



"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"



**ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO
HEPÁTICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA**

T E S I S

Para obtener el título de
Especialidad en Gastroenterología

Presenta:

Dr. Ricardo Ulises Macías Rodríguez

Titular de curso:
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz.

Tutor de tesis:
Dr. Aldo Torre Delgadillo



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGIA DEL**

DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.**

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA

INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR

ZUBIRAN.

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

TUTOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGIA

INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR

ZUBIRAN.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi Padre, para mi el Gran Arquitecto del pequeño gran universo imperante en mi
hasta la fecha.

Mi Madre, con cariño por su enseñanza, apoyo y amor a lo largo de mi vida.

A mis 2 hermanos, fuentes de paciencia, perseverancia y lucha.

Mujer, bella mujer por los instantes en que juntos rasgamos el Universo.

A todos mis amigos y maestros, gracias por sus enseñanzas.

INDICE

1. MARCO TEÓRICO	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	22
3. OBJETIVO PRIMARIO	22
4. OBJETIVO SECUNDARIO	22
5. MATERIAL Y MÉTODOS	23
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
8. RESULTADOS	25
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIONES	36
11. BIBLIOGRAFÍA	37

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad con afección multiorgánica y trasfondo autoinmune con producción de autoanticuerpos y cuadro clínico característico con manifestaciones en diferentes órganos.

Su incidencia es variable en los diferentes grupos étnicos, siendo mayor entre los hispanos, negros, nativos americanos y gente del sur de Asia. La incidencia oscila entre 1.9 a 5.6 casos por 100,000 individuos; y de acuerdo al género, se observan 0.4-0.6 casos en hombres blancos, 3.5-4.6 en mujeres blancas, 0.7 en hombres afroamericanos y 9.2 en mujeres afroamericanas por 100,000 individuos.

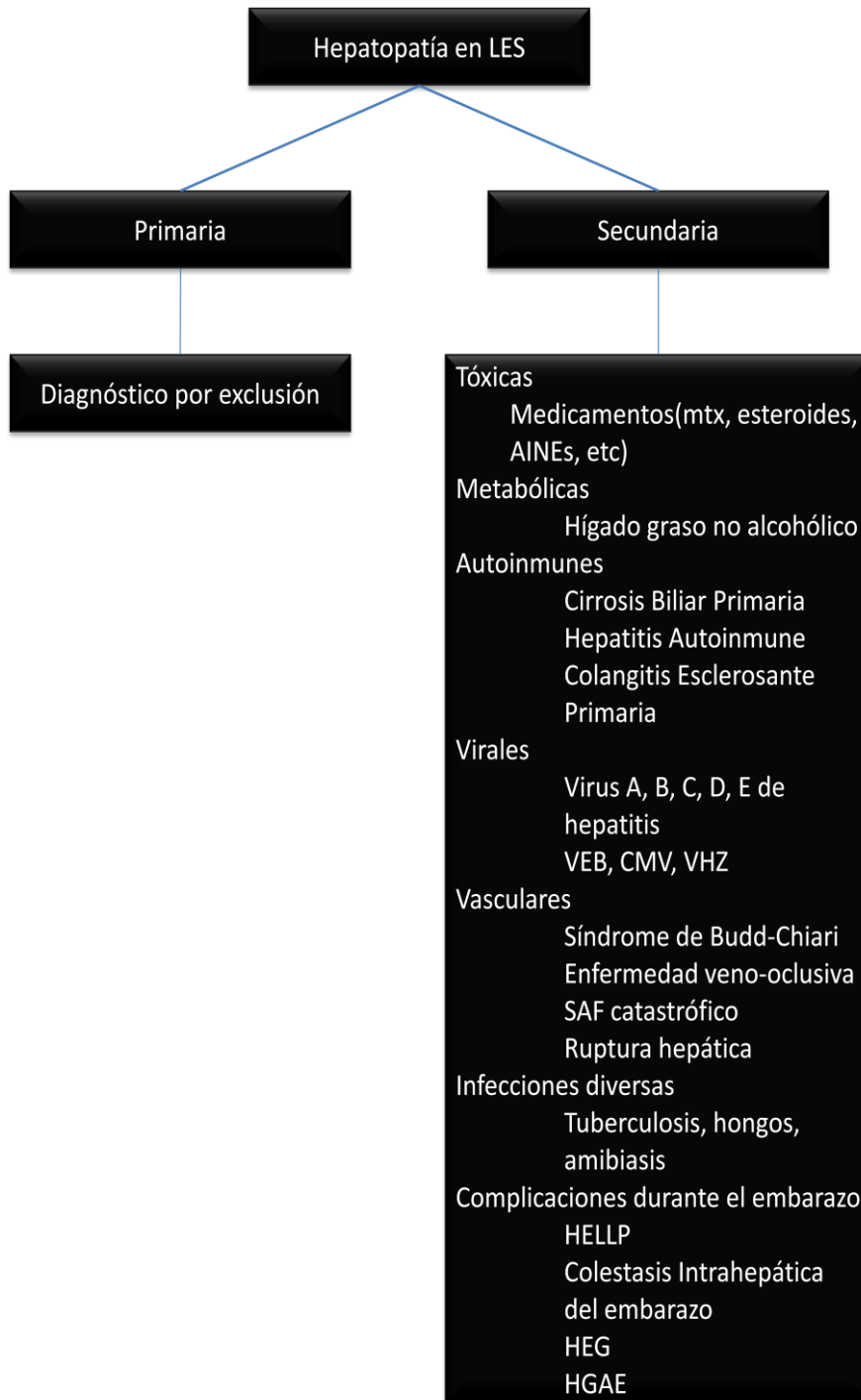
Aproximadamente el 1-4% de la población general clínicamente asintomática, presenta alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH), siendo múltiples las causas a investigar.

La afección gastrointestinal ocurre en el 20-50% de los pacientes con LES y hasta 25-50% tienen alteración en las PFH durante el curso de la enfermedad, aunque la afección significativa, o sea el desarrollo de hepatopatía crónica y de hipertensión portal, es rara. De hecho, algunos estudios recientes mencionan un porcentaje entre el 7-10% de afección persistente en las PFH (definido como alteración en las PFH por más de 6 meses), siendo la mayoría de las veces ocasionada por patologías diferentes al LES.

Por el carácter inmunológico/inflamatorio del LES, se requieren múltiples fármacos en su tratamiento, dentro de los que se incluyen metotrexate (asociado con esteatohepatitis y fibrosis hepática), Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES, patrón hepatocelular de alteración en las PFH), esteroides (causan resistencia a la insulina y consecuentemente hígado graso), Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), para la nefropatía (patrón de alteración hepatocelular/mixto),

entre los más importantes. Además por la inmunosupresión derivada del tratamiento pueden cursar con mayor susceptibilidad a infecciones como los herpesvirus, citomegalovirus (CMV) y otros, con afección hepática. La asociación con el síndrome antifosfolípidos puede cursar con manifestaciones trombóticas como el síndrome de Budd-Chiari o la hiperplasia nodular regenerativa (Figura 1).

Figura1: Causas potenciales de Hepatopatía en LES (VEB, virus de Epstein.Barr, CMV, Citomegalovirus, VHZ, virus del Herpes Zóster; SAF Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos; HELLP Hemolisis, Elevated Liver Enzimes and Low Platelets; HGAE, Hígado graso agudo del embarazo).



ENTIDADES CONFUSORAS EN EL DAÑO HEPÁTICO EN LES A LO LARGO DEL TIEMPO

Algunos autores consideran que no existe la afección hepática primaria por LES, sino que la mayoría de alteraciones es secundaria. Desde hace más de 50 años se han descrito diferentes tipos de alteraciones hepáticas en estos enfermos, y en la actualidad aunque no forma parte de los criterios diagnósticos o de clasificación de esta enfermedad, es una entidad reconocida.

En los años 1950's un buen porcentaje de la afección hepática en estos pacientes se daba por toxicidad por salicilatos, que hoy en día prácticamente no son utilizados en el tratamiento de estos enfermos. El hallazgo encontrado con más frecuencia en estos enfermos es el hígado graso de etiología no alcohólica, adquiriendo especial relevancia en la actualidad debido a una tendencia poblacional con mayor incidencia de sobrepeso, obesidad y en general de alteraciones metabólicas. La descripción de esta entidad clínica se generalizó hasta después de 1980, entendiéndose mejor su fisiopatología hasta años recientes. Esto tiene relevancia ya que el paciente con LES tiene factores metabólicos para su desarrollo, siendo el más importante la ingesta de esteroides.

La infección por virus de hepatitis C puede cursar con una serie de alteraciones inmunológicas tanto clínicas como de laboratorio. La detección de esta enfermedad se sistematizó hasta después de 1989, por lo que antes de esto un porcentaje de hepatopatías autoinmunes pudiesen tratarse en realidad de causas virales.

