

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



TESIS:

“PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA EN EL CENTRO MÉDICO ISSEMYM DURANTE EL PERÍODO 2005 - 2012”.

CENTRO MÉDICO ISSEMYM TOLUCA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

M.C. LUCIA YUNUEN DELGADO AYALA.

DIRECTOR DE TESIS:

*MARIA SARAÍ GONZÁLEZ HUEZO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA.*

REVISORES DE TESIS:

M. EN I.C. HÉCTOR L. OCAÑA SERVIN

M. EN I.C. JESUS DUARTE MOTE

E. EN M.I. JOSE DE JESUS DEL MORAL CASAS

E. EN M.I. SALVADOR DÍAZ MEZA

Toluca, Estado de México, 2013.

**Prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con
Cirrosis Biliar Primaria en el Centro Médico ISSEMyM durante el
periodo 2005 – 2012.**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.	1
II. MARCO TEÓRICO METODOLÓGICO	2
Cirrosis Biliar Primaria (CBP). Consideraciones generales y epidemiología.	2
Etiología.	2
Historia Natural de la Enfermedad.	3
Cuadro clínico.	3
Hallazgos de laboratorio y gabinete.	4
Hallazgos histológicos.	5
Diagnóstico	5
Pruebas de laboratorio y funcionamiento hepático	5
Autoanticuerpos (ac's).	6
Histología	6
Enfermedades Inmunológicas asociadas.	6
Síndrome de Sjögren (SS).	7
<i>Queratoconjuntivitis seca</i>	8
<i>Xerostomía</i>	8
<i>Evidencia de laboratorio de una enfermedad autoinmune sistémica</i>	8
Hipotiroidismo.	8
Fenómeno de Raynaud.	9
Esclerodermia y CREST.	9
Síndrome de Reynolds.	10
Lupus eritematoso sistémico (LES).	10
Síndrome antifosfolípido primario (SAF).	11
Polimiositis (PM).	11
Artritis Reumatoide (AR).	12
Tratamiento.	13
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
IV. JUSTIFICACIÓN.	15
V. OBJETIVOS.	15
- Objetivo General	15
- Objetivos específicos:	15
VI. MÉTODO	16

Diseño del estudio:	16
Procedimiento:	16
Operacionalización de variables:	17
Universo de trabajo.	22
Instrumentos de investigación.	23
Límite de tiempo y espacio.	23
VII. ASPECTOS ÉTICOS	24
VIII. RESULTADOS Y GRÁFICAS	25
	26
IX. DISCUSIÓN	32
X. CONCLUSIONES	34
XII. REFERENCIAS	35
XIII. ANEXOS	39

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica, progresiva y de etiología autoinmune, afecta principalmente a mujeres. Se ha asociado a otras enfermedades autoinmunes, particularmente distiroidismo y síndrome de Sjogren. Se desconoce la frecuencia de asociación en pacientes mexicanos.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias asociadas en pacientes con diagnóstico de CBP en el Centro Médico Issemym durante enero del 2005 a octubre del 2012.

MATERIAL Y MÉTODO: Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de CBP, de acuerdo a criterios diagnósticos aceptados, durante el periodo descrito. En todos los pacientes se buscó de manera intencionada patologías asociadas y en caso de datos positivos, evaluados por el especialista correspondiente (Reumatología, Oftalmología, etc.) para investigar coexistencia de otras patologías autoinmunes, se documentó si reunían criterios para: síndrome de Sjögren/sicca, distiroidismo (hiper o hipotiroidismo), fenómeno de Raynaud, CREST, esclerodermia, LES, dermatomiositis, artritis reumatoide, vasculitis, vitíligo y síndrome antifosfolípidos de acuerdo a criterios actualmente aceptados.

RESULTADOS: De 114 individuos con CBP, 36 se excluyeron por datos incompletos, quedando incluidos 78. De estos, el 96.15% fueron mujeres (n=75), y la media de edad fue de 55.8 años (rango 32-78). 49 de 78 pacientes, presentaron una o más enfermedades autoinmunes (62.8%), las cuales se detallan a continuación: Sjögren n=23 (29.5%), Sicca n=12 (15.4%), distiroidismo n=21 (26.9%), fenómeno de Raynaud n=11 (14.1%), CREST n=9 (11.5%), artritis reumatoide n=6 (7.7%), esclerodermia n=4 (5.1%). Cabe destacarse que de estos, en 20 pacientes coexistió una enfermedad (25.6%), en 14 (17.9%) dos enfermedades autoinmunes asociadas y en 15 (19.2%) 3 patologías asociadas.

CONCLUSIÓN: Se encontró una asociación importante de enfermedades autoinmunes a la CBP, siendo las principales síndrome de Sjögren y enfermedad tiroidea. Hasta un 37.18% (29/79) presentaron más de una enfermedad asociada. Se desconoce el significado de estos hallazgos.

I. INTRODUCCIÓN.

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad hepática crónica colestásica de etiología autoinmune, lentamente progresiva, la cual afecta principalmente a mujeres de edad media, el pico de incidencia se presenta durante la quinta década de la vida. Su incidencia varía entre 0.7 y 49 casos por millón de habitantes ^(1, 2, 3, 4).

Se considera de etiología autoinmune y se asocia a otras enfermedades autoinmunes, tales como: síndrome de Sjögren/Sicca, distiroidismo, fenómeno de Raynaud, CREST, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide (AR), miositis y polimiositis, vasculitis, síndrome antifosfolípidos, esclerodermia, entre otras; su prevalencia en pacientes mexicanos se desconoce ^(5, 8).

II. MARCO TEÓRICO METODOLÓGICO

Cirrosis Biliar Primaria (CBP). Consideraciones generales y

epidemiología.

La enfermedad fue descrita por Addison y Gull, posteriormente evaluado por Sherlock y Scheuer ⁽¹²⁾. La incidencia mundial se estima de 2 a 15 casos por millón de habitantes al año ⁽⁹⁾. En Estados Unidos se estima cerca de 150 casos por millón de habitantes, hasta 400 por millón en mujeres ⁽¹³⁾.

Se caracteriza histológicamente por inflamación portal y necrosis de las células epiteliales de los conductillos biliares medianos y pequeños, la cual puede ser variable y de progresión lenta ⁽¹⁾. En México existe poca información acerca de la cirrosis biliar primaria, nuestro grupo describió una prevalencia elevada en el Estado de México ⁽⁶⁾, así como la asociación frecuente de otros autoanticuerpos ^(5,8).

Etiología.

Se considera una enfermedad autoinmune modelo, ya que presenta autoanticuerpos específicos de la enfermedad (AAM) y patología del conducto biliar característica. La etiología sugiere ser una combinación de predisposición genética y desencadenantes ambientales ^(1, 8, 9, 10).

Algunos estudios epidemiológicos sugieren la asociación con historia de infecciones urinarias, reemplazo hormonal, uso de barnices de uñas, tabaquismo, vivienda en áreas de desechos tóxicos y algunos xenobióticos ⁽¹⁰⁾. Por tanto, tenemos que una gran variedad de toxinas ambientales o agentes infecciosos, incluyendo virus, bacterias y químicos pueden desencadenar una respuesta inmune inicial ⁽¹⁰⁾. También se ha visto susceptibilidad genética al encontrarse la frecuencia incrementada en los familiares de primera línea, así como la asociación con ciertos haplotipos de HLA ^(11, 12). El hallazgo único de la CBP es el involucro de conductillos biliares intrahepáticos, siendo posible mediante tinción observar los conductillos biliares con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los autoantígenos mitocondriales demostrados en la superficie apical de las células epiteliales biliares ^(1, 3, 11). Los epítopes específicos, con los que estos anticuerpos reaccionan se

encuentran en enzimas de la membrana mitocondrial, aunque se desconoce porque los anticuerpos antimitocondriales están envueltos en la patogénesis de la enfermedad o son solamente marcadores de un proceso universal, implicándose una respuesta mediada por células T ⁽³⁾. La reacción inmune en la cirrosis biliar primaria es la destrucción de los conductillos intralobares, con la consiguiente colestasis, la cual ocasiona daño hepático directo, causando inflamación y necrosis. Así mismo, los ácidos biliares retenidos pueden incrementar la expresión de los antígenos HLA en el hepatocito, desencadenando la respuesta inmune ⁽¹²⁾.

Historia Natural de la Enfermedad.

La CBP presenta un curso variable, es progresiva y con duración de décadas desde la lesión inicial a nivel de los conductos biliares hasta llegar a la cirrosis como consecuencia de la inflamación crónica y el desarrollo de fibrosis en los individuos afectados. El curso puede dividirse en tres períodos: una *fase asintomática*, probablemente de duración superior a 20 años, una *fase sintomática* con duración entre 5 y 10 años, en la cual el paciente permanece anictérico, con ligera elevación de las bilirrubinas y la fosfatasa alcalina, y en la que destaca la existencia de prurito y astenia; finalmente una *fase preterminal*, de corta duración, caracterizada por intensa ictericia ^(1, 13).

