



## **"Asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas y hepatopatías autoinmunes. Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Hospital Maciel, 2020".**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA - URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL MACIEL - CLÍNICA MÉDICA 3

### **Investigadores responsables:**

Profesora Adjunta Dra. Sandra Consani

Asistente Dra. Lucía De León

**Equipo Investigador:** Estudiantes de medicina Br. Marcelo Acosta ; Br. Mauricio

Conde ; Br. Florencia Copello ; Br. Fiorella Lagomarsino

; Br. Agustina Pérez

Ciclo de Metodología Científica II - Grupo 30

Año 2020

## Índice

Resumen	3
Introducción	4
Objetivos de la investigación	11
Metodología	11
Resultados	12
Discusión	16
Conclusiones	19
Perspectivas	19
Referencias bibliográficas	20
Anexos	23

## Resumen

**Introducción:** Es conocida la asociación entre enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) y órgano específicas. El objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar la frecuencia de asociación de las hepatopatías autoinmunes en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, de cohorte histórica, analítico, retrospectivo, de 220 casos de la consulta externa en policlínica de EAS del Hospital Maciel. Se utilizaron datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, considerando como principales variables: el diagnóstico de EAS y su tipo, la alteración del hepatograma, la serología específica de las diferentes hepatopatías autoinmunes y las EAS, diagnóstico de enfermedad autoinmune órgano-específica (EAOE), las diferentes noxas hepáticas.

**Resultados:** Existe asociación significativa entre artritis reumatoide (AR)- colangitis biliar primaria (CBP) (valor-p=0,039) y esclerosis sistémica (ES) - CBP (valor-p=0,008). Con las EAS restantes no hubo asociación estadísticamente significativa. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre CBP y patología tiroidea (valor-p=0,042). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones del hepatograma y las diferentes noxas hepáticas (valor-p= 0,653).

**Conclusiones:** Se evidenció asociación significativa de CBP con AR y ES, y con patología tiroidea autoinmune, en consonancia con lo descrito en la literatura internacional.

**Palabras Clave:** enfermedad autoinmune sistémica, hepatopatía autoinmune, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria.

## Abstract

**Introduction:** The present research work was carried out with the objective of determining the frequency of association of autoimmune liver diseases in patients with systemic autoimmune diseases.

**Materials and methods:** An observational, historical cohort, analytical, retrospective study of 220 cases was carried out with patients of external consults of the polyclinic of systemic autoimmune diseases at Hospital Maciel as a sample. Data from the electronic medical records of the patients were used, considering as main variables: the diagnosis of systemic autoimmune disease and its type, the alteration of the hepatogram, the specific serology of the different autoimmune liver diseases and systemic autoimmune diseases, the diagnosis of specific organ autoimmune disease and the different hepatic noxas.

**Results:** There is a significant association between rheumatoid arthritis (RA) - primary biliary cholangitis (PBC) (p-value = 0.039) and systemic sclerosis (SS) - PBC (p-value = 0.008). With the remaining EAS there was no statistically significant association. A statistically significant association was observed between PBC and thyroid disease (p-value = 0.042). No statistically significant association was found between hepatogram alterations and the different liver diseases (valor-p= 0,653).

**Conclusions:** Significant association of PBC with RA and SS, and with autoimmune thyroid pathology was evidenced. In line with what is described in the international literature.

**Key Words:** systemic autoimmune disease, autoimmune liver disease, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis.

## **Introducción**

Las Hepatopatías Autoinmunes abarcan un conjunto de tres entidades: La Hepatitis Autoinmune (HAI), Colangitis Biliar Primaria (CBP) y la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). Asimismo, es posible la asociación entre ellas constituyendo un síndrome de solapamiento. Son enfermedades crónicas de etiología desconocida, de patogenia autoinmune, de compromiso órgano específico, con la presencia de anticuerpos antitissulares no específicos de órgano.

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica con destrucción del parénquima hepático caracterizada por una pérdida de tolerancia a los hepatocitos. El diagnóstico se basa en cambios histológicos hepáticos compatibles, sobre todo hepatitis periportal, manifestaciones clínicas y bioquímicas características, autoanticuerpos circulantes y niveles séricos aumentados de gammaglobulinas <sup>(1)</sup>.