Otro aspecto importante a considerar es la hepatitis autoinmune, que en la década de los 50's correspondía a la hepatitis lupoides, reflejando similitudes con el LES en cuanto a la aparición de autoanticuerpos contra el DNA, pero sin los datos clínicos sistémicos característicos del LES, y mostrando mejoría con la administración de esteroides.

ESPECTRO CLÍNICO DE LA HEPATOPATÍA EN PACIENTES CON LES

La afección gastrointestinal directamente atribuida a LES oscila entre 1.3-27.5 %. Un estudio encontró que los síntomas GI más frecuentes en los pacientes con LES fueron náusea y vómito (53%), anorexia (49%) y dolor abdominal (19%). La esplenomegalia ocurrió en 20-30%, la hepatomegalia en 23 a 50% y la ictericia en 1% de los casos. Los criterios de clasificación de LES publicados en 1983 y su modificación en 1997, no consideran la afección hepática, y por lo general ésta se considera que ocurre en un porcentaje bajo. Inicialmente se asoció la disfunción hepática en LES a patrones anormales de proteínas plasmáticas (Koffman 1955 Arch Int Med). Posteriormente, algunos estudios mostraron que durante el curso de LES existían anomalías en los niveles de enzimas hepáticas y hasta en 33% de los casos relacionadas a actividad de la enfermedad.

La afección hepática en pacientes con LES comprende un espectro amplio de entidades con etiología muy diversa, que pueden clasificarse como primaria (afección por LES) y secundaria (daño hepático inducido por factores como la hepatitis viral, la esteatohepatitis no alcohólica, el alcohol y las enfermedades autoinmunes hepáticas) (Figura 1). La afección primaria por LES es una entidad rara con manifestaciones variadas que oscilan desde la elevación sutil y asintomática en las PFH, hasta la falla hepática fulminante y la cirrosis. En un estudio se observó elevación de la ALT en 21% de los pacientes con LES, y en 4.4% enfermedad hepática crónica, incluyendo hepatitis crónica activa y cirrosis, aunque esto no se ha corroborado en estudios posteriores y por lo general se relaciona con otra causa de hepatopatía crónica. Por lo general la elevación considerable de ALT y FA (> 200 y >600 respectivamente) son raras, encontrándose en menos del 8 y 6% respectivamente.

Una vez descartadas las causas secundarias, la afección hepática debido a LES se encuentra en el 3-5% de los casos y puede ser contemporánea con la actividad de

LES, encontrándose niveles disminuidos de CH50, aunque por lo general las alteraciones en las PFHs son leves y transitorias.

Gran parte de las alteraciones clínicas que desarrolla un paciente con LES y afección hepática dependen de la época de publicación de tales descripciones clínicas y los medicamentos que se emplean en su tratamiento. En la década de los 50s, el uso de ácido acetilsalicílico a dosis altas, producía un cuadro clínico caracterizado por malestar general, fatiga, náusea, hiporexia, vómito y alteración en las PFH. Otros fármacos relacionados son la azatioprina. En la actualidad se emplean otros fármacos con menor potencial tóxico hepático, lo que constituye una transición epidemiológica en cuanto a la incidencia de alteración de las PFH durante el curso del LES, influenciado por la disponibilidad y tipo de fármacos utilizados. Por ejemplo Dubois en su análisis de 520 pacientes con LES encontró elevación de transaminasas en el 30%, hepatomegalia en el 23% e ictericia en el 4% de los pacientes; Runyon observó alteración de PFH en el 50% y hasta en 1/5 encontró enfermedad hepática con muerte en 2 pacientes debida a causa hepática. Por otro lado Gibson encontró elevación incidental en las enzimas hepáticas en 45 (55%) de 81 pacientes con LES. En otro estudio se encontró ictericia hasta en el 24%.

La ascitis ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes con LES y correlaciona con actividad a otros niveles, quizás como resultado de inflamación peritoneal por vasculitis lúpica e inclusive se ha descrito peritonitis granulomatosa y esclerosante. Ésta última se caracteriza por fibrosis y adhesión del peritoneo a las asas del intestino delgado, causando sepsis abdominal y muerte hasta en el 80% de los casos. En estos pacientes resulta difícil esclarecer su causa, ya que pueden cursar con síndrome nefrótico, pericarditis constrictiva o cirrosis, además de la serositis, lo cual puede causar ascitis. En general el tratamiento de la ascitis relacionada a actividad lúpica, involucra el uso de esteroides y otros inmunosupresores; en el caso de peritonitis esclerosante un tratamiento propuesto es el tamoxifeno, con disminución significativa

de la mortalidad (22 vs 71%). La ascitis masiva se presenta raramente en LES y no responde bien a esteroides (tabla 1).

Tabla 1: manifestaciones hepáticas más frecuentes en pacientes con LES. FA, Fosfatasa Alcalina; AST, Aspartato Aminotransferasa.

Manifestación	Frecuencia
Hepatomegalia	23-50%
Esteatosis	50%
Alteración en las PFH	25-60%
Ascitis	10%
Ictericia	1-4%
Elevación de AST (>200)	8%
FA (>600)	6%
Cirrosis	0-2%
Perihepatitis, Enfermedad granulomatosa, ruptura hepática espontánea	<1%

Otras condiciones descritas y relacionadas son la perihepatitis (inflamación de la cápsula peritoneal del hígado) que se asocia a hepatomegalia y actividad por LES y no como tradicionalmente ocurre debido a infecciones por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae* (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

Entre las manifestaciones clínicas más graves la ruptura hepática representa la peor complicación en estos pacientes y la más rara, existiendo pocos reportes de casos. El cuadro clínico inicial incluye náusea, vómito, dolor abdominal y ascitis; además de esto, se puede observar cambios vasculíticos severos en la arteria esplénica y en la biopsia hepática hemorragia subcapsular y pericentral. En general la ruptura hepática se debe a arteritis lo cual ocasiona infarto hepático con hemorragia intrahepática subsecuente lo cual ocasiona ruptura hacia la cavidad peritoneal. Estos casos se presentan de manera aguda en pacientes jóvenes, con duración de LES de más de 10 años y prácticamente todos tienen un mal pronóstico que lleva a la muerte.

El paciente con LES al encontrarse en un estado de inmunosupresión tanto por su enfermedad como por los medicamentos empleados, es más susceptible de desarrollar infecciones, contribuyendo en un 30-50% de la morbilidad y mortalidad en ellos. Las infecciones a nivel hepático que pueden presentarse en estos pacientes son de todo tipo: bacterianas (Gram negativos y positivos, mycobacterias), parasitarias, virales (herpes zóster, citomegalovirus) y fúngicas.

Múltiples estudios de mortalidad en LES coinciden en que la afección hepática no es una causa importante de morbilidad ni mortalidad, encontrando que la mayoría de los pacientes tienen resolución de las anomalías en las PFH sin secuelas importantes. Runyon estableció una cohorte de 206 pacientes evaluados y encontró anomalías en las PFH al menos una vez en 124 pacientes (60%). De estos, solo 43 (21%) presentaron alteración persistente de las PFH y de estos, 3 muertes relacionadas a enfermedad hepática (Am J Med 1980). La enfermedad hepática se hizo evidente

desde 4 años antes del Dx de LES y hasta 5 años después. El 21% de los pacientes tenían datos de actividad cuando se diagnosticó la alteración de las PFH.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS EN LES RELACIONADOS CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

El síndrome antifosfolípido (SAF) es la trombofilia adquirida, autoinmune más común. Es una **Enfermedad multisistémica autoinmune caracterizada por trombosis recurrente, pérdidas fetales y trombocitopenia, asociada con la presencia persistente de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico**. Y aunque originalmente fue descrito en pacientes con lupus, se ha reconocido que ocurre en pacientes sin otra enfermedad autoinmune de fondo.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en la población sana varía del 1-5%, aunque la mayoría los tiene a títulos bajos, y esta prevalencia se incrementa con la edad, sobre todo asociado a enfermedades crónicas.

En LES la prevalencia de los anticuerpos es mucho mayor (15-30% tienen anticoagulante lúpico, y 86% tienen anticardiolipina), y los títulos suelen ser mayores cuando hay actividad de la enfermedad. El síndrome clínico se presenta en 30% de los pacientes con LES y la detección de anticoagulante lúpico en un paciente con LES le confiere una probabilidad del 50% de presentar un evento trombótico a 20 años de seguimiento.