Actualmente, gran proporción de pacientes son diagnosticados en estadios tempranos, por lo que inician el manejo médico tempranamente con buena respuesta ^(1,13). Sin embargo, cabe mencionar que el desarrollo de ictericia progresiva implica un pronóstico malo a corto plazo. La biopsia hepática puede mostrar las diferentes fases de la enfermedad, descritas por Ludwig y Scheuer y consisten en: *Daño portal, daño periportal, daño septal y cirrosis* ⁽¹³⁾.

Cuadro clínico.

La fase inicial suele cursar totalmente asintomática y tener una duración de aproximadamente una década, en donde la única evidencia de la enfermedad puede ser alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, básicamente con un patrón colestásico ⁽²²⁾.

Las características clínicas más frecuentes son fatiga y prurito. Los hallazgos a la exploración incluyen hepato-esplenomegalia e hiperpigmentación; la ictericia es una

manifestación tardía ⁽²²⁾. En los estadios más avanzados se ha observado incremento en la presencia de fatiga, siendo actualmente el síntoma más común de presentación, ocurriendo entre 20 y 90% según diferentes series, llegando a interferir con la calidad de vida de los pacientes ⁽⁵⁾. Se ha demostrado que este síntoma no correlaciona con el estadio de la enfermedad hepática, edad o estado de la función tiroidea; por el contrario se ha asociado a alteraciones en el ciclo sueño-vigilia y al aumento en la incidencia de depresión ^(21, 22, 23, 24).

El prurito se presenta en un 20 a 60% de los pacientes y puede preceder a la ictericia por meses o años. Suele comenzar en regiones perianal y genital, o en superficies palmar y plantar. Se incrementa durante el invierno y se asocia a la piel seca; se exacerba con el embarazo y el remplazo hormonal. Suele acompañarse posteriormente de sintomatología general como náusea, vómito, pérdida de peso, dolor abdominal y anorexia ⁽²²⁾.

La ictericia es característica en las etapas tardías de la enfermedad. Se ha relacionado con presencia de deficiencias de vitaminas liposolubles (A, D, K), secundaria a mala absorción y excreción de la grasa, mayor de 70 g/día ⁽¹¹⁾.

Hallazgos de laboratorio y gabinete.

El marcador característico es la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AAM), los cuales son altamente específicos para la enfermedad, estos son positivos en aproximadamente 95% de los pacientes, mientras que menos del 1% de la población sana presenta positividad para este marcador. Menos del 5% de los pacientes con CBP son AAM negativos, y en este caso, el diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática ^(1, 3, 11). Se ha observado que el nivel de AAM no se correlaciona con los hallazgos histológicos ni con la progresión de la enfermedad ⁽¹¹⁾.

El uso de imágenes, ya sea por ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear no son diagnósticos, si bien pueden apoyar la presencia de daño hepático mediante datos indirectos de hipertensión portal y daño hepatocelular crónico, son de gran utilidad para descartar otras patologías ⁽¹⁾.

Hallazgos histológicos.

La clasificación clásica incluye 4 estadios de la enfermedad, originalmente descrita por Ludwig en 1978⁽¹⁵⁾, aunque se ha visto que se pueden encontrar los 4 estadios en un mismo paciente y de un mismo espécimen histológico (Tabla 1).

ESTADIO	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS
ETAPA I	Lesión del conducto biliar, colangitis, hepatitis portal.
ETAPA II	Proliferación ductal, Hepatitis periportal.
ETAPA III	Cicatrización con necrosis en puentes y/o fibrosis.
ETAPA IV	Cirrosis

Tabla 1. Estadios de la enfermedad, descrita por Ludwig en 1978 (15).

Diagnóstico

Se sospecha en el contexto de un patrón colestásico, una vez que se excluyan otras causas de enfermedad hepática, particularmente de origen obstructivo, se corrobora con anticuerpos antimitocondriales (AAM) realizados mediante ELISA dirigida a la subunidad E2 (acrónimo del inglés Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) o mediante Inmunoensayo enzimático (EIA de sus siglas en inglés). La biopsia hepática se realiza para estadiaje y en caso de CBP con AAM negativos, para confirmar el diagnóstico (1, 5).

Pruebas de laboratorio y funcionamiento hepático

La mayoría de los pacientes presentan un patrón colestásico, el cual se caracteriza por elevación de la fosfatasa alcalina, ligera elevación de las aminotransferasas e incremento de los niveles de inmunoglobulinas, particularmente IgM. En pacientes sin cirrosis, el grado de elevación de la fosfatasa alcalina está fuertemente relacionada con severidad de la ductopenia e inflamación; la elevación de las aminotransferasas y la inmunoglobulina refleja principalmente necrosis e inflamación

periportal y lobular; la hiperbilirrubinemia refleja la severidad de la ductopenia y la necrosis biliar ⁽¹⁵⁾.

Autoanticuerpos (ac's).

Los ac's antimitocondriales (AAM) son los anticuerpos específicos de la enfermedad, se encuentran presentes en cerca del 95% de los pacientes y el método recomendado de realización es ELISA dirigida a la subunidad E2 del complejo piruvato-deshidrogenasa. Cuando se utilizan técnicas de inmunofluorescencia, estos pueden estar ausentes o presentes pero a títulos bajos (1/80). Su ausencia o presencia es más importante incluso que la titulación. En algunos pacientes, los ac's, principalmente anti GP210 y/o anti SP100 están presentes y se correlacionan con pronóstico de la enfermedad ⁽¹⁾. En pacientes con AAM negativos, se puede encontrar ac's contra los componentes mayores del complejo M2 (PDC-E2, ácido oxo-glutaril deshidrogenasa), usando técnicas de Western Blot, inmunoensayo o inmunoabsorbencia.

Histología

La CBP se caracteriza por una colangitis no supurativa crónica, que afecta principalmente los lobulillos interlobares y septales. Cuando las lesiones focales muestran cambios inflamatorios intensos y necrosis alrededor de los conductos biliares el término de "*lesión ductal florida*" es comúnmente utilizado. El infiltrado inflamatorio consiste principalmente en linfocitos y monocitos, los cuales se encuentran en contacto cercano con la membrana basal de los conlangiocitos, experimentando necrosis. En estadios tempranos, el infiltrado consiste en células plasmáticas, macrófagos, polimorfonucleares (especialmente eosinófilos) y algunos granulomas epiteloideas; suele haber poca o nada de lesión arterial, en contraste, las vénulas portales suelen estar comprimidas u ocluidas por la reacción inflamatoria. La ductopenia se define cuando menos del 50% de los tractos portales contienen ductos biliares ⁽²³⁾.

Enfermedades Inmunológicas asociadas.

Muchas enfermedades autoinmunes se han descrito asociadas a la cirrosis biliar primaria, a continuación se mencionan las más frecuentes ^(9, 13, 14, 15).

Síndrome de Sjögren (SS).

El síndrome de Sjögren (SS) primario es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica de etiología desconocida, caracterizada por una infiltración linfoide principalmente en glándulas salivares y lagrimales. Se presenta de forma aislada (SS primario) o asociado a otras enfermedades autoinmunes (SS secundario), como la artritis reumatoide (AR), esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) ⁽¹⁶⁾.

Se caracteriza por queratoconjuntivitis (sicca, xerostomía), así como afección de glándulas exocrinas, aunque típicamente se considera como una exocrinopatía. La destrucción inmunitaria se puede extender y afectar órganos no exocrinos. Clínicamente se caracteriza por sequedad de mucosas (boca, ojos), la cual aparece cuando se ha perdido al menos la mitad de las glándulas secretoras ⁽¹⁶⁾.

La asociación con afección hepática fue sugerida desde hace 40 años, aunque no se sabe la prevalencia exacta de la CBP en este síndrome; en un estudio se encontró CBP en 5 de 80 personas con SS primario (6%). En otros estudios se ha encontrado hasta en un 75% de los pacientes con CBP ⁽¹⁶⁾.

El SS primario y la CBP comparten muchos hallazgos, en ambas enfermedades la inflamación comienza alrededor de los conductos y ambas poblaciones epiteliales expresan inapropiadamente moléculas de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA); las células T CD4+ predominan en las lesiones de cirrosis biliar grave y en las lesiones de las glándulas salivales en el SS primario. Compartiendo los mecanismos patogénicos comunes, a pesar de que su perfil de autoanticuerpos es diferente; en los pacientes con SS primario predominan los anticuerpos anti-Ro y anti-La ⁽¹⁶⁾.

La detección de AAM en el suero de individuos con SS primario, con alteración de las pruebas de función hepática, particularmente elevación de fosfatasa alcalina, sugiere en gran medida enfermedad hepática temprana.

Para el diagnóstico de SS se han utilizado los criterios europeos emitidos en 1934, aunque en la actualidad en Estados Unidos se utilicen los criterios de Fox (Tabla 2).