La CBP, inicialmente llamada cirrosis biliar primaria, es una colestasis crónica, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de los ductos biliares interlobulares, originando colestasis, fibrosis, cirrosis y enfermedad hepática terminal en pacientes no tratados <sup>(2)</sup>.

La CEP es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por una inflamación con fibrosis y obliteración de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Los criterios diagnósticos incluyen niveles de fosfatasa alcalina (FA) aumentados que persisten por más de 6 meses, estenosis en la vía biliar documentado por colangio-resonancia nuclear magnética (CRNM) o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) y exclusión de causas de colangitis esclerosante secundaria <sup>(3)</sup>.

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS), por su parte, son un grupo heterogéneo de enfermedades, afectan diferentes órganos y sistemas. Con frecuencia, su inicio es gradual y progresivo, y en ocasiones, solo el paso del tiempo permite arribar a un diagnóstico concreto, siendo la suma de los hallazgos clínicos característicos y de las alteraciones inmunológicas de laboratorio lo que establece los criterios diagnósticos <sup>(4)</sup>.

### **Compromiso hepático de las EAS**

El compromiso hepático es frecuente y multifactorial en el curso de las EAS. Entre las etiologías posibles del daño hepático, son frecuentes las causas no inmunomediadas por hepatotoxicidad vinculado a fármacos o a la reactivación de enfermedades infecciosas tales como hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y citomegalovirus o a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), y menos probable debido a una manifestación propia de la EAS o el solapamiento con una hepatopatía autoinmune. De este hecho se destaca la importancia de realizar un diagnóstico diferencial de las causas que producen tal afección hepática ya que de esto depende el éxito terapéutico <sup>(5,6)</sup>.

### **Asociación de EAS y Hepatopatías autoinmunes**

Existe una superposición tanto a nivel epidemiológico, genético e inmunológico entre las EAS y las hepatopatías autoinmunes.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad. La afectación hepática normalmente no forma parte del espectro de afecciones más frecuentes por LES, pero se observa alteración del hepatograma hasta en el 60,0% de los pacientes <sup>(7)</sup>. Los fármacos hepatotóxicos, la hepatitis viral y la EHGNA (a menudo inducida por esteroides) son las causas más comúnmente descritas de enzimas hepáticas elevadas en pacientes con LES <sup>(8)</sup>.

Estudios como el de Beisel et al. <sup>(8)</sup>, donde se realizó una descripción de una serie de 6 casos de asociación entre LES y HAI, y una revisión de la bibliografía existente, encontraron casos de esta asociación pero con una frecuencia muy baja. Esto también se observó en el estudio de Chowdhary et al <sup>(7)</sup>, con una asociación de estas dos patologías en solamente 6 casos en un total de 40 pacientes.

Por otra parte, un estudio retrospectivo realizado por Cumali, Efe et al. <sup>(9)</sup>, sobre 147 pacientes que asistieron a las clínicas de reumatología y gastroenterología en Ankara, Turquía, entre 1999

y 2010, reveló que 36 de ellos tenían anomalías en las enzimas hepáticas. Siendo diagnosticados con hepatopatía autoinmune el 4.7% de todos los pacientes con LES, y en el 19.4% de los que tenían enzimas hepáticas elevadas. De los pacientes con anomalías de las enzimas hepáticas, el 72.3% cumplió los criterios para HAI propuestos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG). Sin embargo, solo el 13.8% de estos pacientes tenían resultados de biopsia hepática consistentes con HAI. De todos estos pacientes, la mayoría de las alteraciones enzimáticas se explicaban por EHGNA y por hepatitis viral. También se observaron dos casos de CBP y uno de síndrome HAI/ CBP Overlap.

