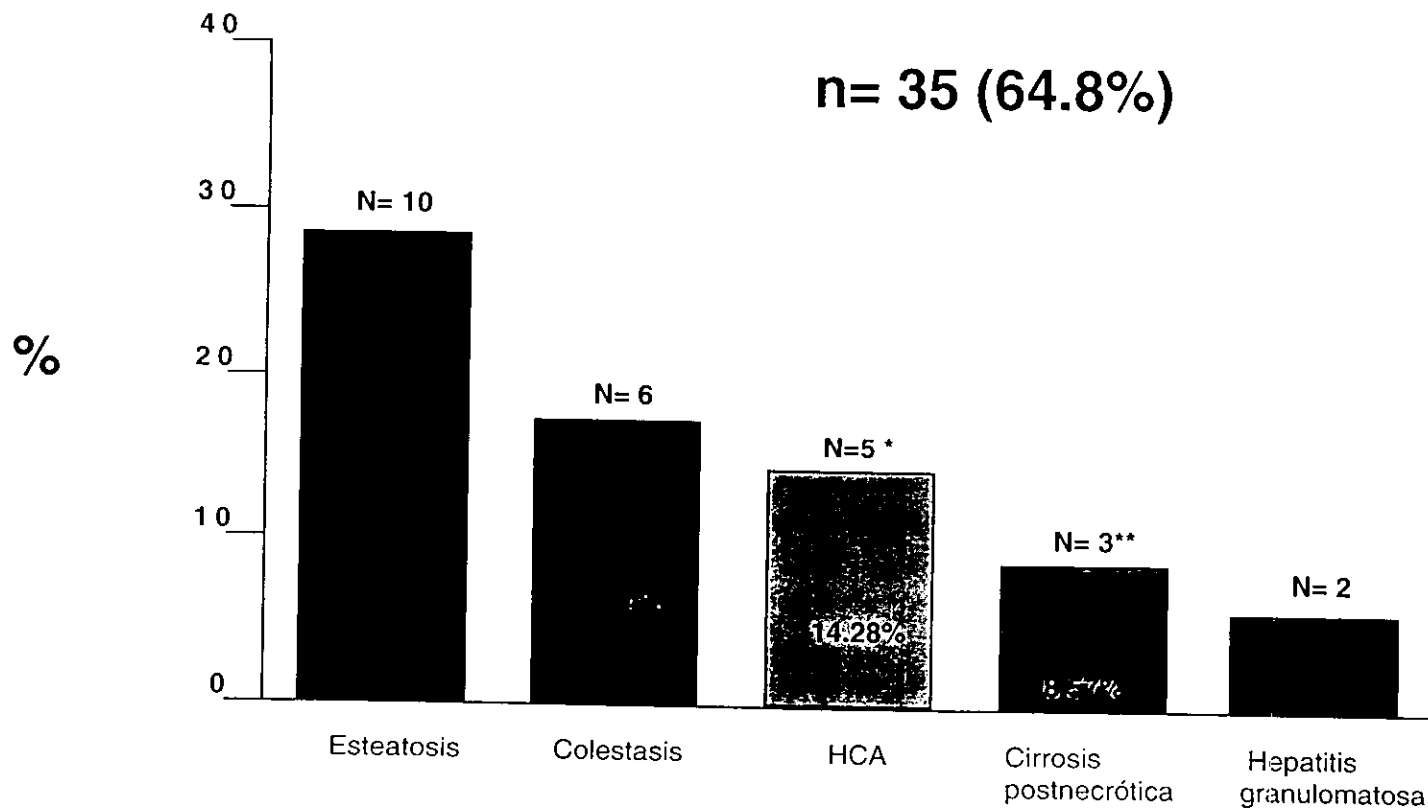
-  Insuf. Hep. crónica
-  Hipertransaminasemia
-  Mixto
-  Colestasis

Gráfica 7.

Diagnósticos ultrasonográficos en pacientes con LEG y alteración de PFHs



Diagnóstico anatomopatológico



- * En 2 pacientes serología negativa para VHC, VHB y Ac. Antimúsculo liso
- ** 2 pacientes con VHC (+) y 1 ingesta crónica de alcohol

APENDICE 1.

Indice de actividad (MEXSLEDAI).

- 1.- Enfermedad neurológica: Valor 8 puntos. Incluye cualquiera de las siguientes entidades: psicosis, EVC en ausencia de arterioesclerosis, convulsiones de reciente inicio en ausencia de causas metabólicas, infecciosas o de medicamentos, síndrome orgánico cerebral, mononeuritis y mielitis.
- 2.- Actividad renal: Valor 6 puntos. Cilindros granulosos o leucocitarios, hematuria (más de 5 eritrocitos por campo en ausencia de infección o litos), proteinuria de reciente aparición, mayor de 0.5 gramos por litro, aumento en la creatinina sérica (más de 5 mg/dl).
- 3.- Vasculitis: Valor 4 puntos. Ulceración, gangrena, infartos periungueales, biopsia o angiografía con datos de vasculitis.
- 4.- Hemólisis: Valor 3 puntos. Hemoglobina menor de 12 y cuenta de reticulocitos mayor de 3%.
- 5.- Trombocitopenia: Valor 3 puntos. Cuenta plaquetaria menor de 100000 en ausencia de medicamentos.
- 6.- Miositis: Valor 3 puntos. Debilidad muscular proximal asociada a un aumento en las cifras de creatinfosfoquinasa.
- 7.- Artritis: Valor 2 puntos.
- 8.- Enfermedad mucocutánea: Valor 2 puntos. Exantema malar, úlceras orales o alopecia.
- 9.- Serositis: Valor 2 puntos. Incluye pleuritis, pericarditis o peritonitis en ausencia de enfermedad intraabdominal.
- 10.- Fiebre: Valor 1 punto. Más de 38°C, en ausencia de infección.
- 11.- Fatiga: Valor 1 punto. Fatiga inexplicable.
- 12.- Leucopenia: Valor 1 punto. Cuenta leucocitaria menor de 4000 por mm³ no debida a drogas.
- 13.- Linfopenia: Valor 1 punto. Cuenta linfocitaria menor de 1200 por mm³ no debida a drogas.