CRITERIOS EUROPEOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SS	
<p>Sintomas oculares de sequedad</p> <p>Es positivo con una respuesta afirmativa a una de las tres preguntas siguientes: a) ¿ha tenido usted la sensación de tener sus ojos secos cada día, los últimos tres meses?; b) ¿tiene usted sensación de tener arenilla o tierra en sus ojos?; y c) ¿precisa ponerse cada día tres o más veces lágrimas artificiales?</p> <hr/> <p>Sintomas de sequedad oral</p> <p>Respuesta afirmativa a una de las tres preguntas siguientes: a) ¿Tiene usted sensación a diario de boca seca los últimos tres meses?; b) ¿Recuerda usted que se le hayan hinchado sus parótidas ya adulto?; y c) ¿Tiene usted que beber líquidos para deglutir alimentos secos?</p> <hr/> <p>Signos oculares</p> <p>Se confirma con una de las dos siguientes pruebas: un test de Schirmer de cinco o menos milímetros en cinco minutos o una puntuación de cuatro o más en el Rosa de Bengala en la escala de Bijsterveld.</p> <hr/> <p>Alteración objetiva de las glándulas salivales</p>	<p>Objetivación de la sequedad oral por medio de una de las tres pruebas siguientes: a) gammagrafía de las glándulas salivales con déficit difuso de captación; b) sialografía con alteraciones difusas acinares y ductales; y c) flujo salivar sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos.</p> <hr/> <p>Datos histopatológicos</p> <p>Es positivo ante la presencia de uno o más focos de 50 células mononucleadas / 4 ml (cada foco corresponde al infiltrado existente en esos 4 ml).</p> <hr/> <p>Presencia de autoanticuerpos</p> <p>Este criterio requiere al menos la presencia de uno de los siguientes autoanticuerpos: anticuerpos anti -Ro, anticuerpos anti -La, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.</p> <hr/> <p><i>Un paciente tiene SS primario si reúne cuatro de los seis criterios. Si a éstos se suman los de otra enfermedad autoinmune sistémica (lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, dermatomiositis o enfermedad mixta), el paciente padece SS secundario.</i></p>

Tabla 2. Criterios europeos para la clasificación de Síndrome de Sjogren.

Los criterios por Fox y Saito descritos en 1994, requieren de la presencia de cuatro de estos criterios para sugerir un SS definido; la presencia de tres criterios un SS posible. Las exclusiones para el diagnóstico incluyen linfoma persistente, enfermedad injerto contra hospedero, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sarcoidosis.

Queratoconjuntivitis seca

- Tasa disminuida de flujo de lágrimas, utilizando la prueba de Schirmer (< 9 mm de humedad en 5 min.)
- Tinción elevada con colorante rosa de bengala o fluoresceína.

Xerostomía

- Xerostomía sintomática y
- Tasa disminuida de flujo salival basal y estimulado.

Evidencia de laboratorio de una enfermedad autoinmune sistémica

- Factor reumatoide positivo
- Anticuerpos antinucleares positivos
- Anticuerpos SSA o SSB positivos

Hipotiroidismo.

Es un hallazgo frecuente en CBP, puede precederla o seguirla; se ha visto que precede el diagnóstico de CBP por un intervalo de 9 a 18 años en 14 pacientes que

fueron seguidos. La incidencia de hipotiroidismo asociada a CBP y reportada en la literatura es de 15 a 22% (5,6, 19, 20).

Los síntomas del hipotiroidismo se pueden sobreponer con los de la CBP, la hipercolesterolemia es un hallazgo en ambas condiciones, también se deben determinar anticuerpos antimicrosomales, que son más sensibles que el anticuerpo antitiroglobulina para tamizaje de la tiroiditis autoinmune. En el caso de pacientes eutiroideos que tengan anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomal positivo deberán ser observados periódicamente para detectar hipotiroidismo posterior (13, 17, 18,19).

Fenómeno de Raynaud.

Se define como vasoconstricción episódica en los dedos de las manos y los pies, puede afectar vértice de la nariz y lóbulos de las orejas. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío, disminución en la temperatura, estrés emocional y vibración. Cuando no se presentan signos o síntomas concomitantes de algún trastorno subyacente se clasifica como primario. En algunos estudios se ha observado una asociación con CBP en 10% aproximadamente (16).

Esclerodermia y CREST.

La esclerodermia es un trastorno autoinmune, multisistémico, caracterizado por fibrosis de la piel y numerosos órganos, el compromiso hepático es raro. La enfermedad hepática no se ha considerado un hallazgo significativo de la esclerodermia y en series grandes, se observó mayor prevalencia en las poblaciones utilizadas como grupo control. En una valoración prospectiva de la extensión del compromiso visceral, se encontró que 16 de 31 pacientes (52%) presentaban alteraciones en las pruebas de función hepática o prolongación del tiempo de protrombina. En una reseña de 727 individuos con esclerodermia, sólo 8 (1.1%) evidenciaban compromiso hepático (20).

Si bien la prevalencia de CBP en pacientes con esclerodermia no se ha aclarado, en algunos estudios se reporta casi el 15% de prevalencia en aquellos pacientes con diagnóstico de CBP, la mayoría en su variante limitada (cambios cutáneos leves y

dismotilidad esofágica). La relación entre CBP y esclerodermia parece ser más que una coincidencia y sugiere que estas dos patologías pueden tener en común una base autoinmune. Esto es avalado por estudios que indican que los anticuerpos anticentrómero (ACA por sus siglas en inglés) tienden a estar en asociación con los AAM ⁽²⁰⁾.

Los ACA se detectaron no sólo en esclerodermia, sino en otras enfermedades autoinmunes, incluso CBP. En un ensayo, 22 de 558 pacientes (3.9%) evidenciaron esclerodermia limitada con CBP, en el 59% de los cuales la esclerodermia limitada precedió al diagnóstico de CBP (en el 91% también se detectó síndrome de Sjögren) y todos (n = 22) tuvieron ACA. Incluso se ha sugerido que la determinación de éstos podría indicar riesgo de aparición de esclerodermia limitada en el futuro y se ha llegado a proponer el acrónimo PACK, que engloba los componentes principales del síndrome (CBP, ACA, CREST y queratoconjuntivitis) ⁽²⁰⁾.

Síndrome de Reynolds.

El síndrome de Reynolds es la asociación de esclerodermia sistémica limitada tipo CREST y cirrosis biliar primaria. Se describen tres pacientes resaltando las características más notables de este síndrome a nivel cutáneo. Estos pacientes no presentan formas floridas de esclerodermia, sólo manifiestan esclerodactilia con fenómeno de Raynaud, con poca esclerosis en la cara. Las manifestaciones del compromiso hepático también son oligosintomáticas, de lenta evolución y relativamente bien toleradas por los pacientes.

Lupus eritematoso sistémico (LES).

Es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por el compromiso multisistémico y diversas manifestaciones clínicas y serológicas, que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. La patología hepática clínicamente significativa por lo general es vista como inusual en LES, sin embargo, puede ser más común de lo que usualmente se cree.

Un análisis retrospectivo publicado hace 20 años acerca del espectro de compromiso hepático en 238 pacientes con LES, evidenció diversas alteraciones

hepáticas, desde hepatomegalia e ictericia; de 33 biopsias hepáticas realizadas a este grupo, un paciente presentó CBP. En otro estudio, 9 de 32 individuos con LES (4.4%) presentaron alguna enfermedad hepática crónica grave (principalmente cirrosis, hepatitis activa crónica y CBP) y 3 de ellos fallecieron ⁽²⁰⁾.

Síndrome antifosfolípido primario (SAF).

Se define por los hallazgos clínicos de trombosis arterial y venosa, abortos recurrentes y trombocitopenia, así como presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), principalmente anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico. Es posible observar diversas anomalías hepáticas en asociación con aPL, tales como oclusión venosa hepática (Síndrome de Budd Chiari). Los autoanticuerpos también pueden tener importancia en la patogenia de otras lesiones hepáticas, algunas de las cuales tienen una base vascular e involucran los pequeños vasos intrahepáticos. En 1998, Pérez Ruiz y colaboradores sugirieron un posible papel de los aPL en la patogenia de la hiperplasia regenerativa nodular del hígado (por sus siglas en inglés NRHL).

En pacientes con SAF también puede ocurrir un aumento de las enzimas hepáticas sin ninguna explicación evidente, presumiblemente por la formación de trombos de fibrina en los pequeños vasos intrahepáticos, sin embargo, también se debe de descartar la asociación con CBP ⁽²⁰⁾.

Polimiositis (PM).

Es un trastorno inflamatorio muscular autoinmune. El término dermatomiositis (DM) se aplica cuando la PM se asocia a erupción cutánea característica. Un tercio de los casos se relaciona con diversas patologías reumáticas autoinmunes y un décimo con neoplasias. La incidencia de síndrome paraneoplásico es mayor en hombres, especialmente en aquellos con DM. Cualquier cáncer puede ser responsable de esta asociación, más comúnmente de pulmón, ovario, útero, tracto gastrointestinal, próstata y trastornos mieloproliferativos; sólo se han informado dos casos de carcinoma hepatocelular.

Las pruebas más importantes para establecer o confirmar el diagnóstico de DM o PM se basan en las mediciones de niveles séricos de enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular. La enzima más sensible es la creatinquinasa (CPK), la más específica la *aldolasa*, aunque también están elevados los valores de transaminasas y lactato deshidrogenasa (LDH). En ausencia de determinaciones de CPK, el incremento en los niveles de las transaminasas y de LDH a menudo es atribuido en forma errónea a enfermedad hepática. En un reporte de casos, se describió asociación entre PM y hepatitis crónica activa y se informaron sólo 6 casos de PM relacionada con CBP en mujeres. Por ende, en la evaluación de la PM debe prestarse atención al aumento en los niveles séricos de FA, en vista de la posible asociación entre PM y CBP ⁽²⁰⁾.