Por otro lado, no se encontraron estudios recientes relacionados a la asociación de LES y CEP. En base a esto podemos decir que distinguir si el paciente tiene enfermedad hepática primaria con características clínicas y de laboratorio autoinmunes asociadas que se asemejan tanto a LES, como a HAI, o si la elevación de las enzimas hepáticas es una manifestación de LES, es un desafío difícil para el médico tratante, pero de gran necesidad para diagnosticar la enfermedad hepática en estadios precoces y mejorar el pronóstico.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por afectación articular inflamatoria crónica, con compromiso de las articulaciones sinoviales, frecuentemente de pequeñas articulaciones en forma bilateral y simétrica. La inflamación sinovial persistente destruye el cartílago articular, provoca erosiones en las epífisis óseas y en fases avanzadas deforma las articulaciones, generando discapacidad; en algunos casos graves disminuye la esperanza de vida. Las manifestaciones extraarticulares pueden ocurrir en el debut o en la evolución de la enfermedad <sup>(5,10)</sup>.

En paciente con diagnóstico de AR, se ha observado alteración del hepatograma en hasta el 50,0% de los casos. Estas alteraciones comprenden un patrón colestásico, hepatocelular o mixto. Revisiones han demostrado una elevación de la FA entre 18,0-46,0% de los pacientes mientras que la elevación de la gamma-glutamil transferasa (GGT) es de 23,0-77,0% correlacionando ambos valores con la actividad de la enfermedad <sup>(5,6)</sup>.

A nivel histológico, más del 60,0% de los pacientes con AR presentan alteraciones. Estas comprenden: inflamación del tracto portal, focos pequeños de necrosis, esteatosis hepática, dilatación sinusoidal y depósito amiloide. Es raro el hallazgo de cirrosis <sup>(5,6,11)</sup>.

El compromiso a nivel hepático de la AR puede deberse a varios factores dentro de los cuales se destacan la hepatitis por toxicidad medicamentosa, la esteatosis hepática, la CBP, la HAI y la hepatitis viral en un 40,5%, 6,3%, 3,8%, 1,3% y 1,3%, respectivamente. En cuanto a la toxicidad medicamentosa, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las drogas modificadoras de la AR (DMARD), en general, son los que causan más alteraciones en el hepatograma <sup>(5)</sup>.

Según estos porcentajes la enfermedad autoinmune más común en los pacientes con AR es la CBP, seguida de la HAI y finalmente la CEP. La CBP se diagnostica en hasta el 10,0% de los pacientes con AR. La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en pacientes con AR sugiere la presencia CBP o la posibilidad de su posterior desarrollo durante el curso de esta enfermedad. Sin embargo, la especificidad de dicho anticuerpo aún no es tan clara <sup>(6)</sup>.

Según un estudio realizado por Gershwin y col.<sup>(12)</sup>, el 10,0% de los casos de CBP presentaba AR en comparación con el 8,0% de los pacientes controles. Otro estudio realizado por Corpechot y col.<sup>(12)</sup>, mostró la existencia de un 3,0% de AR en pacientes con CBP en comparación con 1,0% en pacientes controles. Ambos estudios muestran una mayor tasa de AR en pacientes con CBP. Esto sugiere que ambas patologías podrían llegar a estar relacionadas <sup>(12)</sup>.

Estudios genéticos han demostrado que pacientes con AR presentan varios genes en común con pacientes con CBP. Estos genes incluyen HLA-DQB1, IRF5, CTLA4, MMEL1 Y STAT 4 y posiblemente el CXCR5. Asimismo, se han identificado diversos agentes infecciosos responsables de la etiopatogenia de ambas entidades. Esto puede atribuirse al mimetismo molecular y a reactividad cruzada entre antígenos bacterianos y antígenos propios del paciente. El germen identificado con mayor frecuencia como potencial desencadenante es E.Coli, patógeno causante de infecciones urinarias frecuentes en estos pacientes <sup>(6,12)</sup>.

Un aspecto a destacar, es el hecho de que la asociación de AR y CBP puede servir como indicador de mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática. Por tal motivo se debe realizar mayor seguimiento a estos pacientes <sup>(6)</sup>. En cuanto a la relación de AR con HAI, se ha observado que el 2,0-4,0% de los pacientes con esta hepatopatía asocia AR <sup>(13)</sup>. El origen del compromiso hepático en estos pacientes puede ser difícil de diferenciar ya que la HAI comparte manifestaciones extrahepáticas con la AR y la AR posee manifestaciones extraarticulares similares a la HAI como lo son la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y la hipergammaglobulinemia. En estos casos hallazgos anatomopatológicos compatibles con HAI son relevantes para diferenciar ambas patologías <sup>(6)</sup>. Con respecto a los factores genéticos involucrados, los polimorfismos del gen STAT4 están presentes en ambas entidades <sup>(13)</sup>.