APENDICE 2.

Indice de gravedad.

Los siguientes 4 criterios tienen cada uno el valor de un punto:

- 1.- Cifra de hematocrito por debajo de 37%.
- 2.- Historia de proteinuria (2 cruces o más).
- 3.- Creatinina de 1.3 a 3.
- 4.- 4 a 6 criterios de la Asociación Americana de Reumatología para LEG.

Los siguientes 6 criterios tienen cada uno el valor de 2 puntos:

- 1.- Historia de cerebritis (convulsiones o síndrome orgánico cerebral).
- 2.- Historia de enfermedad pulmonar (neumonitis lúpica, hemorragia pulmonar o hipertensión pulmonar).
- 3.- Hematocrito menor de 30%.
- 4.- Creatinina mayor de 3.
- 5.- Glomerulonefritis proliferativa difusa.
- 6.- 6 o más criterios de la Asociación Americana de Reumatología para LEG.

La máxima puntuación posible es 13.

APENDICE 3.

Índice de daño.

Cada uno de los siguientes equivale a un punto.

Daño ocular:

- Catarata, por lo menos en una ocasión.
- Cambios retinianos o atrofia óptica.

Neuropsiquiátrico:

- Alteración cognitiva (memoria deficiente, dificultad en la solución de problemas, pérdida de la atención, pensamiento desorganizado, pobre nivel de ejecución).
- Convulsiones que requieren tratamiento en un periodo menor a 6 meses.
- Enfermedad vascular cerebral.
- Neuropatía craneal o periférica.
- Mielitis transversa.

Renal:

- Tasa de filtración glomerular promedio <50%.
- Proteinuria > 3.5 g/24 hrs.
- Insuficiencia renal crónica (dialisis o transplante).

Pulmonar:

- Hipertensión pulmonar (ventrículo derecho prominente)
- Fibrosis pulmonar (exploración física, radiografía).
- Pulmón pequeño (radiografía).
- Infarto pulmonar.

Cardiovascular:

- Angina de pecho o derivación de la arteria coronaria.
- Infarto del miocardio en una ocasión.
- Cardiomiopatía.
- Enfermedad valvular.
- Pericarditis por lo menos en un período > 6 meses.
- Pericardiectomía.

Vascular periférico:

- Claudicación en al menos un período de > 6 meses.
- Pérdida no significativa de tejido en los pulpejos.
- Trombosis venosa con edema, ulceración o éstasis venosa.

Gastrointestinal:

- Infarto o resección intestinal por debajo del duodeno.
- Insuficiencia vascular mesentérica.
- Peritonitis crónica.
- Estenosis del tubo digestivo.
- Insuficiencia pancreática exocrina o pseudoquistes pancreáticos.

Musculoesquelético:

- Atrofia o debilidad muscular.
- Artritis erosiva.
- Osteoporosis con fractura o colapso vertebral.
- Necrosis avascular.
- Osteomielitis.
- Ruptura de tendones.

Piel:

- Cicatrices de alopecia crónica.
- Cicatrices extensas del cuero cabelludo o de los pulpejos.
- Ulceras en la piel en un período > 6 meses.

Endocrinológico:

- Insuficiencia ovárica prematura.
- Diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The liver in systemic lupus erythematosus. *QJ Med* 1984; 211: 401-409.
- (2) Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1992; 23:1151-1158..
- (3) Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1325-1328.
- (4) Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ: Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1955; 95: 669.
- (5) Joske R, King WE: " The LE Cell " Phenomenon in Active Chronic Viral Hepatitis. *Lancet* 1955; 2: 477-480.
- (6) Aronson AR, Montgomery MM: Chronic liver disease with a " lupus erythematosus-like syndrome". *Arch Intern Med* 1959; 104: 544.
- (7) Mackay IR, taft LJ, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959; 1: 65-69.
- (8) Díaz Jouanen E. Interpretación, aplicaciones y limitaciones de autoanticuerpos en hepatitis crónica autoinmune. *Rev. Gastroenterol Méx* 1995: 60: 63-64.
- (9) Runyon BA, La Brecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J med* 1980; 69: 187-194.

- (10) Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981; 8: 752-759..
- (11) Altomonte LA, Zoli A, Sommella L, Palumbo P. Concentration of bile acids as an index of hepatic damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 209.
- (12) Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995; 99: 465-472.
- (13) Koren E, Reichlin MW, Koscec M, Fugate R, Reichlin M. Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane-related target on human cells. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1236-1241.
- (14) Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-1277.
- (15) Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ. Analysis of the 1982 ARA Lupus Criteria Data Set by recursive partitioning methodology: New insights into the relative merit of individual criteria. *J Rheumatol.* 1988; 15: 1493-1498.
- (16) Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16:482-489.
- (17) Alarcón-Segovia D et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. 1989; *Medicine* 68: 353-365.
- (18) Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-286.

(19) Tapia-Esparza N, Hernández-Cruz B, Cardiel-H M, Villa-Romero A. Tesis de Medicina Interna. Factores de riesgo asociados con mortalidad en enfermos con LEG. Estudio de casos y controles.

(20) Angel-M G. Interpretación clínica del laboratorio. 4a edición. pp 228. Panamericana. 1993.

(21) Bernard-Henry. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 8ava edición. pp 325. Salvat.1991.