Artritis Reumatoide (AR).

La asociación con AR se ha investigado en dos estudios sugiriendo una prevalencia asociada a CBP entre 1.8 y 5.6%. La prevalencia de AAM en AR se ha estimado en 18 a 20 % aproximadamente ⁽¹⁵⁾. Se ha observado que la coexistencia de estas dos enfermedades no modifica el curso de las enfermedades y puede incluso sugerirse que el metotrexate puede utilizarse como el tratamiento para ambos sin miedo a hepatotoxicidad, en conjunto con el ácido ursodeoxicólico⁽¹⁵⁾. Las pruebas de función hepática pueden ser anormales hasta en el 6% de los pacientes con AR y comprenden principalmente incrementos en los niveles séricos de FA y gamma glutamiltransferasa (GGT). Los cambios histológicos hepáticos en la AR no son específicos e incluyen hiperplasia de las células de Kupffer, infiltración grasa e infiltración de las áreas periportales por células mononucleares. En un estudio donde se obtuvieron biopsias de hígado en 117 pacientes no seleccionados con AR, muchos de los cuales tenían pruebas de función hepática normales, se encontraron alteraciones histológicas en el 65%; se observó hepatitis reactiva en el 43% e hígado graso en el 22%. En otro ensayo, se evidenciaron cambios reactivos no específicos en el 74% de 31 pacientes con AR y sólo se halló enfermedad hepática definida en 4 sujetos ⁽²⁰⁾.

Otras enfermedades autoinmunes descritas de manera anecdótica asociadas a CBP, incluyen enfermedad celiaca, vasculitis y vitíligo ⁽¹⁶⁾.

Tratamiento.

El tratamiento médico tiene como objetivo retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la sintomatología. Para disminuir la progresión de la enfermedad se han estudiado múltiples fármacos, tales como azatriopina, metotrexate, ciclosporina, penicilamina, colchicina y ác. ursodeoxicólico; si bien ninguno de los fármacos ha demostrado eficacia evidente, el ác. ursodeoxicólico ha demostrado que mejora las condiciones bioquímicas e histológicas, prolongado ligeramente la sobrevida ^(22, 23).

Los pacientes con enfermedad temprana en ausencia de manejo con ác. ursodeoxicólico tienen una sobrevida más corta comparable con la población general. La sobrevida a 10 años de pacientes asintomáticos varía de 50-70%, en donde la media de sobrevida en pacientes sintomáticos fue de 5 a 8 años después del inicio de los síntomas. Se ha encontrado que los estadios histológicos predicen la sobrevida, siendo la causa más común de muerte en pacientes con CBP la falla hepática ^(22, 23).

Actualmente con el tratamiento, la supervivencia se ha incrementado, siendo la sobrevida normal si el tratamiento se inicia en una fase temprana ^(3, 11). Finalmente el único tratamiento que puede prolongar la vida en pacientes con enfermedad avanzada es el trasplante hepático ^(3, 5, 8,11).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Cirrosis Biliar Primaria (CBP) es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial, de etiología autoinmune, la cual se ha visto asociada a otras enfermedades inmunológicas, siendo las más comunes el síndrome de Sjögren/SICCA, hipotiroidismo, fenómeno de Raynaud y CREST; sin embargo en México no existen estudios que describan la prevalencia de la asociación con dichas enfermedades.

¿Cuál es la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias asociadas en pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria en el Centro Médico Issemym, en el periodo comprendido de enero del 2005 a octubre del 2012?

IV. JUSTIFICACIÓN.

La cirrosis biliar primaria es una patología de etiología desconocida, autoinmune, poco común, la cual se ha visto asociada a otras enfermedades autoinmunes, sin embargo no existen estudios en población mexicana que describan esta asociación. El estudio se plantea necesario, ya que permitirá caracterizar nuestra población y determinar si la prevalencia es similar a la reportada en la literatura.

V. OBJETIVOS.

- Objetivo General

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la cirrosis biliar primaria en la población diagnosticada del Centro Médico Issemym en el periodo comprendido de enero 2005 a octubre del 2012.

- Objetivos específicos:

- Describir las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas en pacientes con CBP.
- Determinar la prevalencia de síndrome de Sjögren/SICCA en CBP.
- Determinar la prevalencia de hipotiroidismo en CBP.
- Determinar la prevalencia de fenómeno de Raynaud en CBP.
- Determinar la prevalencia de CREST y Esclerodermia en CBP.
- Determinar la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas a CBP.

VI. MÉTODO

Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Procedimiento:

Se procedió a la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, de acuerdo a criterios aceptados internacionalmente, durante el periodo comprendido de enero de 2005 a octubre 2012.

Se documentaron y registraron los siguientes datos:

- Edad al momento del diagnóstico, así como el género de los pacientes.
- Antecedentes heredofamiliares directos de enfermedad autoinmune, detallados y documentados en la historia clínica.
- Comorbilidades asociadas de etiología no autoinmune, diagnosticadas por especialista competente y documentado en notas del expediente y/o historia clínica.
- Determinación de AAM, AML y ANA por ELISA e inmunofluorescencia indirecta, realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.
- Medición de los niveles de globulina sérica al momento del diagnóstico, y en caso de ser mayor al valor normal de referencia (>3.5 mg/dL), se realizó medición de las inmunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA).
- Interrogatorio dirigido para síntomas de xeroftalmos y xerostomía, y en caso de ser positivos, valoración por Oftalmología y Reumatología, así como la presencia de biopsia de glándulas salivales, de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La y clasificarlo de acuerdo a lo concluyente en Síndrome de Sjogren o queratoconjuntivitis sicca, documentado en el expediente clínico.

- Diagnóstico de hipotiroidismo o enfermedad tiroidea, documentada con alteración en la medición de TSH, hormonas tiroideas T3 y T4, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antimicrosomales) en caso de considerarse necesario por el especialista.
- Presencia de Fenómeno de Raynaud, documentado por el servicio de Reumatología y/o Medicina Interna, de acuerdo al diagnóstico clínico.
- Se documentó Esclerodermia y CREST mediante criterios clínicos y realización de anticuerpos contra la topoisomerasa I (Scl-70), ac's. anticentrómero (ACA) y ac's. antiendoteliales por el servicio de Reumatología.
- Se documentaron las valoraciones realizadas por el especialista competente de los servicios de Reumatología, Gastroenterología, Oftalmología, Endocrinología y Medicina Interna, así como la presencia de los criterios diagnósticos para las siguientes enfermedades inmunológicas: dermatomiositis (miositis y polimiositis), artritis reumatoide, vasculitis, síndrome antifosfolípidos y otras patologías autoinmunes.

Operacionalización de variables:

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Indicadores	Ítems	Nivel de Medición
Esclerodermia	Enfermedad sistémica caracterizada por induración de la piel y engrosamiento, acompañado de varios grados de fibrosis tisular e infiltración crónica inflamatoria en varios órganos.	Asociada con varios anticuerpos, siendo los más importantes para el diagnóstico los anticuerpos contra la topoisomerasa I (Scl-70), acs anticentrómero y acs antiendoteliales.	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Cirrosis biliar primaria	Enfermedad hepática crónica colestásica de etiología autoinmune, lentamente	El diagnóstico se establece cuando 2 de los siguientes 3 criterios se encuentran:	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica

	<p>progresiva, de etiología autoinmune. Con anticuerpos antimitocondriales (AAM) positivos y un 5% con AAM negativos.</p>	<p>evidencia bioquímica de colestasis, principalmente la elevación de Fosfatasa Alcalina, presencia de AAM. Evidencia histológica de destrucción no supurativa de colangitis destructiva y destrucción de los conductillos interlobares (1).</p>			
<p>Lupus Eritematoso Sistémico</p>	<p>Enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación microvascular multisistémica, con generación de autoanticuerpos, entre ellos ANA's y los más específicos anti DNA de doble cadena.</p>	<p>El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas características y los acs. Con la presencia de 4 o más criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente: eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis no erosiva, serositis, trastornos renales, trastornos neurológicos, t. hematológicos, trastornos inmunitarios (Anti DNA ds, anti Sm o antifosfolipidos, acs antinucleares.</p>	<p>1, 2</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>
<p>Hipotiroidismo primario.</p>	<p>Endocrinopatía caracterizada por disminución de los niveles de hormonas tiroideas en sangre de etiología autoinmune.</p>	<p>Se diagnostica con perfil tiroideo que demuestra TSH elevada, con disminución de las hormonas T4 y T3. El rango de referencia aceptado es 0.40-4.2 mIU/L. Si la TSH esta anormal, se mide la T4 libre. La determinación de ac's antiperoxidasa (anti-TPO) y ac's antitiroglobulina (anti-Tg) pueden ser útiles determinando la etiología del hipotiroidismo o prediciendo un hipotiroidismo futuro, sin embargo no está indicado en todos los pacientes ⁽³¹⁾.</p>	<p>1, 2</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>
<p>Síndrome Sjögren</p>	<p>Enfermedad sistémica autoinmune, crónica de</p>	<p>El diagnostico se establece cuando el paciente presenta 4</p>	<p>1, 2</p>	<p>Expediente</p>	<p>Cualitativa</p>