En el caso de la CEP, esta se debe sospechar en aquellos pacientes con diagnóstico de AR y elevación de la FA y GGT. El 1,0% de los pacientes con CEP, tienen el diagnóstico de AR. La asociación de AR y CEP conlleva a mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática <sup>(6,13)</sup>.

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica que afecta la piel, pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, riñones y sistema músculo esquelético. Se caracteriza por tres elementos: fibrosis tisular, vasculopatías y una respuesta autoinmune asociada con anticuerpos específicos <sup>(14)</sup>.

Se diferencian en los siguientes subtipos: ES Limitada se presenta con un Fenómeno de

Raynaud de años de evolución, esclerodermia distal hasta codos y rodillas o ausente, manifestaciones clínicas dadas por hipertensión arterial pulmonar, telangiectasias y calcinosis, perfil inmunológico 70,0-80,0% anticentrómero positivo, capilaroscopia que muestra dilataciones capilares, y suelen ser pacientes con un pronóstico favorable; en cambio, la ES difusa se presenta con un fenómeno de Raynaud de menos de 1 año de evolución, esclerodermia distal y proximal, afectación visceral temprana con enfermedad pulmonar difusa, gastrointestinal, cardíaca, anticuerpo anti topoisomerasa I presente en un 30,0% y ausencia de anticuerpo anticentrómero positivo, capilaroscopia que muestra pérdida capilar; y suelen ser de pronóstico desfavorable. También se describe una *ES sine scleroderma* se basa en la presencia de Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales y/o alteraciones capilaroscópicas, más anticuerpos ANA positivos y afectación visceral típica de ES (una o varias): Hipomotilidad distal esofágica o intestinal, enfermedad arterial pulmonar o hipertensión arterial pulmonar, afectación cardíaca <sup>(15)</sup>. Aunque hasta en el 90,0% de los pacientes con ES se ha estimado afectación gastrointestinal, enfermedades hepáticas han sido reportadas en casos aislados, y en caso de ser reportadas la más frecuente es la CBP <sup>(14)</sup>. En una revisión de 727 pacientes con escleroderma solo 8 (1,1%) tuvieron compromiso hepático. Este compromiso está típicamente asociado a la CBP. Por este motivo se recomienda que todos los pacientes que tienen ES, particularmente los que tienen la variedad limitada, sean cribados para compromiso hepático autoinmune con AMA, anticentrómero y antimúsculo liso, ya que algunos de estos incluso pueden ser positivos en fase preclínica <sup>(5)</sup>.

La asociación de la CBP con el antiguamente llamado síndrome CREST fue descrita por primera vez por Murray-Lyon en 1970. En una miniserie de 6 pacientes se describió junto con otras características y, por lo tanto, en oportunidades se le llama síndrome PACK (CBP, anticuerpo anticentrómero, síndrome CREST y queratoconjuntivitis seca) o síndrome de Reynolds. En otro estudio, se informó que, en comparación con la CBP, los pacientes con CBP asociado a síndrome CREST tenían una mayor asociación de varices esofágicas en las primeras etapas de la CBP, títulos más altos de anticuerpo anticentrómero, títulos más bajos de AMA y una mayor prevalencia de HLA-DR9 <sup>(16)</sup>.

La HAI asociada con ES se considera rara <sup>(14)</sup>. Los mecanismos patológicos subyacentes al desarrollo de HAI y ES siguen sin estar claros, lo que plantea la cuestión de si la asociación tiene una base causal u ocurre por casualidad. Sin embargo, la activación de una respuesta inmune humoral y celular, vista en ambas enfermedades, puede ser un mecanismo común <sup>(17)</sup>.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de las glándulas exocrinas que afecta predominantemente a las glándulas salivales y lagrimales en ausencia de otras afecciones reumatológicas diagnosticadas. La asociación entre enfermedad

hepática y el SSp fue considerado sorpresivamente común, incluso en comparación con otros trastornos autoinmunes, como la AR <sup>(18)</sup>.