El SAF tiene una presentación clínica muy heterogénea, siendo la manifestación más frecuente la trombosis de los miembros pélvicos con o sin tromboembolia pulmonar. Sin embargo cualquier parte del sistema vascular puede afectarse, incluyendo la oclusión de vasos intraabdominales. Dentro de las manifestaciones gastrointestinales del síndrome, destacan las siguientes:

a) Oclusiones vasculares intestinales:

Se han reportado múltiples casos de infartos intestinales en pacientes con anticuerpos antifosfolípido, úlceras duodenales e isquemia que a su vez favorecen hemorragias intestinales severas.

b) Síndrome de Budd-Chiari, caracterizado por la obstrucción de las venas suprahepáticas y/o cava inferior, lo cual ocasiona congestión hepática y necrosis celular.

c) Hipertensión portal: La existencia de esta condición en asociación con anticuerpos antifosfolípido y LES se ha documentado, y en algunos de los casos puede coexistir con hipertensión pulmonar.

d) Otras manifestaciones GI: incluyen la enfermedad venooclusiva hepática, hiperplasia nodular regenerativa, infartos hepáticos (por oclusiones vasculares diseminadas, necrosis esofágica, pancreatitis isquémica, colecistitis isquémica y oclusión de los vasos esplénicos.

Además de estas entidades clínicas bien establecidas y relacionadas con el LES, la hiperhomocisteinemia, desarrollada por los antifolatos como el metotrexate que se llegan a emplear, ocasionan una predisposición a trombosis arterial y venosa.

ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON LES

Dentro del espectro de alteración hepático encontrado en pacientes con LES se observan múltiples descripciones histológicas, contribuyendo a todo un espectro de manifestaciones clínicas. A pesar de ello, en prácticamente todas las series la anomalía histológica imperante es la esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica (tabla 2).

Tabla 2: Alteraciones histopatológicas en pacientes con LES

Hallazgo histopatológico	%
Esteatosis	50%
Cirrosis	0-2%
Linfocitos periportales	38%
Congestión hepática	31%
Fibrosis pericentral	16%
Enfermedad granulomatosa, ruptura hepática espontánea	<1%
Necrosis focal	21%
Ninguna anomalía	5%

Entre los hallazgos histopatológicos más frecuentes encontrados en biopsias hepáticas en pacientes con LES se encuentran la infiltración grasa, atrofia y necrosis de las células hepáticas centrales. Otras características halladas son linfocitos periportales, fibrosis periportal, fibrosis pericentral, necrosis focal, granulomas e inclusive biopsias hepáticas sin anomalías. Además se puede encontrar hepatitis crónica activa. Se ha descrito una forma peculiar de colestasis en estos pacientes con presencia de cilindros canaliculares.

En un estudio de 19 autopsias de pacientes con LES se encontró esteatosis hepática en 47%, linfocitos periportales en 38%, congestión en 31%, fibrosis pericentral en 16%, necrosis focal en 21% y ninguna anomalía en 5%.

Una serie de 200 pacientes con LES informó una muerte debida a degeneración grasa aguda. Se encontraron además 2 pacientes con hepatitis crónica activa y 44% tenían hepatomegalia.

Otro estudio encontró alteración de las PFH en 61 de 206 pacientes (23%), encontrando cirrosis en 6 (2%) y encontrando correlación entre la elevación de PFH y la actividad de LES.

En un estudio reciente se buscaron de manera retrospectiva pacientes con LES y alteración de las PFH en la Clínica Mayo, encontrando 192 candidatos de los cuales al final se incluyeron 40 pacientes con alteración persistente de las PFHs, con un seguimiento promedio de 44 meses e identificando a la esteatohepatitis no alcohólica (n=8), hepatitis viral (n=8), medicamentos (n=4), HAI (n=6), misceláneas (n=11) y CBP (n=3) como sus causas. La sobrevida libre de enfermedad hepática severa a 5 años fue del 93%, 8 pacientes murieron pero ninguno relacionado a causas hepáticas. La conclusión de los autores fue que la cirrosis y sus complicaciones relacionadas, son raras en pacientes con LES a menos que coexistan otras enfermedades hepáticas como esteatosis hepática, hepatitis viral o HAI (Tabla 3).

Tabla 3: Principales estudios que evalúan la alteración hepática en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Autor	Año	No.Pacientes	Hallazgos en la biopsia hepática	Observaciones
Aronson et al	1959	19 (autopsias)	Esteatosis 47% Linfocitos periportales 38% Fibrosis periportal 16% Fibrosis pericentral 16% Necrosis focal 21% Granulomas 5% Sin anomalías 5%	Ningún paciente con hepatopatía severa
Harvey et al	1954	138 casos de LES	Infiltración grasa Necrosis y atrofia de las células centrales hepáticas 2 casos de vasculitis hepática Cirrosis portal 3 Granulomas hepáticos 2 Hepatitis infecciosa 1	Hígado palpable en 35% (histología). Mejoría con esteroides en 1 paciente con granulomas hepáticos y colestasis
Runyon	1980	43 (Biopsia hepática en 33 pacientes)	Esteatosis 12 Cirrosis 4 Hepatitis crónica activa 4 Hepatitis granulomatosa 3 Colestasis 1 Necrosis centrolobulillar 3 Hepatitis crónica persistente 2 Microabscesos 2 CBP 1 Hemocromatosis 1 Cambios reactivos no específicos 1	“Cilindros canaliculares”, como particularidad de colestasis. Muerte por causa hepática en 3 pacientes, progresión hepatopatía en 4 pacientes.
Kofman	1955	25 11 pacientes con biopsia	Esteatosis en 100% Hepatitis	Ningún paciente desarrolló enfermedad

		hepática	granulomatosa 9% Infiltrado inflamatorio portal leve 45%	hepática severa Hepatomegalia 52%, ictericia 12%, 31% elevación de FA
Kojima H et al	2002	106 6 pacientes con biopsia hepática	Degeneración ductal (3), proliferación (1), peliosis (2)	Se encontró fibrosis leve en 2 pacientes y avanzada en 1, 2 pacientes con progresión de hepatopatía (VHC)
Miller MH et al	1984	14	Esteatosis hepática (2), infiltrado inflamatorio periportal (1), resto no especificado	Disfunción hepática rara. Síntomas disfunción hepática en 1 paciente. ALT/AST raro >2 LSN
Chowdhary et al	2008	40	NASH 5, HAI 4, CBP 3, VHC 3, Cirrosis criptogénica (3)	Biopsia hepática en 20 (50%). Muerte en 8 pacientes, ninguna relacionada a hepatopatía.
Macías-Rodríguez et al	2009	137 (biopsia hepática en 24 pacientes)	Esteatosis/NASH 46%, Colestasis 12%, Normal 13%, HCA 8%, Otros 21%.	Solo 18% con Bx hepática. Normalización PFH en 72% y cirrosis en 7% del total. Patrón mixto más relacionado a actividad LES (45%).

MEDICAMENTOS USADOS EN LES RELACIONADOS CON AFECCIÓN HEPÁTICA

El hígado desempeña una función muy importante en la regulación de la respuesta inmune y es el sitio principal de detoxificación y metabolismo de fármacos. De hecho, el sistema enzimático P-450 se ha involucrado en la activación metabólica de algunos fármacos y químicos, que pueden unirse al citocromo P-450 y así estimular la producción de neoantígenos y provocar la formación de autoanticuerpos.

Algunos tipos de LES inducido por fármacos se han asociado a estados de acetiladores lentos, mientras que el LES idiopático no se asocia a esta condición.

Numerosos medicamentos se utilizan en las enfermedades reumatológicas, incluido el LES y pueden ser causa de manifestaciones clínicas gastrointestinales y de manera específica, de alteración hepática. Los medicamentos más empleados son los AINEs. Estos fármacos ocasionan elevaciones de las transaminasas que por lo general son triviales y sin significado clínico, no ocasionando enfermedad hepática severa. El sulindaco es el que conlleva el riesgo más alto de alteración hepática. La toxicidad ocurre por lo general dentro de los primeros 2 meses y es una reacción de hipersensibilidad manifestada por fiebre, rash y eosinofilia. Estos pacientes pueden presentar un patrón colestásico en las PFH.

Los salicilatos utilizados a dosis altas se ha relacionado con daño hepático en pacientes con LES, con elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, describiéndose inclusive hepatitis crónica activa y daño hepatocelular agudo en biopsias en estos pacientes. Además el ácido acetilsalicílico (AAS) junto a una enfermedad viral pueden ocasionar el síndrome de Reye, que también supone manifestaciones hepáticas severas.

Los esteroides se relacionan con infiltración grasa hepática al aumentar el estado de resistencia a la insulina, promover la obesidad y acumulo de grasa a nivel visceral. Además se relacionan con mayor susceptibilidad a infecciones. Aquellos pacientes con infección por VHB pueden tener un cuadro agudo de hepatitis al suspender el esteroide; esto se debe a que con la inmunosupresión el VHB se replica más, y al suspender el esteroide y por ende la inmunosupresión, se produce necrosis intensa con la manifestación clínica de hepatitis aguda.