	<p>etiología desconocida, caracterizada por una infiltración linfocítica en glándulas salivares y lacrimales. Se caracteriza por queratoconjuntivitis, xerostomía, así como involucramiento de glándulas exocrinas ⁽¹⁸⁾.</p>	<p>de 6 elementos a condición de que la histopatología o la serología sean positivas o cualesquiera de 3 o 4 criterios objetivos (III, IV, V y VI). I. síntomas oculares, II. Síntomas orales, III. Signos oculares, IV. Histopatología, V. lesiones de las glándulas salivares, VI. Acs séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos.</p>		clínico	dicotómica
<p>Dermatomiositis: Miositis y Polimiositis</p>	<p>Síndrome autoinmune que expresa ataque de Ig M e IgG contra antígenos situados en las paredes de los vasos sanguíneos de las fibras musculares (18).</p>	<p>El diagnóstico se realiza con los signos y síntomas: inicio insidioso, debilidad proximal muscular simétrica, disfagia, poliartralgias, fenómeno de Raynaud's, síntomas sistémicos, cambios dérmicos (signo de la V en tórax, edema periorbital, rash en heliotropo, signo de Gottron, eritema periungueal), rabdomiolisis, puede haber afección cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, presencia de anticuerpos (anti-Jo, anti-U1-RNP, ANA), elevación de enzimas musculares, siendo la aldolasa la más específica; anomalías específicas en la EMG, ausencia de neuropatía en el estudio de conducción y siendo el estándar de oro la biopsia muscular y biopsia de piel.</p>	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica
<p>Síndrome de CREST</p>	<p>Enfermedad inflamatoria reumática de etiología autoinmune, caracterizada por calcinosis, Síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, asociada a</p>	<p>Los criterios diagnósticos propuestos en 2004 son: 1. Anticuerpos anticentromero (scl70, y fibrilarina), 2. fibrosis pulmonar bibasilar, 3. Contracturas de las articulaciones digitales (signo</p>	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica

	anticuerpos anticentromero.	del predicador), 4. Engrosamiento dérmico proximal de la muñeca, 5. calcinosis cutánea, 6. Fenómeno de Raynaud, 7. Hipomotilidad esofágica distal o esofagitis por reflujo, 8. esclerodactilia o edema digital sin fovea, 9. Telangiectasias. Con 3 o más criterios indica esclerodermia sistémica con una sensibilidad y especificidad de 99 y 100% respectivamente.			
Fenómeno de Raynaud Primario.	Se define como vasoconstricción episódica en los dedos de las manos y los pies, puede afectar vértice de la nariz y lóbulos de las orejas. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío, disminución en la temperatura, estrés emocional y vibración. Cuando no se presentan signos o síntomas concomitantes de algún trastorno subyacente se clasifica como primario.	Exclusión de esclerodermia u otra enfermedad de tejido conectivo, con la presencia de afección de vasos de pequeño calibre caracterizada por inicio de palidez, seguida de cianosis de duración variable, tarde o temprano sobreviene eritema espontáneo (vasoconstricción, isquemia y recalentamiento).	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Síndrome Antifosfolípidos	Enfermedad autoinmune, causada por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares, cursando con estado de hipercoagulabilidad y trombosis en arterias y vasos.	Se define por los hallazgos clínicos de trombosis arterial y venosa, abortos recurrentes y trombocitopenia, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), principalmente anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos con actividad anticoagulante lúpica ⁽⁷⁾ .	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Artritis Reumatoide	Enfermedad crónica y multiorgánica de causa desconocida, con amplia	Se necesitan 4 de los 7 criterios para el diagnóstico: 1. Rigidez matutina de 1 hora de	1, 2	Expediente clínico	Cualitativa dicotómica

	<p>gama de manifestaciones diseminadas. La alteración característica es una sinovitis inflamatoria persistente que afecta articulaciones periféricas y simétricas, asociada a destrucción del cartilago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores.^(16, 18).</p>	<p>duración, artritis de 3 o más zonas articulares, observadas por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, las 14 zonas pueden ser interfalangicas proximales, metacarpofalangicas, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalangicas. 3. Artritis de las articulaciones de la mano, 4. Artritis simétrica, 5. Nódulos reumatoides, 6. Factor reumatoide sérico elevado, 7. alteraciones radiográficas típicas en manos y muñeca (erosiones o descalcificación ósea inequívoca, ubicadas en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas).</p>		
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Universo de trabajo.

I. Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años con diagnóstico de cirrosis biliar primaria de acuerdo a criterios diagnósticos aceptados internacionalmente, durante el periodo comprendido de enero de 2005 a octubre del 2012.

II. Criterios de exclusión:

- Otras causas asociadas de enfermedad hepática

III. Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico o diagnóstico realizado en otra institución.

Instrumentos de investigación.

Se utilizó el formato de recolección de datos que consta de ficha de identificación, tiempo de evolución de CBP, antecedentes familiares directos de enfermedades autoinmunes, comorbilidades no autoinmunes asociadas, enfermedades Inmunológicas asociadas, serología positiva con AAM, AML, ANA's, globulina, IgG, IgM, IgA y biopsia hepática. Dicho formato se encuentra en el apartado de anexos (Anexo 1).

Límite de tiempo y espacio.

Pacientes diagnosticados en el período comprendido del enero de 2005 a octubre del 2012. El período de tiempo que se requirió para la investigación, incluyendo la recolección de datos, procesamiento, análisis, presentación de la información y redacción del trabajo de tesis, fue de septiembre a diciembre 2012.

El límite de espacio correspondió al área de archivo clínico del Centro Médico ISSEMyM, Toluca.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

En apego al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, se considera a éste estudio dentro de la categoría de las investigaciones sin riesgo, debido a que se emplean técnicas de investigación documental, en donde no se realiza ninguna intervención sobre las variantes fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que forman la población de estudio. Por lo tanto, no se requiere de carta de consentimiento informado.

Bajo ningún motivo se procederá a proporcionar a personas ajenas al trabajo de investigación datos que identifiquen a los sujetos, y en todo momento se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con la privacidad y el estado de salud.

Se sometió a consideración del comité de Ética e Investigación del CMI el presente manuscrito para su aprobación.

VIII. RESULTADOS Y GRÁFICAS

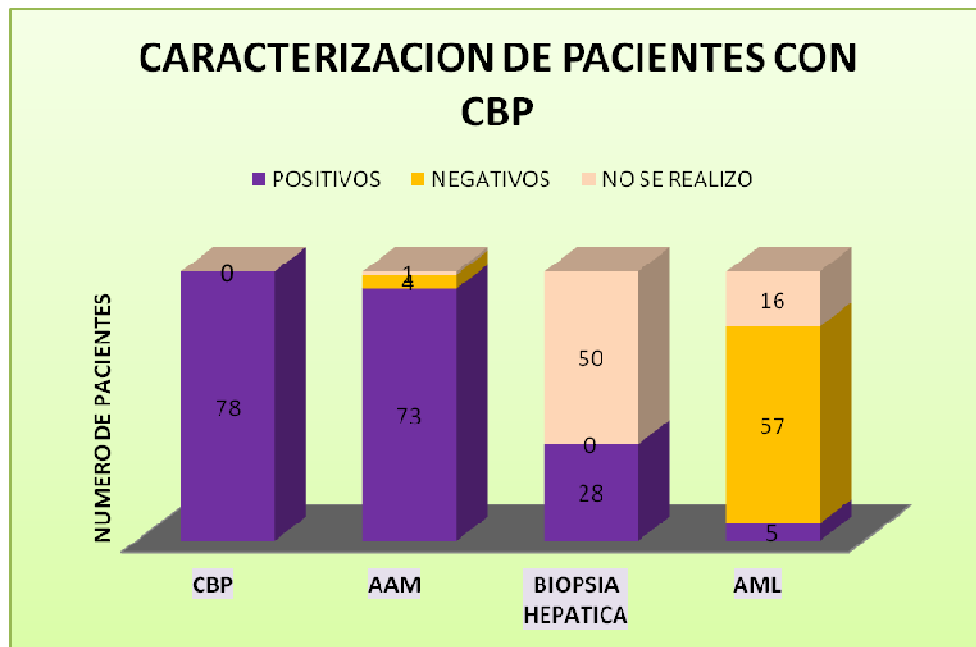
Después de revisar los registros de Gastroenterología, se encontraron 114 expedientes con diagnóstico de Cirrosis biliar primaria, en el período comprendido de enero del 2005 a octubre del 2012, dentro de los cuales se excluyeron 36 expedientes por presentar expediente y/o evaluación incompleta, diagnóstico que no correspondía a CBP o sobreposición con Hepatitis Autoinmune.