Las causas más comunes de enfermedad hepática en SS son: CBP, HAI, EHGNA y VHC. La anormalidad en las pruebas de función hepática se encuentra entre 10,0-49,0%, pero son usualmente leves y de poca significación clínica. En estas alteraciones predomina el patrón hepatocelular, seguido del colestásico y el mixto <sup>(5)</sup>.

Diversos estudios realizados investigaron la asociación de hepatopatías autoinmunes con el SSp. CBP y SSp comparten numerosos elementos y coexisten de manera significativa en los mismos individuos apoyando así un posible mecanismo común. En algunas series, se observó SS en el 40,0% de los casos de CBP con un 10,5% tratado por síntomas graves de SS, que se diagnosticaron a una edad media de 56 años <sup>(19)</sup>.

En otros estudios la prevalencia informada de SS en pacientes con CBP varió del 21,0% al 81,0% <sup>(20)</sup>.

En un estudio de prevalencia de HAI en un grupo heterogéneo de pacientes con SSp, se obtuvieron los siguientes resultados: la prevalencia de HAI en pacientes con SSp fue de entre 2,0% y 4,0%, y aquellos con función hepática anormales fue entre el 8,7% y el 16,6% <sup>(18)</sup>.

### **Asociación de Hepatopatías Autoinmunes con Enfermedades autoinmunes organoespecíficas (EAOE)**

En diversos estudios se ha visualizado la existencia de asociación entre las enfermedades autoinmunes hepáticas y enfermedades autoinmunes extrahepáticas, particularmente con la patología tiroidea <sup>(21)</sup>.

En el estudio realizado por Qingmin y col. <sup>(21)</sup>, la enfermedad autoinmune órgano-específica extrahepática que más frecuentemente se asocia con las hepatopatías autoinmunes es la disfunción tiroidea (10,0-23,0%). Los pacientes con diagnóstico de HAI tenían más probabilidades de desarrollar disfunción tiroidea (45,8%), seguidos por aquellos con HAI y CBP concomitante (39,5%) y CBP (22,6%).

Floreani y col. <sup>(21)</sup> estudiaron que 150 de 921 pacientes con CBP presentaban enfermedad tiroidea autoinmune (16,3%) y la disfunción tiroidea más frecuente fue la tiroiditis de Hashimoto (10,2%). Por otra parte, el hecho de que coexistan la patología tiroidea con la CBP, no influye en el curso natural de la enfermedad hepática ni en la supervivencia del paciente. Muratori y col. <sup>(22)</sup>, estudiaron a 608 pacientes con enfermedad hepática autoinmune (327 con HAI y 281 con CBP) evaluando con qué frecuencia presentaban enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas. Dicho estudio reveló que de los 327 pacientes con diagnóstico de HAI, 101 (29,9%) presentaban alguna enfermedad autoinmune extrahepática, siendo también la

más frecuente la enfermedad tiroidea autoinmune en un 51,4%. Las demás asociaciones con otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas fueron significativamente menores. Al igual que en pacientes con HAI, la enfermedad tiroidea fue la más frecuentemente asociada en pacientes con CBP (56,3%). De lo anteriormente mencionado, se concluye que la enfermedad tiroidea autoinmune es la que se asocia más frecuentemente a HAI y CBP. Por lo tanto, se recomienda que en aquellos pacientes con patología tiroidea, se evalúe la función hepática y autoanticuerpos, dado el mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas autoinmunes en estos pacientes <sup>(22)</sup>.

En cuanto a la Enfermedad Celíaca (EC), esta ha sido relacionada con un amplio espectro de alteraciones hepáticas. Dentro de las mismas se destacan a la Hepatitis Celíaca (HC) o Hipertransaminasemia Criptogénica; entidad relacionada con la ingesta de gluten, y por otro lado, la asociación con hepatopatías autoinmunes como la CBP, HAI o CEP. Esta asociación es menos común que la HC pero ha sido demostrada. La prevalencia de EC en la CBP es de un 3,0-7,0%, en HAI del 4,0% y en CEP de 2,0-3,0%. Esta asociación no está directamente relacionada con el gluten ya que aquellos pacientes que adhieren a la dieta no presentan mejoría de las alteraciones hepáticas <sup>(23)</sup>.