El metotrexate utilizado en algunos pacientes con LES puede ocasionar esteatohepatitis, inflamación portal, crecimiento de las células estelares. La fibrosis afecta inicialmente el espacio de Disse y luego puede ocasionar fibrosis portal y cirrosis. Bioquímicamente puede existir elevación de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina. Los factores de riesgo para desarrollar fibrosis hepática en pacientes tratados con metotrexate son el alcoholismo, obesidad, edad mayor a 65 años, diabetes y la duración y dosis del metotrexate. Cuando existe una dosis acumulada mayor a 1500 mg se recomienda realizar biopsia hepática.

La azatioprina puede dañar el endotelio de los sinusoides y venas hepáticas, ocasionando dilatación sinusoidal, congestión centrolobulillar y necrosis. Además se pueden observar peliosis hepática y enfermedad veno-oclusiva. Otros hallazgos encontrados son la fibrosis de las venas hepáticas y la hiperplasia nodular regenerativa.

MANIFESTACIONES DE LES ASOCIADAS CON DAÑO HEPÁTICO

Se ha descrito que las úlceras orales están presentes en el 73% de los pacientes lúpicos con hepatopatía comparado con solo 18% en aquellos sin hepatopatía ($P < 0.005$); la artritis se observa en el 30% con hepatopatía contra 95% sin hepatopatía. Otras manifestaciones de LES encontradas más frecuentemente en estos pacientes con afección hepática son la enfermedad tiroidea, algún tipo de citopenia y la serositis.

PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON LES

El término “lupus hepático” se utilizó por vez primera en 1959 por Mackay. A diferencia de estos pacientes, aquellos con hepatitis lupoide desarrollaban hepatitis crónica activa en la histología y no tenían datos clínicos de LES. Esta entidad de hepatitis lupoide es lo que actualmente se conoce como hepatitis autoinmune. De hecho, en trabajos previos, al compararse un grupo de pacientes con LES con otro con hepatitis crónica activa se encontró que el 98% de los primeros y el 20% de los últimos cumplían criterios para LES según los criterios de la ACR en ese tiempo.

Más aún, los métodos diagnósticos han mejorado conforme ha pasado el tiempo. Baste señalar que hasta 1989 se generalizaron las pruebas para la detección de VHC, siendo este un diagnóstico no precisado antes de esa fecha. La infección por VHC se puede presentar con manifestaciones reumatológicas, incluyendo LES. Es de llamar la atención que los pacientes infectados por VHC expresan una alta prevalencia de autoanticuerpos, usualmente a títulos bajos. Así, se pueden encontrar autoanticuerpos como los antinucleares, ANA (10-30%), factor reumatoide (76%) y anti-músculo liso ASMA (66%), aunque la prevalencia de infección por VHC es similar a la encontrada

en la población general (0.5-1%) usando Acs anti-VHC o hasta del 10-13% con PCR. El tratamiento con interferon en VHC puede ocasionar LES.

En un estudio se observaron 180 pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas a infección por VHC. De estos, 43 pacientes tenían LES. En el 69% de los pacientes se encontraron ANA's positivos.

Se ha observado una prevalencia aumentada de infección por VHC en pacientes con LES, y en estos pacientes la afección hepática, la hipocomplementemia y crioglobulinemia son mayores.

Además de estas enfermedades, el contexto de autoinmunidad inherente al paciente con LES lo coloca en una situación especial, ya que según los criterios del grupo internacional de la hepatitis autoinmune se le brindarían a una mujer joven con LES un mínimo 10 puntos sin considerar la elevación de las transaminasas, por lo que resulta complejo en este grupo en particular delimitar si la afección hepática es por LES o por HAI; más aún si se determina que es HAI, ¿por qué no puede corresponder esta afección a un continuum en el espectro inmunológico del LES también, si esta entidad reumatológica es sistémica?.

También los pacientes con enfermedades autoinmunes y específicamente en el LES, pueden cursar con elevación de los niveles de inmunoglobulinas séricas de todos los tipos, lo cual otorga más puntos que apoyan al diagnóstico de HAI en pacientes con LES. De hecho se ha encontrado que de un 44.2% a 77% de los pacientes con Les cursan con niveles de Inmunoglobulinas séricas elevadas.

Entre las manifestaciones extrahepáticas más comunes de la HAI se encuentran las artralgias y el rash cutáneo. Aproximadamente el 10% de los pacientes con HAI cumplen criterios de LES. La HAI tipo I que cursa con ANA positivos en el 70-100% de los casos, incluye a los pacientes catalogados como hepatitis lupoide. La HAI tipo II se

puede asociar a la infección por VHC. Además puede coexistir una sobreposición entre HAI y LES.

Los pacientes con LES pueden cursar con afección hepática debida a vasculitis. Estos pacientes son afectados por vasculitis de pequeños vasos que es mediada por complejos inmunes.

TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA EN LES (PRIMARIA Y SECUNDARIA)

Lo más importante a la hora de evaluar a un paciente con LES y alteración de las PFH es descartar causas secundarias de esta afección, para en el caso de encontrarlas poder indicar un tratamiento específico hacia esa entidad, como es el caso de la administración de interferon y ribavirina en el caso de VHC, antirretrovirales para el VBH, ácido ursodesoxicólico en la CBP, el retiro de fármacos en las causas tóxicas y mejorar el estado metabólico en el caso de la esteatohepatitis no alcohólica.

Si la causa es afección primaria en pacientes con datos clínicos de actividad por LES, la inmunosupresión con medicamentos utilizados habitualmente para abatir las manifestaciones sistémicas del LES, como son los esteroides, micofenolato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, entre otros, es la estrategia indicada. Por lo general no se requieren otros medicamentos, ya que al controlar la actividad o brotes de actividad en estos pacientes, cesa la afección hepática.

Una situación especial la constituye cuando un paciente con LES necesita un trasplante hepático, ya que existe temor por las posibles complicaciones en el injerto derivadas de los anticuerpos relacionados con el LES, como son el anticoagulante lúpico y los antifosfolípidos. Además los pacientes con LES tienen enfermedades coincidentes las cuales ponen en peligro la sobrevivencia. Existen pocos reportes sobre el trasplante hepático en pacientes con LES y aquellos que existen son con un número

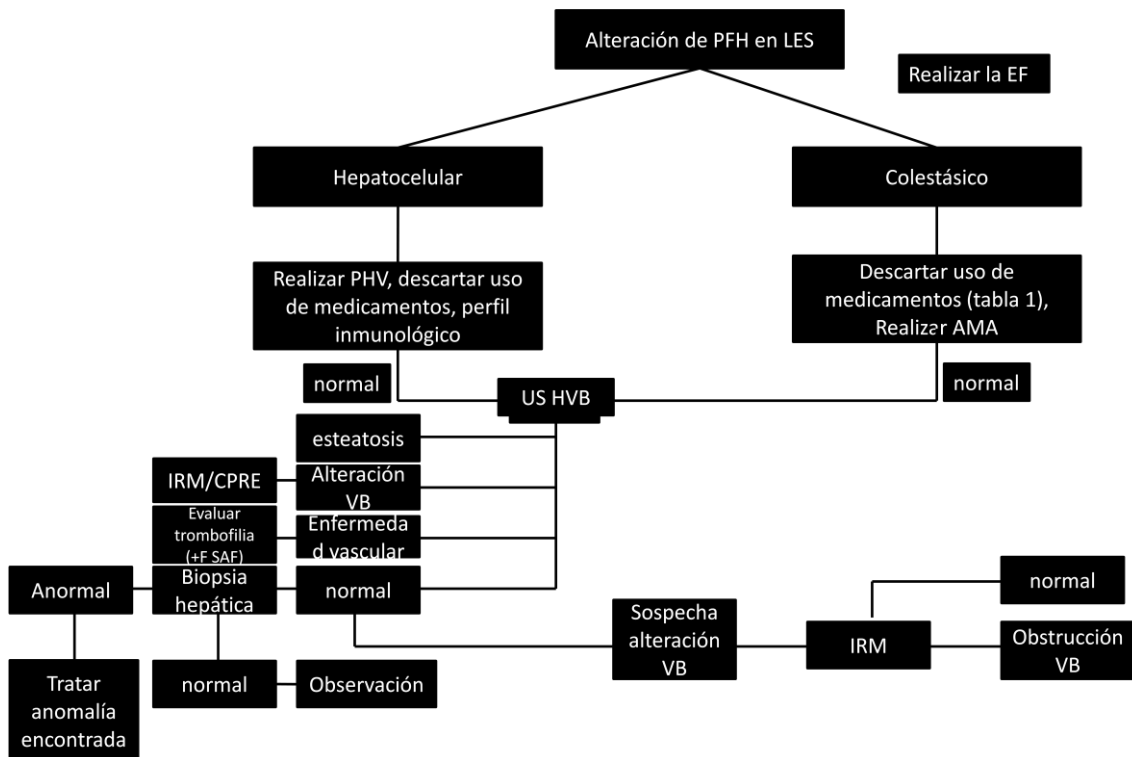
reducido de pacientes, encontrándose como causas que motivan el trasplante enfermedades diferentes al LES y con desenlace en general bueno, con complicaciones que no son derivadas del LES. Más aún, en este grupo de pacientes los inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo del injerto, son habitualmente suficientes para suprimir la actividad del LES.