Se incluyeron 78 pacientes, de estos 75 fueron mujeres (96.2%) y tres hombres. La media de edad para el grupo, al momento del diagnóstico fue de 55.8 con un rango de 32 a 78 años. Las enfermedades asociadas no autoinmunes se encontraron en 47 pacientes (60%), siendo las siguientes en orden descendiente de frecuencia: Diabetes mellitus tipo 2 en 20 pacientes, Hipertensión arterial sistémica en 16 pacientes, enfermedades gastrointestinales como gastritis y enfermedad por reflujo en 8 pacientes, un caso de cáncer de colon, cáncer de mama, Linfoma No Hodgkin (y tuberculosis pulmonar posterior, asociada a inmunosupresión), plasmocitoma, cáncer folicular de tiroides y tumor retroperitoneal, respectivamente.

En 12 de los 78 (15.38%) existía documentación en el expediente sobre antecedentes familiares de otros padecimientos autoinmunes, los cuales se mencionan a continuación: Artritis Reumatoide (n=3), CBP (n=2), enfermedad hepática no especificada y cirrosis (n=3), enfermedad tiroidea (n=2), SAF (n=1) y Diabetes Mellitus tipo1 (n=1).

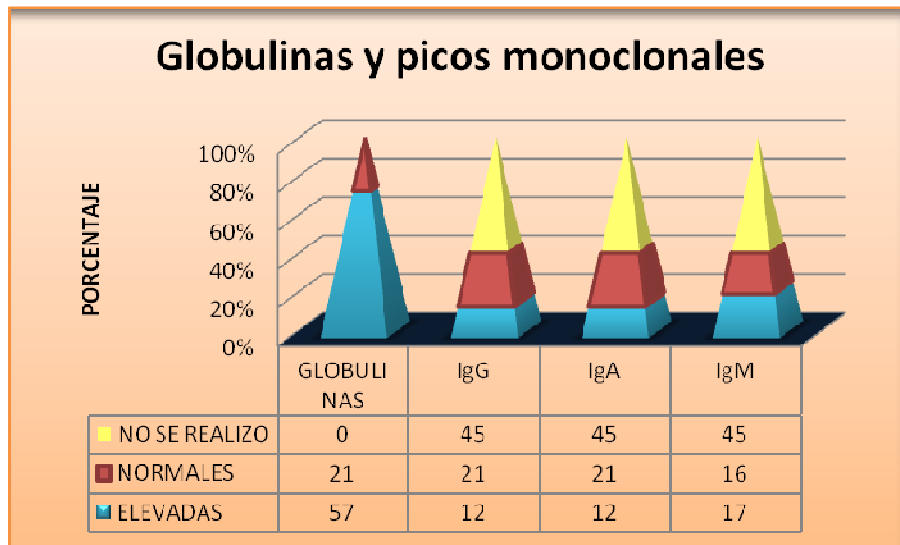
Se determinó AAM, en 77/78, siendo positivos en 73 (94.8%), y en los 5 restantes el diagnóstico se confirmó mediante biopsia (CBP AAM negativos). En 62 pacientes se

determinaron los AML, de éstos 5 fueron positivos (8.06%). La determinación de anticuerpos antinucleares se realizó en 59 pacientes, de los cuales 55 (93.2%); fueron positivos; el patrón más común fue el centrómero y centriolar en 19 pacientes (34.54%), moteado fino en 15 pacientes (27.3%), moteado grueso en 10 pacientes (18.2%), mitocondrial en 9 pacientes (16.36%), sp100 en un paciente y ribosomal en un paciente (1.82% respectivamente). Cabe mencionar que en 18 pacientes (32.73%) se observó la asociación de 2 o más patrones. La biopsia hepática se realizó a 28 pacientes (35.9%), 5/28 fue por presentar AAM negativos.



Gráfica 1. Caracterización de pacientes con diagnóstico de CBP.

Al momento del diagnóstico 57 pacientes (73.08%) tenían niveles elevados de globulinas séricas, se realizó determinación de las diferentes inmunoglobulinas a 33 de ellos con los siguientes resultados: IgM elevada en 17 pacientes (51.51%), IgG en 12 pacientes (36.36%) e IgA en 12 pacientes (36.36%) (gráfica 2).



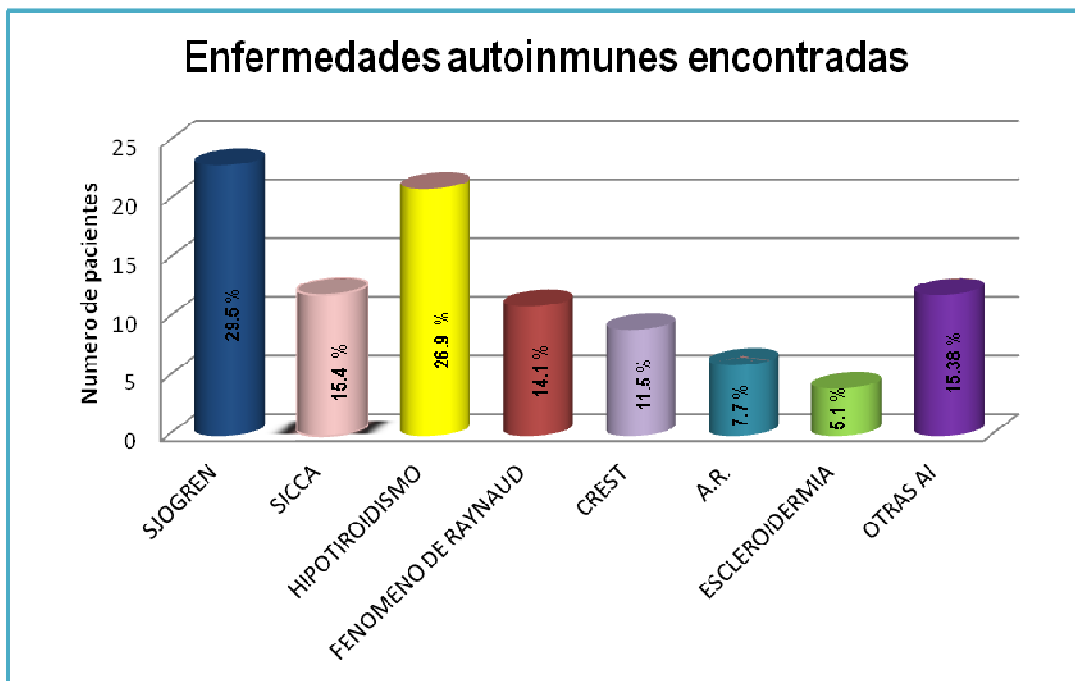
Gráfica 2. Relación de Globulina elevada y medición de inmunoglobulinas.

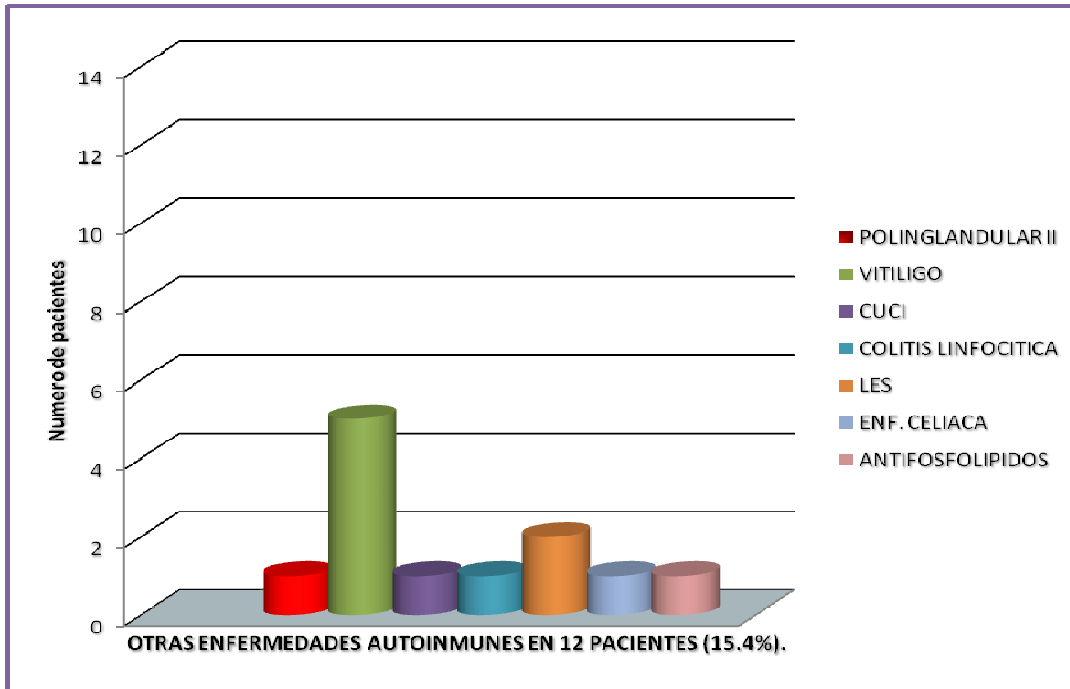
De los 78 pacientes, 49 presentaron una o más enfermedades autoinmunes (62.8%), las cuales se detallan a continuación de acuerdo a frecuencia (gráfica 3 y 4):