En el caso de la CBP, un estudio prospectivo llevado a cabo en con una muestra de 250.000 personas en South Wales, Australia, mostró un 6,0% de prevalencia de EC en 67 pacientes con CBP. Por otro lado, en Irlanda se detectó un 7,0% de prevalencia, 2,6% en Canadá y un estudio colaborativo realizado en España e Italia mostró una prevalencia de EC del 4,0% en 173 pacientes con CBP <sup>(24)</sup>.

Con respecto a la CEP, la asociación con EC no está del todo establecida. En un estudio que se realizó teniendo en cuenta 69 pacientes con CEP, se observó que el 55,0% de estos tenía anticuerpos antitransglutaminasa positivos pero de los 26 pacientes biopsiados no se encontraron alteraciones típicas de la EC <sup>(25)</sup>.

En un estudio reciente, se estudiaron 47 pacientes con HAI (39 con HAI1 y 8 con HAI2) y en un 6.6% tuvieron anticuerpo antitransglutaminasa y antiendomiso positivo. Asimismo, la biopsia de intestino delgado mostró cambios histológicos típicos de EC <sup>(26)</sup>.

## **Objetivos de la investigación**

### **Objetivo general**

Determinar la frecuencia de asociación de EAS y hepatopatías autoinmunes en pacientes de la Policlínica de EAS del Hospital Maciel.

### **Objetivos específicos**

- Estudiar la distribución de las hepatopatías autoinmunes en cada enfermedad autoinmune sistémica y su frecuencia.
- Describir los pacientes que tienen otras noxas hepáticas.
- Identificar con qué frecuencia las hepatopatías autoinmunes se asocian a otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas

### **Metodología**

Se realizó un estudio de tipo observacional, de cohorte histórico, analítico, tomando como muestra pacientes mayores de 18 años de la policlínica de EAS del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. La revisión de historias clínicas se llevó a cabo en el periodo enmarcado desde el 07/2020 al 09/2020.

Se incluyeron todos los pacientes que asisten a la policlínica de EAS del Hospital Maciel que contaban con registro virtual de su historia clínica en el último año. Fueron excluidos aquellos con ausencia de datos del hepatograma y con diagnóstico de EAS que no cumplen los criterios clasificatorios de EAS definidas y entre ellas, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) y enfermedad pulmonar intersticial asociada a hallazgos autoinmunes (IPAF). El tipo de muestreo utilizado es no probabilístico. Se seleccionó la muestra por conveniencia, incluyendo los casos disponibles que cumplen las condiciones planteadas en los criterios de inclusión de la presente investigación. La recolección de datos se basó en la revisión de historias clínicas electrónicas de los pacientes que fueron registrados en el último año en la base de datos de la policlínica. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de ética del Hospital Maciel. Se rige por las normas de la Declaración de Helsinki de los principios éticos para la investigación médica en seres humanos.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas que se tomaron en cuenta fueron: edad y título ANA. En lo que respecta a las variables cualitativas dicotómicas, se incluyeron: sexo, alteraciones del hepatograma, síndrome pigmentario, hepatalgia, insuficiencia hepatocítica, hipertensión portal, prurito, serología de las EAS, fenotipo serológico de las hepatopatías autoinmunes, PEF, diagnóstico de CBP, diagnóstico de HAI, diagnóstico de CEP, serologías virales, fármacos hepatotóxicos. Las variables patrón ANA, diagnóstico de EA órgano específica y de EAS son cualitativas nominales.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absoluta y frecuencia relativa porcentual, en el caso de variables ordinales se utilizó también la mediana. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desvío estándar. Para valorar la asociación se utilizó el test de Chi cuadrado. En los casos que las observaciones esperadas fueron menores a 5 se optó por el test de Fisher. Para el procesamiento de los datos se utilizaron los software Microsoft Excel e IBM SPSS versión 22.0.