CONCLUSIONES

La afección hepática desarrollada durante el transcurso del LES es frecuente, encontrándose alteración persistente en las PFH también. Las causas de la hepatopatía crónica en estos pacientes son múltiples, dado el contexto autoinmune y de inmunosupresión de la enfermedad per se así como del tratamiento empleado. La lesión primaria encontrada en las biopsias hepáticas en estos pacientes es la esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica. La existencia de cirrosis en estos pacientes en general no es mayor a la de la población en general y cuando ocurre tiene otros factores de riesgo comunes como su causa. Se deben investigar las diferentes etiologías que originan la alteración hepática en este grupo de pacientes. El diagnóstico de hepatitis autoinmune supone un reto formidable dada la sobreposición de datos clínicos de ambas enfermedades. En la figura 2 se presenta una propuesta de abordaje en pacientes con LES y alteración de las PFH.

Figura 2: abordaje diagnóstico de las PFH en pacientes con LES.

Como perfil inmunológico se sugiere realizar inmunoglobulinas, Niveles de complemento C3 y C4, VSG, ANAs, Ac anti-LKM-1, ASMA. Se sugiere realizar biopsia hepática si la Persistencia de las alteraciones es persistente (>3-6 meses) o si la elevación es muy importante y todos los estudios resultan negativos (>10x slsn)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En nuestro Instituto, la población de pacientes con enfermedades reumáticas constituye una buena parte de la consulta externa y de pacientes hospitalizados. La principal enfermedad reumatológica es la artritis reumatoide, seguida del lupus eritematoso sistémico.

Dentro de los criterios de clasificación de LES, el ACR (American College of Rheumatology) establece una serie de manifestaciones con repercusión a nivel de piel, sistema nervioso central, inmunológico, renal, hematológico y de serosas, para la caracterización adecuada de la enfermedad. Sin embargo, estos criterios no toman en cuenta la afección hepática, y de hecho el reconocimiento de esta entidad se negó durante mucho tiempo por la comunidad médica.

En México, no contamos con estudios que evalúen el tipo y el grado de afección hepáticos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características de los pacientes con alteración de las pruebas de funcionamiento hepático y lupus eritematoso sistémico.

OBJETIVO SECUNDARIO

Establecer cuál es tipo bioquímico predominante de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Describir las alteraciones más importantes encontradas en las biopsias hepáticas en este grupo de pacientes.

Establecer los factores de riesgo más importantes relacionados con la aparición de un patrón bioquímico específico (hepatocelular, colestásico y mixto).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos realizando una búsqueda de diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10), con las siguientes subdivisiones:

Capítulo XIII: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo

Trastornos sistémicos del tejido conectivo (M30-M36)

M32 [Lupus eritematoso sistémico](#).

- (M32.0) [Lupus eritematoso sistémico](#) inducido por drogas
- (M32.1) [Lupus eritematoso sistémico](#) con implicación de órganos o sistemas
- (M32.8) Otras formas de [lupus eritematoso sistémico](#)
- (M32.9) [Lupus eritematoso sistémico](#) sin especificar

Se buscaron los diagnósticos correspondientes a M32.1, M32.8 y M32.9, dentro del archivo clínico del Instituto Nacional de Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", sin restricción de tiempo.

Se revisaron todos los expedientes con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, obteniéndose 2205 expedientes. Primero se corroboró que el diagnóstico correspondiera de manera correcta con el de lupus eritematoso sistémico. Posteriormente cada expediente se revisó buscando alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) de manera persistente (por más de 6 meses), definida como relación ALT/FA ≥ 5 o ALT > 2 veces sobre el límite superior normal (LSN) para un patrón hepatocelular; ALT/FA ≤ 2 o FA > 2 para el patrón colestásico y entre 2 y 5 para el mixto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos los pacientes sin importar la edad, género o comorbilidades, que cumplieran con el diagnóstico de LES según la ACR, esto corroborado por un reumatólogo del Instituto.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos expedientes clínicos que no tuvieran la información completa en cuanto a la evolución del paciente al menos 1 año posterior a la detección de la alteración en las PFH, se eliminaron.

RESULTADOS

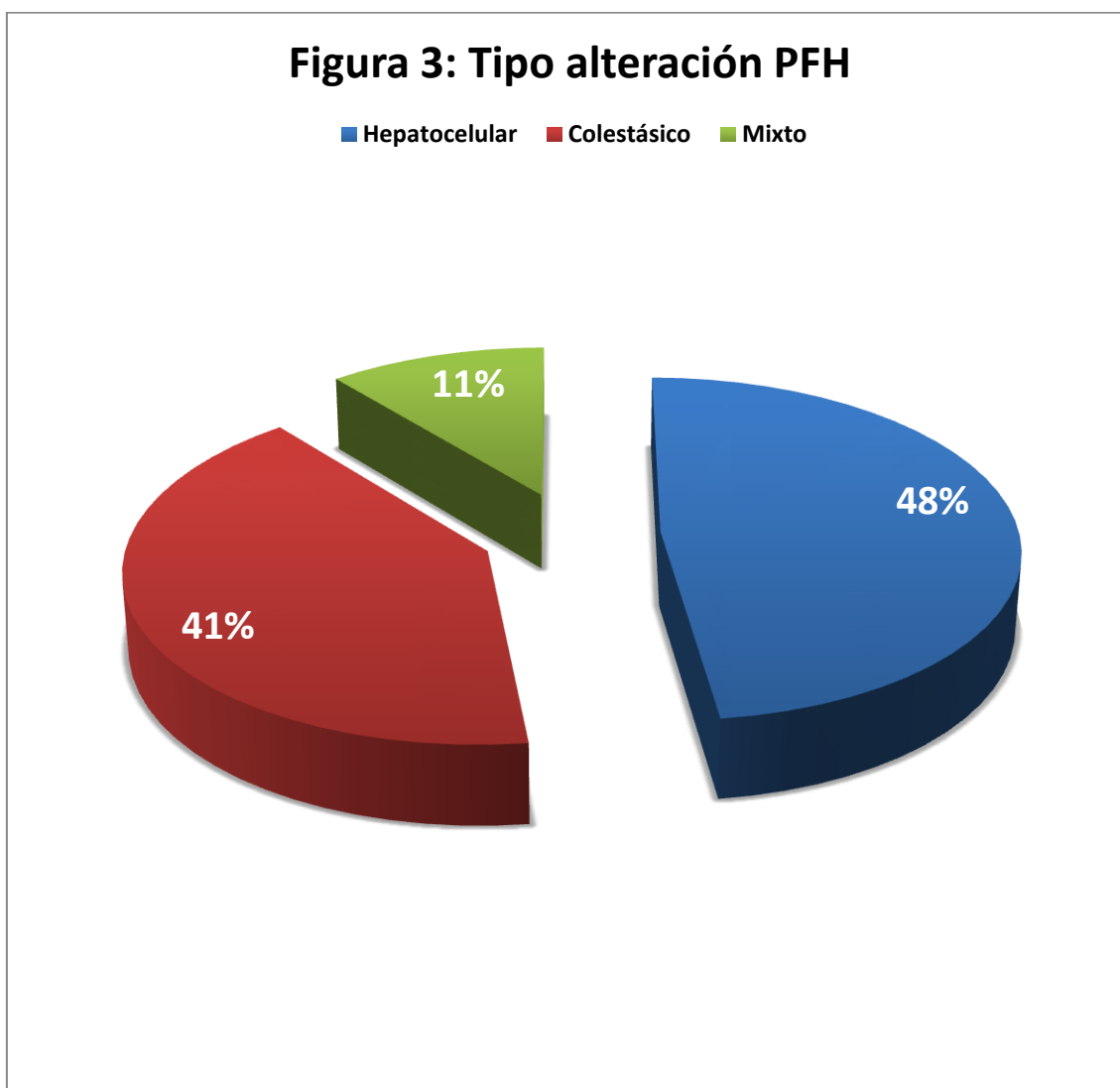
De los 2200 pacientes localizados mediante búsqueda del término lupus eritematoso generalizado o lupus eritematoso sistémico, se encontraron con el diagnóstico correcto de LES 1315 pacientes. De estos se encontraron 163 (7.4%) con alteración no persistente y 137 (6.2%) con alteración persistente de las PFH. Las características demográficas generales de la población, dividida según el tipo de alteración de las PFH se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Características generales de la población de estudio.