- Sjögren/SICCA 29.5% (n=23) / 15.4% (n=12) respectivamente (ver gráfica 5).
- Distiroidismo: a 44/78 pacientes se les realizó medición de TSH, encontrándose elevada en 21 pacientes (26.9%), realizándose medición de T3 y T4 a 40/44 pacientes, encontrándose T4 baja en 20 pacientes y T3 baja en 18 pacientes, de estos pacientes se realizó medición de anticuerpos antitiroideos a 10 pacientes, encontrándose positivos en 4 de ellos y negativos en 6. Cabe mencionar que uno de los pacientes ya se encontraba con manejo sustitutivo al momento de revisión del expediente encontrándose con perfil tiroideo normal, catalogándose como hipotiroidismo primario por notas en el

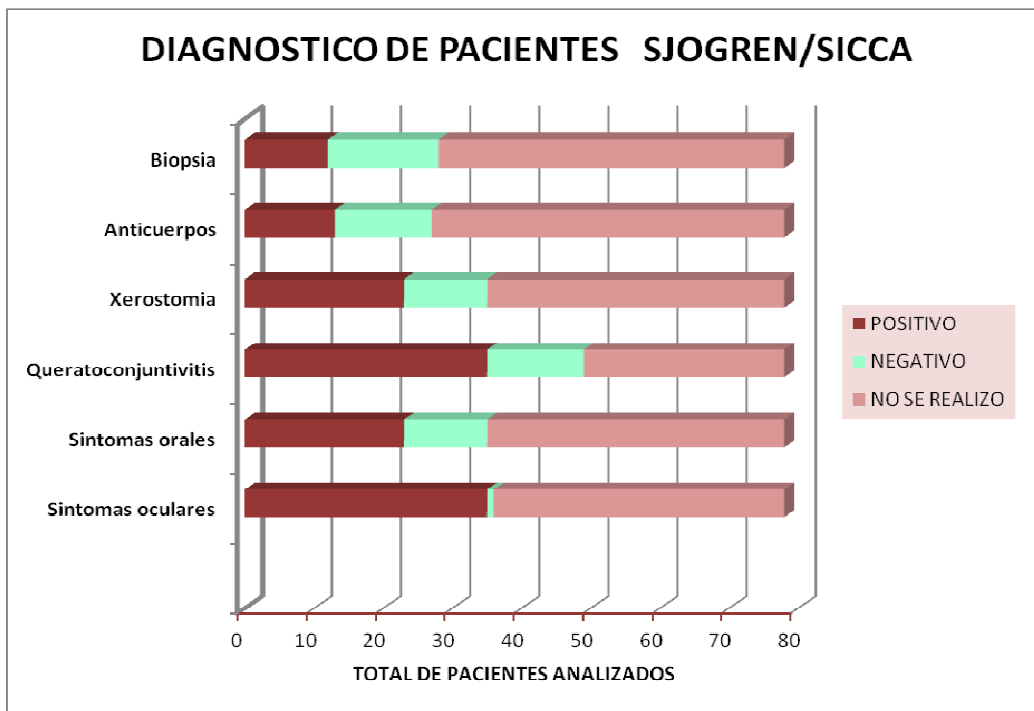
expediente, con un total de casos con hipotiroidismo de 21 pacientes (26.9%) (gráfica 6).

- Fenómeno de Raynaud en 11 pacientes (14.1%)
- CREST en 11.4% (9 pacientes)
- Esclerodermia en 5.1 % (4 pacientes)
- Otras autoinmunes: Artritis reumatoide 7.7% (6 pacientes), Vitíligo 5 pacientes (6.4%), LES 2 pacientes (2.5%), CuCi 2 casos (2.5%), 1 paciente con colitis linfocítica (1.27%), SAF 1 caso (1.27%), 1 paciente con enfermedad celiaca (1.27%), 1 paciente con diagnóstico de síndrome poliglandular tipo II (1.27%).

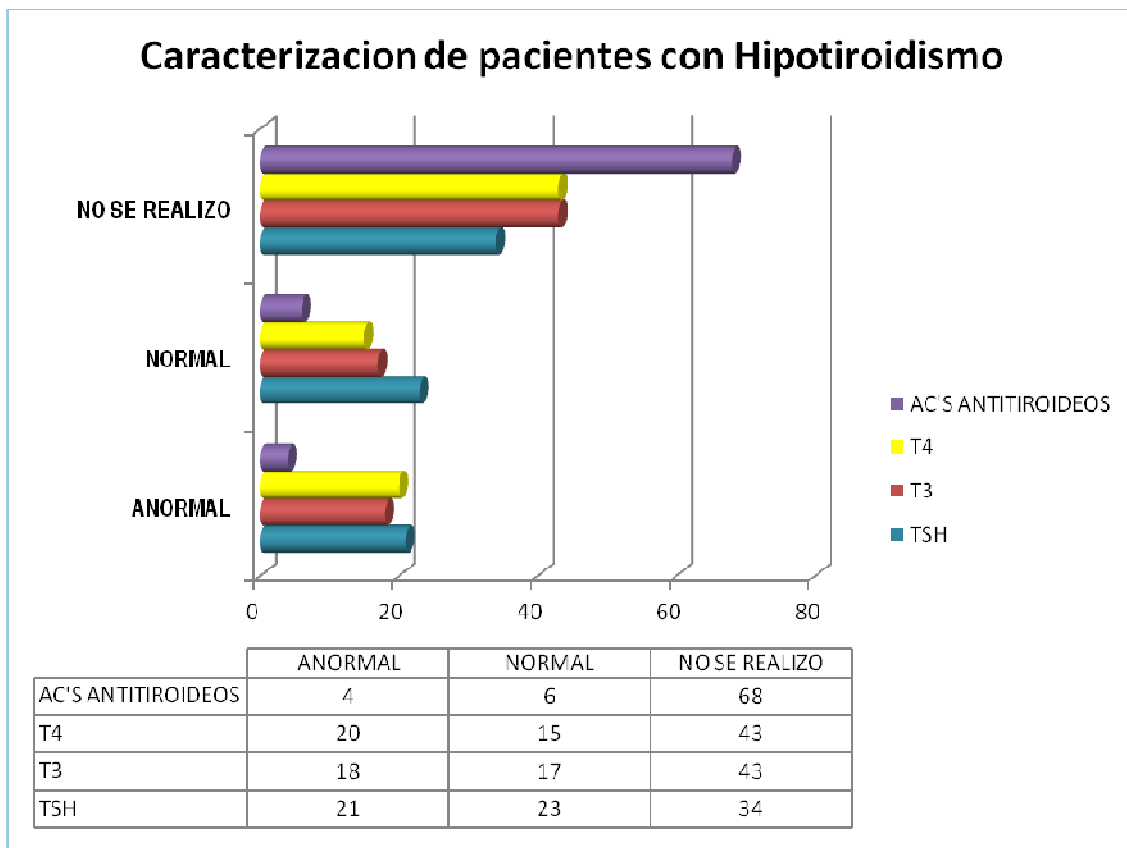




Gráfica 4. Dentro de Otras autoinmunes: SAF (n=1), CuCl (n=2), Vitiligo (n=5), LES (n=2), síndrome autoinmune poliglandular tipo II (n=1), enfermedad celiaca (n=1), colitis linfocítica (n=1).



Gráfica 5. Podemos observar el protocolo de estudio para los pacientes con Síndrome de Sjögren, considerando aquellos con 4 de los 6 criterios (23 pacientes) o los que solo presentaron queratoconjuntivitis SICCA (12 pacientes).



Gráfica 6. Caracterización de pacientes con hipotiroidismo.

Interesantemente, en este grupo de pacientes, 20 (40.81%) presentaron una enfermedad autoinmune asociada, siendo la más común síndrome de Sjögren en 6 pacientes y 4 pacientes con distiroidismo, Sicca = 3, CREST = 2, Raynaud= 3, Vitíligo=1, Artritis reumatoide = 1.

En 14 pacientes, estuvieron presente 2 enfermedades autoinmunes (28.6%), siendo la asociación más frecuente Sjögren e hipotiroidismo en 4 pacientes, sin embargo 12 de los 14 pacientes tuvieron Sjögren o SICCA y otra enfermedad autoinmune

(85.7%). En 15 pacientes (30.6%), se encontró 3 enfermedades autoinmunes, lo más común fue la asociación: Sjögren, hipotiroidismo y Fenómeno de Raynaud en 2 pacientes (13.3%), SICCA, hipotiroidismo y fenómeno de Raynaud en dos pacientes (13.3%), Sjögren, hipotiroidismo y vitíligo en 2 pacientes (13.3%) también siendo más común la presencia de Sjögren o SICCA y otra afección inmunológica en 13 de los 15 pacientes (86.6%), seguida de la enfermedad tiroidea en 9 pacientes (60%).

IX. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró el marcador serológico característico en un porcentaje similar a lo reportado en la literatura, 93.6% (90-95%). Menos del 5% de los pacientes con CBP fueron AAM negativos, encontrando nosotros 4 pacientes con AAM negativos (5.1%) (1, 3, 11).

La asociación de Sjögren y SICCA, acompañada de afección hepática en nuestro estudio fue de 29.5% y 15.4% respectivamente, por debajo de la reportada en la literatura, en donde se ha reportado hasta en un 70% de los pacientes con CBP (16).