Variable	Hepatocelular	Colestásico	Mixto	Total
Número (%)	66 (48)	56 (41)	15 (11)	137 (100)
Edad	32 ± 11	34 ± 13	30 ± 10	33 ± 12
Género (M/F)%F	7/59 (89)	3/53 (95)	2/13 (87)	12/125 (91)
IMC	24 ± 5	23 ± 5	20 ± 3	23 ± 5
Duración media LES meses (±DE)	86 ± 65	99 ± 79	65 ± 60	89 ± 71
Edad al dx LES	28 ± 11	34 ± 12	28 ± 11	28 ± 11
Meses alteración PFH tras LES	47 ± 52	72 ± 63	23 ± 37	55 ± 57
Uso esteroides (%)	52 (79)	45 (80)	8 (53)	105 (77)
Uso metotrexate (%)	9 (13.6)	7 (12)	2 (13)	18 (13)

Bx hepática (%)	12 (18)	6 (11)	6 (40)	24 (18)
Normalización PFH (%)	54 (82)	31 (55)	13 (87)	98 (72)
Tiempo normalización PFH meses	16 ± 17	19 ± 33	8 ± 8	16 ± 23
DM 2 (%)	2 (3)	4 (7)	1 (7)	7 (5)
HAS (%)	15 (23)	22 (39)	2 (13)	39 (29)
Sx metabólico (%)	7 (11)	7 (13)	0 (0)	14 (10)
Cirrosis (%)	3 (5)	5 (9)	1 (7)	9 (7)
HTP (%)	2 (3)	5 (9)	1 (7)	8 (6)
Actividad LES (%)	19 (29)	13 (23)	10 (67)	42 (31)
Infecciones	11 (17)	15 (27)	8 (53)	34 (25)

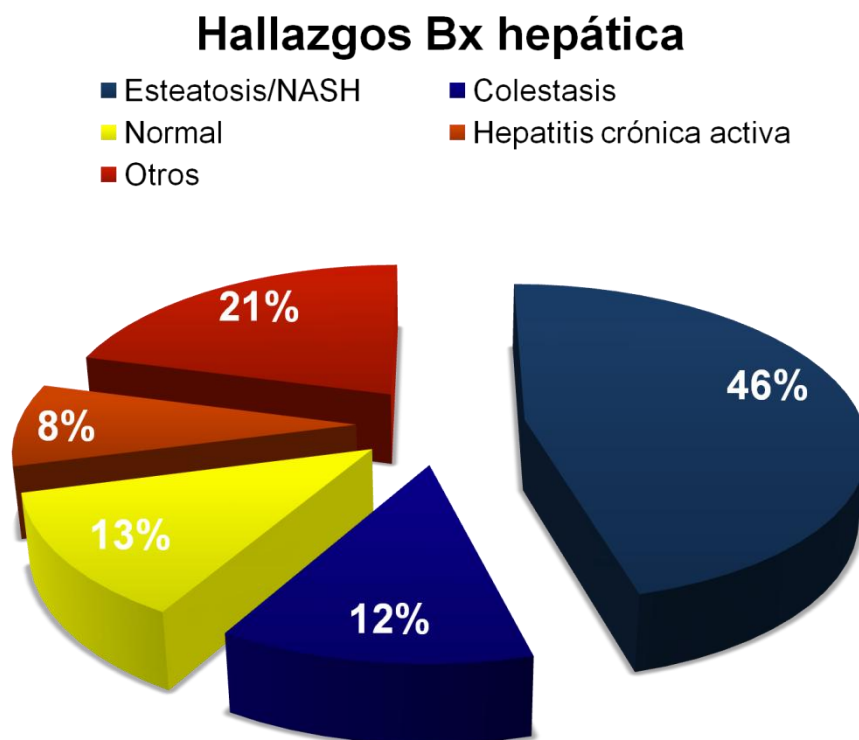
El patrón de alteración de las PFH que se observó con mayor frecuencia fue el hepatocelular (48%), seguido del colestásico (41%) y el mixto (11%) (Figura 3).



La edad promedio de la presentación de la alteración de las PFH fue de 33 años (DE ± 12). La mayoría fueron mujeres (91%). El índice de masa corporal promedio fue de 23. La duración media de la enfermedad (LES) fue de 89 meses, siendo mayor en los pacientes con patrón colestásico. En promedio los pacientes desarrollaron la alteración en las PFH a los 55 meses posterior al diagnóstico de LES, siendo mayor en el patrón colestásico (72 meses) y menor en el mixto (23 meses). El 77% de los pacientes tenían uso reciente de esteroides y solo el 13% tenían historia de uso de metotrexate.

Se realizó biopsia hepática solamente en 24 pacientes, siendo la indicación más frecuente en aquellos que tenían un patrón de afección hepatocelular en las PFH. El hallazgo más frecuente encontrado fue esteatosis hepática o esteatohepatitis y de manera interesante, en el 13% se encontró que la biopsia fue normal.

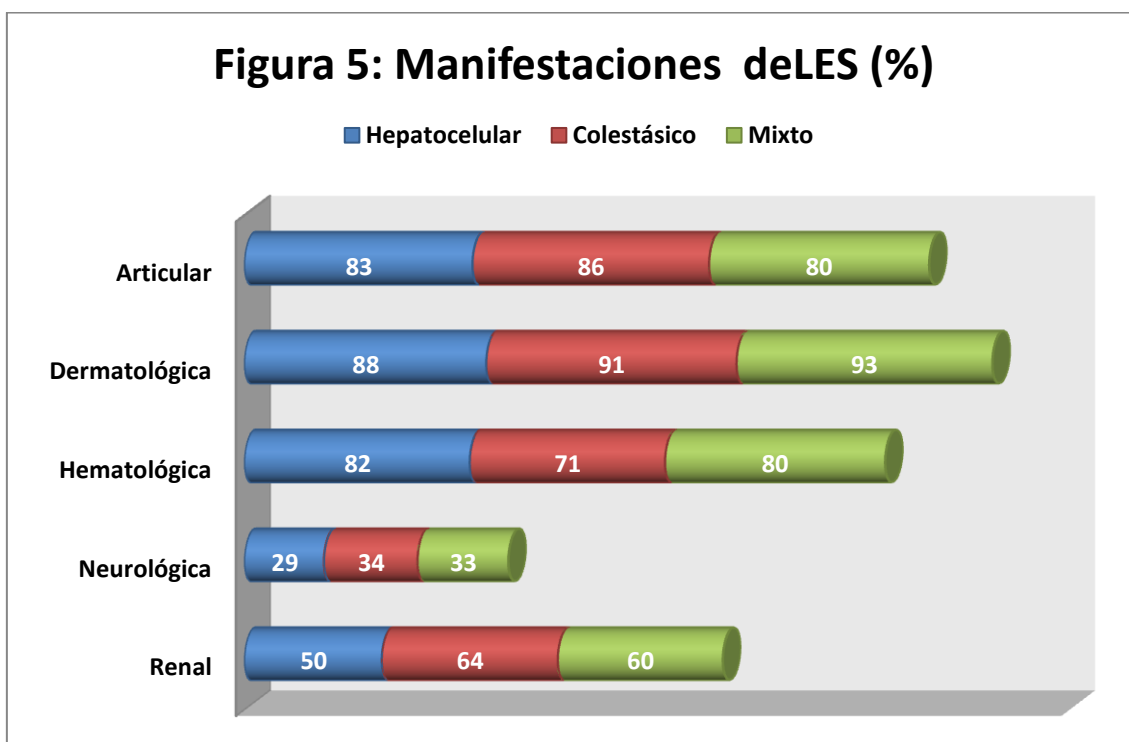
Figura 4: Hallazgos encontrados en las biopsias hepáticas (n= 24). NASH, esteatohepatitis no alcohólica, por sus siglas en inglés.