El hipotiroidismo fue un poco mayor a lo reportada en la literatura, encontrándose en un 27% de los pacientes estudiados (15 a 22%) (5,6, 19, 20).

La asociación de CBP y LES fue similar a lo reportado en series grandes de hasta 278 pacientes, encontrándose en 2-4% aproximadamente (20).

En cuanto a la asociación con AR fue ligeramente mayor a la reportada, encontrándose en 8% aproximadamente (1.8 y 5.6%) (15).

Si bien la prevalencia de CBP en pacientes con esclerodermia no se ha aclarado, en algunos estudios se reporta casi el 15% de prevalencia en aquellos pacientes con diagnóstico de CBP, en nuestro estudio estuvo por debajo de lo reportado (5.1%) (20).

La asociación con el fenómeno de Raynaud fue reportada en un 14.1%, similar a lo reportado en algunos estudios.

No se encontró en este grupo de pacientes polimiositis, sin embargo se encontró otras enfermedades autoinmunes poco reportadas como vitíligo y colitis ulcerativa.

Llama la atención la coexistencia de enfermedades autoinmunes, siendo la asociación más frecuente Sjögren o SICCA, asociada a hipotiroidismo y fenómeno de Raynaud, así como la frecuencia de neoplasias en esta población, desconociéndose la significancia de estos hallazgos.

En todos los pacientes con asociación de otra enfermedad autoinmune se determinó la presencia de ac's antinucleares, positivos hasta en un 93%, siendo el patrón más comúnmente encontrado, acorde a la literatura (centriolar y centrómero), así mismo, la coexistencia de 2 o más patrones. Por lo que se continúa la vigilancia de estos pacientes para descartar en un futuro la aparición de otra enfermedad autoinmune.

Así como lo reportado en la literatura, se observó incremento en los niveles de globulinas y de estas, la inmonoglobulina más elevada fue el subtipo M.

X. CONCLUSIONES

Existe gran asociación en enfermedades autoinmunes en esta población, siendo las más comunes el Síndrome de Sjögren y SICCA, ya que como se ha mencionado, comparten un modelo de inmunidad similar, seguido de la afección tiroidea y el fenómeno de Raynaud, por lo que en los pacientes con Cirrosis Biliar Primario se debe dar seguimiento y buscar de manera intencionada estas patologías.

En otras enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide, LES, Vitíligo, Enf. Celiaca y otras, en caso de mostrar afección hepática durante el curso de su enfermedad, se deberá descartar la coexistencia con CBP y no atribuirse solo a efecto medicamentoso u otra causa de colestasis intrahepática, no olvidando el porcentaje que puede presentarse con AAM negativos.

El avance tecnológico en la determinación de autoanticuerpos nos ha permitido encontrar la asociación de dos o más enfermedades autoinmunes, por lo que en un futuro se podrá llegar tempranamente al diagnóstico de las mismas. Los resultados aquí mostrados, fueron similares a los reportados en otras series de menor grupo de pacientes, sin embargo, se requieren más estudios en población mexicana con esta patología poco común y la asociación con otras enfermedades autoinmunes.

Se desconoce el significado de la asociación encontrada con neoplasias y otras comorbilidades no autoinmunes.

XII. REFERENCIAS

1. Keith D. Lindor,1 M. Eric Gershwin. **Primary Biliary Cirrhosis**, AASLD Practice Guidelines. Hepatology, Julio 2009.
2. JJ Feld, EJ Heathcote. **Epidemiology of Autoimmune Liver Disease**. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18(10).
3. Keith Lindor. **Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Biliary Cirrhosis**, N Engl J Med 2007; 357:1524-1529 October 11, 2007.
4. Martin I. Prince Oliver F. W. James. **The epidemiology of primary biliary cirrhosis**. **Clinics in liver disease**. November 2003: 7.
5. González H. et al. **Caracterización clínica y serológica de una cohorte de 53 pacientes con cirrosis biliar primaria**. Presentado en la semana nacional de Gastroenterología, Acapulco, Gro. Rev. Gastroenterolog Mex. 2010;75, suppl 2 pp370.
6. Gideon M. Hirschfield. **Primary Biliary Cirrhosis: The Future**. Volume 12, Issue 2, Mayo 2008.
7. Marina G. Silveira, Keith D. Lindor. **Treatment of Primary Biliary Cirrhosis: Therapy with Choloretic and Immunosuppressive Agents**. Clinics in Liver Disease - Volume 12: 2, May 2008.
8. González-Huezo MS, Miranda Cordero RM, et al. **Cirrosis biliar primaria en un hospital de tercer nivel del Estado de México, Alta incidencia o retraso en el diagnostico?** Rev. Gastro Mex, 2004:69 supl 3:290.
9. David E.J. Jones. **Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis**. Clinics in Liver Disease. Volume 12, Issue 2, Mayo 2008.

10. Marshall M. Kaplan et al. **Medical progress Primary Biliary Cirrhosis**, N Engl J Med 2005; 353:1261-73.
11. Aftab Ala, Carmen M Stanca, Moveen Bu-Ghanim et al. **Increased Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis Near Superfund Toxics Waste Sites**. Hepatology 2006;43:525-531.
12. Prince M, Christensen E, Gluud C. **Glucocorticosteroides para la cirrosis biliar primaria** (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
13. Gideon M. Hirschfield, M.R.C.P., et al. **Primary Biliary Cirrhosis Associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 Variants**.
14. Pares, Albert. Rodes, Juan. **Natural History in primary biliary cirrhosis Clinics in liver disease**. November 2003:7.
15. Christine Schlenker, Timothy Halterman. **Rheumatologic Disease and the Liver**. Clin Liver Dis 15 (2011) 153–164.
16. Caroline Caramella, Jérôme Avouac. **Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis**. Joint Bone Spine 74 (2007) 279e281.
17. J. A. MENGUAL PAVÍA, J. A. OLTRA MASANET. **Síndrome de Sjögren asociado a alteraciones hepáticas: a propósito de dos casos en Atención Primaria**. MEDIFAM 2003; 13: 176-180 Vol. 13 – Núm. 3– Marzo 2003.
18. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, Williams R. **Primary biliary cirrhosis: The prevalence of hypothyroidism**

- and its relationship to thyroid autantibodies and sicca syndrome.** Gastroenterology 78:1437-1441, 1980.
19. Grace H. Elta, Robert A. Sepersky, et al. **Increased Incidence of Hypothyroidism in Primary Biliary Cirrhosis.** Digestive Diseases and Sciences, Vol. 28, No. 11, November 1983.
 20. Kaplan JM. **The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren's syndrome: A retrospective review.**
 21. Abraham S, Begum S e Isenberg D. **Hepatic Manifestations of Autoimmune Rheumatic Diseases.** Annals of the Rheumatic Diseases 63:123-129, 2004.
 22. Balasumbraniam, K. et al. **Diminished survival in asymptomatic primary billiard cirrhosis.** Gastroenterology.1990;98:1567-71.
 23. Wolfgang, Johann, et al. **Presentation and diagnosis in primary biliary cirrhosis.** Clinics in liver disease. 2003; 7 (4).
 24. Marshall M. Kaplan, MD. **Primary Biliary Cirrhosis.** N Eng J Med 2005;353:1261-73.
 25. Gideon M. Hirschfield, BChir, MRCP. **Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cirrhosis.** Clinics in Liver Disease - Volume 12, Issue 2 (May 2008).
 26. Aspasia Soultati, S. Dourakis. **Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases.** Annals of Gastroenterology 2005, 18(3):309-324.
 27. Kim Vaiphei, Alka Bhatia, Saroj Kant Sinha. **Liver pathology in collagen vascular disorders highlighting the vascular changes within portal tracts.** Indian J Pathol Microbiol 2011 Apr 13;54:25-31.

28. Martin I Prince, David E J Jones. **Primary biliary cirrhosis: new perspectives in diagnosis and treatment.** *Postgrad Med J* 2000 76: 199-206.
29. F.E. Watt, O.F.W. James. **Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study.** *Q J Med* 2004; 97:397-406.
30. Grace H. Elta, Robert A. Sepersky, et al. **Increased Incidence of Hypothyroidism in Primary Biliary Cirrhosis.** *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 28, No. 11; November 1983.
31. Clinical guideline, part 1. **Screening for thyroid disease.** American College of Physicians. *Ann Intern Med.* Jul 15 1998; 129(2):141-3.

XIII. ANEXOS

CLAVE	SEXO	EDAD	ENFNO A1	ENF A1	SJOGREN	TRODES	CREST	ESCLERC	RAYNA	AR	OTRA HF A1	ANTEC TIPO	AÑOS D DX	Globu lina	BX	IGA	GG	KM	AAM	ANA'S	PATRO	AML LA	RO LA	ACS AT	DEF	

A
N
E
X
O

1

SEXO MUJER: 1 HOMBRE: 2	EDAD: AÑOS	ENF. AI SI: 1 NO: 2	BX= BIOPSIA SI: 1 NO: 2	DIAGNOSTICO: AÑOS	ANTICUERPOS SI: 1 NO:2	DEF= DEFUNCION SI:1 NO: 2	OTRAS ENF SI: 1 NO:2
-------------------------------	------------	---------------------------	-------------------------------	----------------------	------------------------------	---------------------------------	----------------------------