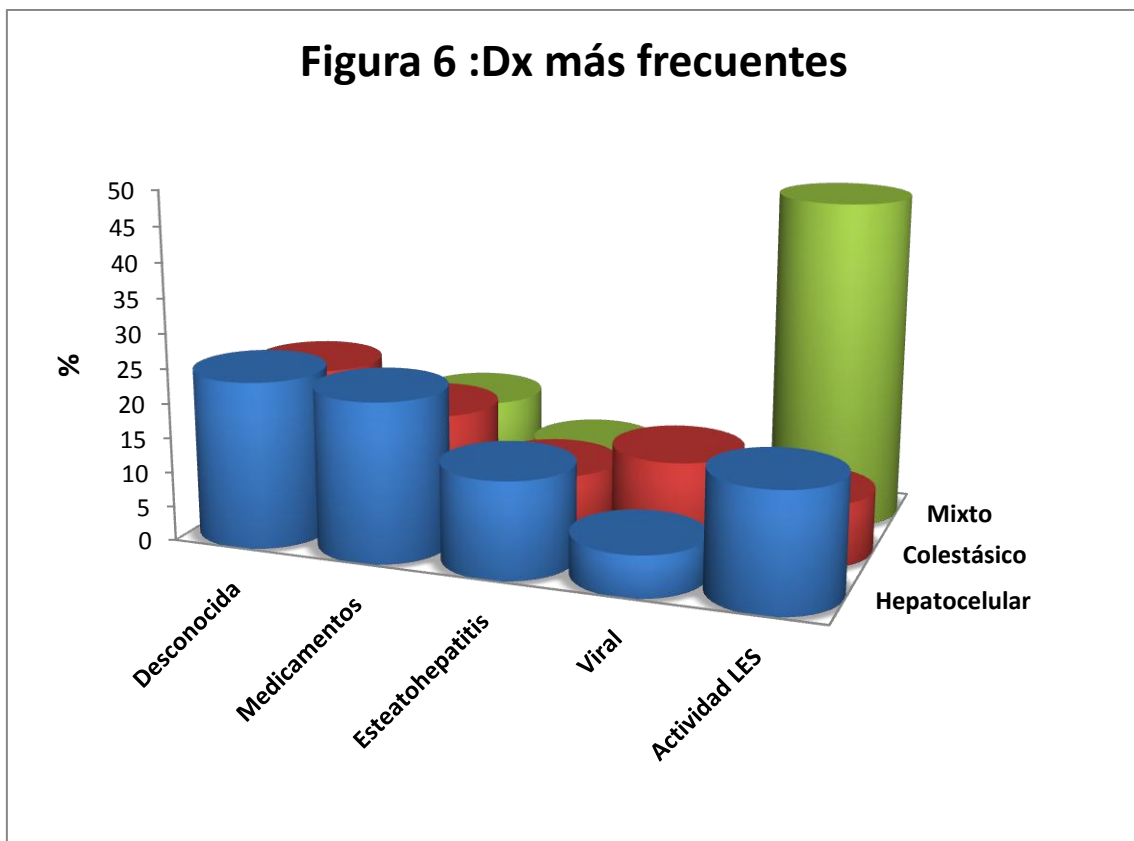
El 72% de los pacientes normalizaron las PFH durante el seguimiento, siendo esto más acentuado en los pacientes con alteración hepatocelular en las PFH (82% normalizaron la alteración bioquímica). El tiempo promedio de normalización fue de 16 ± 23 meses.

Se encontró que los pacientes cumplían criterios para síndrome metabólico en el 10% de la población total. Solo 9 pacientes desarrollaron cirrosis durante el seguimiento, las causas de la cirrosis fueron hepatitis viral (3), Hepatitis Autoinmune (2), desconocida (2), Cirrosis Biliar Primaria (1) y Esteatohepatitis no alcohólica (1).

En la figura 5 se exponen las manifestaciones del LES (articular, dermatológica, hematológica, renal y neurológica) y su frecuencia en porcentaje según los diferentes tipos de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. Las más frecuentes fueron las manifestaciones articular, dermatológica y hematológica con una distribución similar según la alteración de las PFH.



Se encontró que en el patrón hepatocelular de afección en las PFH las causas atribuidas más frecuentes fueron la inducida por medicamentos y desconocida. En el patrón colestásico fueron las mismas. Se encontró que la principal causa de alteración con patrón mixto fue la actividad de LES (Figura 6)



Se determinó el valor promedio de las diferentes transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, gamma-glutamil transpeptidasa en la población. En la tabla 6 se muestran los valores promedios de los diferentes componentes de las PFH. Se encontraron diferencias entre los tres patrones de alteración en las PFH, como es esperado y obvio, sin embargo llama la atención que en el patrón mixto, estos pacientes tuvieron niveles más elevados de ALT, AST, FA y bilirrubinas totales, así como concentraciones de albúmina y sodio más bajas, indicando mayor gravedad en este grupo de pacientes.

Tabla 5: valores promedio por grupo y en la muestra total de las PFH, sodio y citometría hemática. En la segunda parte de la tabla se evalúan los valores promedio y la desviación estándar de la AST, ALT y fosfatasa alcalina, agrupándolos de acuerdo al número de veces por arriba de su valor superior normal.

	Hepatoceleular	Colestásico	Mixto	Total	p
ALT	190 ± 203	51 ± 39	191 ± 98	133 ± 161	0.00
AST	212 ± 257	73 ± 101	431 ± 405	179 ± 255	0.00
FA	104 ± 44	290 ± 197	427 ± 255	216 ± 191	0.00
BT	1.3 ± 3	1.7 ± 6.4	3.2 ± 3	1.6 ± 4.7	0.36
Albúmina	3.1 ± 0.7	3 ± 2.8	2.4 ± 0.7	3 ± 1.9	0.45
Creatinina	1.1 ± 1.3	1.6 ± 2.6	1.1 ± 0.9	1.3 ± 1.9	0.23

Sodio	137 ± 3.7	137 ± 5.6	123 ± 35	136 ± 12	0.00
Hb	12.4 ± 2.5	10.7 ± 2.5	11.1 ± 2.1	11.6 ± 2.6	0.01
Plaquetas	201 ± 97	242 ± 151	182 ± 76	216 ± 122	.085
Colesterol total	174 ± 48	186 ± 72	222 ± 96	184 ± 66	.046
Elevación ALT					
0-1 x	46 ± 16	29 ± 14	0	33 ± 16	
1-2 x	99 ± 17	101 ± 23	108 ± 24	101 ± 17	
2-5 x	221 ± 58	158	212 ± 67	217 ± 60	
5-10 x	432 ± 91	0	366 ± 21	410 ± 79	
> 10 x	962 ± 206	0	0	962 ± 206	
Elevación AST					
0-1 x	41 ± 11	30 ± 12	46	33 ± 12	
1-2 x	84 ± 15	80 ± 16	100 ± 8	83 ± 15	
2-5 x	167 ± 44	154 ± 32	171 ± 50	166 ± 43	
5-10 x	394 ± 110	520	487 ± 49	445 ± 95	
> 10 x	933 ± 270	565	977 ± 354	916 ± 297	

Elevación FA					
0-1 x	84 ± 26	0	0	84 ± 26	
1-2 x	161 ± 33	183 ± 31	185 ± 34	176 ± 33	
2-5 x	0	343 ± 97	442 ± 97	363 ± 103	
5-10 x	0	878 ± 199	771 ± 124	825 ± 164	
> 10 x	0	0	0	0	

DISCUSIÓN

En este trabajo se muestran los tipos de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático encontradas en la población de pacientes con LES en nuestro Hospital. Por el número de pacientes con LES, sabemos que esta base de datos representa una de las más grandes a nivel mundial.

A lo largo del tiempo se han realizado estudios en los que se ha tratado de establecer el tipo de alteración en las PFH más frecuente y las manifestaciones clínicas acompañantes. Sin embargo en nuestro país no existen reportes ni casuística de estos hallazgos hepáticos en esta población.

De los resultados encontrados, las características demográficas corresponden a la descritas típicamente en los pacientes con LES, esto es, la mayoría corresponden a mujeres jóvenes en edad reproductiva. El tiempo promedio hasta desarrollar alteración en las PFH desde el diagnóstico de LES fue de 55 meses, encontrando que en los pacientes con patrón mixto tuvieron un tiempo de evolución menor (23 meses vs 47 (hepatocelular) y 72 (colestásico)).

El patrón de alteración de las PFH más frecuente fue el hepatocelular seguido por el colestásico en casi la misma frecuencia. Entre las causas atribuibles a estas alteraciones, llama la atención que en el grupo de daño mixto, se encontró a la actividad del LES como causa más frecuente de esa alteración. Lo cual correlacionó con gravedad en la enfermedad teniendo en cuenta que este grupo de pacientes tenía mayor elevación de los diferentes parámetros de las PFH pero albúmina, sodio y plaquetas más bajas.

De manera interesante, solo 9 pacientes desarrollaron cirrosis, todos tuvieron una causa bien definida excepto 2 pacientes en los cuales no se encontró una causa definida, aunque atribuirle a LES es muy difícil dado que estos pacientes se encuentran inmersos en un contexto metabólico importante, impuesto por el uso crónico de esteroides y la inactividad física impuesta por el propio personal médico.

Solo se realizó biopsia hepática en 24 pacientes, encontrando como hallazgo más frecuente la presencia de esteatosis y estetohepatitis, lo cual indica el estado de resistencia a la insulina en estos pacientes debido a los medicamentos que reciben. En 3 pacientes la biopsia hepática resultó normal, a pesar de que las pruebas de funcionamiento hepático resultaron claramente afectadas, indicando que probablemente la alteración enzimática es más de tipo funcional, sin alteraciones estructurales evidentes al menos mediante las técnicas de histopatología habituales o alguna fuente alterna de producción, aunque lo último parece menos plausible.

CONCLUSIONES

Múltiples son las causas de alteración persistente de las PFH en LES, aunque prácticamente solo desarrollan cirrosis aquellos con patologías agregadas. El patrón hepatocelular fue el más frecuente en este estudio. En la mayoría de los pacientes remite la alteración, aunque la frecuencia es menor en el grupo de pacientes con alteración colestásica. El grupo de alteración mixta fue el que más se relacionó con actividad de LES. Faltan estudios prospectivos que evalúen de manera integral la alteración de las PFH en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benseler SM, Silverman ED. Systemic Lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:471-98,
2. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002; 11:161-7.
3. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases.
4. Scand J Gastroenterol 1986;21:106–113. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993;38:2145–2150.
5. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367–1384.
6. Dubois EL, Tuffanelli DL. , Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964;190:102-11.
7. Hoffman B, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literatura. *Semin Arthritis Rheum* 1980;9:23-47.
8. Kuramochi S, Tashiro Y, Torikata C, Watanabe Y. Systemic lupus erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32:547-60.
9. Klemp P, Timme AH, Sayers GM. Systemic lupus erythematosus and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:167-70.

10. PérezRuiz F, Orte Martínez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Árbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hiperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:47-54.
11. Ludwig J, Viaggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-38.
12. Buskila D, Hepatitis C-Associated Rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:111-5
13. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62
14. Read AE, Sherlock S, Harrison CV. Active “juvenile” cirrosis considered as a part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy. *Gut* 1963;4:378-93.
15. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;9:237-47.
16. Leggett BA. The liver in systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:84-8.
17. Lu MC, Li KJ, Hsieh SC, Wu CH, Yu CL. Lupus-related advanced liver involvement as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:471-5,
18. Shimizu Y. Liver in systemic diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:4111-9

19. Arnett Am FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99:465-72.
20. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 21:55–64.
21. Kojima,H, Uemura M, Sakura S, Ann T, Ishii Y et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance, *J Gastroenterol* 2002;37:617-25.
22. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;85-95
23. Mier A, Weir W. Ascites in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985;44:778-9,
24. Jones PE, Rawcliffe P, White N, Segal A. Painless ascites in systemic lupus erythematosus. *Br J Med* 1977;i:1513,
25. Pepels MJAE, Peters FPJ, Mebis JJIR, Ceelen TL, Hoofwijk AGM, Erdkamp FLG. Sclerosing peritonitis: an unusual cause of ascites in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2006;64:346-9.
26. Bitran J, McShane D, Ellman M. Ascites as the major complication of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1976;19:782-5
27. Junor B, McMillan M. Immunosuppression in sclerosing peritonitis. *Adv perit Dial* 1993;9:187-9.
28. Del Peso G, Bajo M, Gil F et al. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial* 2003;19:32-5.
29. Schocket AL, Lain D, Kohler PF, et al. Immune complex vasculitis as a cause of ascites and pleural effusions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978;5:33-8.

30. Schoenwaelder M, Stuckey SL. Perihepatitis associated with systemic lupus erythematosus: computed tomography findings. *Australasian Radiology* 2005;49:179-81.
31. Reifenstein EC, Reifenstein EC, Reifenstein GH. Variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination, including conditions described visceral erythema group (Osler), disseminated lupus erythematosus, atypical verrucous endocarditis (Libman-Sacks), fever of unknown origin and diffuse peripheral vascular disease (Baehr and others). *Arch Intern Med* 1939;63:553-74.
32. Mackay IR, taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959;1:65-9.
33. Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8:752-9.
34. Runyon BA, LaBrecque 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;69:187-94.
35. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Blendis LM. The liver in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1984; 53:401-9.
36. Altomonte L, Zoli A, Sommella L, Palumbo P, Greco V et al. Concentration of serum bile acids as an index of hepatic damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1984;3:209-12.
37. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:147-56.
38. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P et al. *Autoimmun Rev* 2006;5:180-6.
39. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of

- prevalence and disease expression in different racial and gender groups.
Lupus 1997; 6:248-53.
40. Mok CC, Mark A, Chu WP, To CH, Wong SN. Medicine (Baltimore) 2005; 84:218-24.
41. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Roseman J, Lisse J et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA study group. Arthritis Rheum 2001; 45:191-202.
42. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. J Rheumatol 2008;35:2159-64.
43. Haslock I. Spontaneous rupture of the liver in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1974;33:482-4.
44. Levitin PM, Sweet D, Brunner CM, et al. Spontaneous rupture of the liver: an unusual complication of SLE. Arthritis Rheum 1977;20:748-50.
45. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. Infect Dis Clin N Am 2006;20:849-75.
46. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndroms. Hematol Oncol Clin N Am. 2003;17:115-47.
47. Urbanus RT, Derksen RHMW, Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. Blood Reviews, 2008, 22;93-105
48. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C et al. Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: Pathogenic mechanisms. Sem Thromb Hemost, 2008; 34, 237-250
49. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. Blood Reviews, 2006.20;201-212

50. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Reviews*, 2006.20;201-212
51. Asherson RA, Cervera R, Merrill JT, Erkan D. Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: Clinical significance and treatment. *Sem Throm hemos*, 2008: 34: 257-266
52. Cervera R, Espinosa G, Cordero A et al. For the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) registry project group. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): Clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:287-96.
53. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:345-54
54. Cappell MS, Mikhail N, Gujral N. Gastrointestinal hemorrhage and intestinal ischemia associated with anticardiolipin antibodies. *Dig Dis Sci* 1994;39:1359-64
55. Parke AL, Lewis DFV, Parke DV. Molecular pathology of drug-disease interactions in chronic autoimmune inflammatory disease. *Inflammopharmacology* 1991;1:3-37, Katz JP, Lichtenstein GR. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal diseases. *Gastrointes Clin N Amer* 1998;27:533-562
56. Perry HM, Tan EM , Carmody S, et al. Relationship of acetyltransferase activity to antinuclear antibodies and toxic syndromes in hypertensive patients treated with hydralazine. *J Lab Clin Med* 1970;76:114-124.

57. Reidenberg MM, Drayer DE, Lorenzo B, et al. Acetylation phenotypes and environmental chemical exposure of people with idiopathic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:971-3.
58. Bailey M, Chapin W, Licht H, Reynolds J. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin N Am* 1998; 27:747-82.
59. Seaman WE, Ishak KG, Plotz PH. Aspirin-Induced hepatotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974;80:1-8
60. Tang H, Neuberger J. Review article: methotrexate in gastroenterology—dangerous villain or simply misunderstood? *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:851-8.
61. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA et al. Usefulness of the american college of rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-9
62. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
63. Seaman WE, Ishak KG, Plotz PH. Aspirin-induced hepatotoxicity in patients with SLE. *Ann Intern Med* 1974;80:1-8
64. Mackay IR. Chronic hepatitis. *CMAJ* 1972;106:519-24.
65. Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. Hepatitis C virus, autoimmunity and rheumatic disease. *Lupus* 1997;6:685-9.
66. McMurray RW, Elbourne K. hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:689-701,
67. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P et al. Extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73
68. Abu-Shakra *Lupus* 1997, Ramos-Casals *Arthritis Rheumatism* 2000

69. Ramos-Casals y Ahmed Am J Med Sci 2006
70. Niewold Clin Rheumatol 2005, Wilson Semin Arthritis Rheum 2002
71. Ramos-Casals M, Lara LJ, Medina F et al. Systemic autoimmune diseases coexisting with chronic hepatitis C virus infection (The HIS PAMEC registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. J Intern Med 2005;257:549-57
72. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a serie of 134 spanish patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2000;43:2801-6.
73. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case control study. J Rheumatol 2003;30:1473-8.
74. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci 2006;331:252-6.)
75. Mc Pherson and Pincus: Henry´s clinical diagnosis and management by laboratory methods, 21std ed, 2006)
76. Svec KH, Blair JD, Kaplan MH. Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus (SLE). I. Tissue-bound immunoglobulins in relation to serum antinuclear immunoglobulins in systemic lupus and in chronic liver disease with LE cell factor. J Clin Invest. 1967;46:558-68.
77. Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, Koheler BE, Smythe HA et al. Systemic Lupus Erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. QJM 1977;181:1-32,

78. Dubois EL. Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. 2nd edn. University of Southern California Press, Los Angeles.
79. Estes D, Christian CL. *Medicine* 1971;50:85-95
80. MacKay IR: Hepatic disease and systemic lupus erythematosus. In Laitha RG (ed): *Systemic lupus erythematosus*. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 761-5
81. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M, et al. Type 2 autoimmune hepatitis C virus infection. *Lancet* 1990;355:258-9
82. Jeannette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1513.
83. Macías-Rodríguez RU, Castillo-Ayometzi C, Pérez-Álvarez SI, Torre A, Duarte-Rojo A. Alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con lupus eritematoso generalizado en una población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:127.
84. Dubois EL. The effect of the LE cell test on the clinical picture of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1953;38:1265-94.