### **Resultados:**

Se estudió un total de 220 casos. La media para la edad de la población en estudio fue de  $54,7 \pm 14,3$ . Se encontró un claro predominio del sexo femenino (90,0%) mientras que el 10,0% restante corresponde a sexo masculino. En cuanto al diagnóstico de las diferentes EAS visualizados en el estudio, un 21,4% correspondió a AR, un 15,9% a LES, un 9,1% a ES, un 7,7% a SS, un 6,4% a SAF, un 4,5% a vasculitis, un 0,5% a EMTC, y por último un 3,2% correspondiente a otras EAS. No se encontraron casos de MII. Se registró un 31,4% de solapamientos, siendo las combinaciones más frecuentes la asociación LES y SAF con 26,1%, LES y AR con 15,9%, AR con SS 14,5% y otros 43,5%. (Tabla 1).

Del total de los casos analizados un 25,5% asociaron enfermedad autoinmune órgano específica, 85,7% corresponden a patología tiroidea, un 8,9% a enfermedad celíaca y un 7,1% a otras EAOE. (Tabla 1).

En cuanto a los datos del hepatograma 9,1% tuvieron alteración, 5,5% de etiología no autoinmune y 3,6% de etiología autoinmune. En cuanto a los patrones se registraron: patrón colestásico en un 60,0%, patrón de hepatitis en un 40,0% y ningún patrón de colestato-hepatitis ni clínica compatible con insuficiencia hepatocítica e hipertensión portal. (Tabla 1).

De los casos que presentan alteración del hepatograma sin diagnóstico de hepatopatía autoinmune (12), solamente un caso presentó infección por VHC. No se registraron casos de VHB y VIH. En cuanto a los fármacos hepatotóxicos, el 41,6% recibió metotrexate, el 33,0%

azatioprina, el 25,0% leflunomida, el 16,7% atorvastatina, no registrándose casos de consumo alcohol, paracetamol ni AINES en este grupo. (Tabla 1).

En cuanto al perfil serológico de las EAS, de aquellos casos con anticuerpos positivos, se calculó la frecuencia relativa sin tener en cuenta los casos con ausencia de datos.

62,0% de los casos presentó anticuerpos ANA positivos. Los títulos ANA tienen una mediana de 160. En lo que respecta al patrón ANA se observó que el más frecuente es el nuclear homogéneo (29,8%), seguido por puntillado fino (16,0%) y luego centromérico (13,8%). El 18,1% de los casos presentó factor reumatoideo positivo, 16,5% anticuerpo anti Ro positivo, 14,8% anticuerpo anti DNA positivo, 7,7% anticuerpo anti La positivo, 4,6% anti centrómero positivo, 3,9% anticuerpo anti RNP positivo, 3,7% anticuerpo anti péptido citrulinado positivo, 3,5% inhibidor lúpico positivo, 2,9% anti beta2 glicoproteína positivo, 1,4% anticardiolipina positivo, 0,6% anticuerpo anti Smith positivo y 0,6% anticuerpo anti Scl70 positivo. No se encontraron casos con anticuerpo anti Jo positivo.

Cumplieron criterios para CBP el 3,2% de los casos, el 0,5% para HA1 y HA2 y 0,5% para CEP. Uno de los casos presenta concomitantemente diagnóstico de CBP y HAI.

Del total de los casos con diagnóstico de hepatopatía autoinmune que contaban con datos de serología específica para estas entidades 3,2%, un 57,1% presentó anticuerpo ASMA positivo y 42,9% presentó anticuerpo AMA positivo. No se encontraron casos con anticuerpo citosólico hepático, antígeno soluble hepático y pancreático y ANCA positivos.

En relación a la serología viral, 1,1% de los casos presentaron VHB positivo, 0,6% VHC positivo, y ningún caso presentó serología positiva para VIH.

Los datos recabados del PEF revelaron que 7,9% de los casos presentan elevación de IgG, 2,3% de los casos elevación de IgA y 1,2% elevación de IgM.

En cuanto a los fármacos recibidos el 63,6% estaba bajo tratamiento con hidroxiquina, 54,6% corticoides, 38,1% metotrexate, 23,7% azatioprina, 17,7% biológicos, 12,3% micofenolato, 9,6% AINES, 9,5% ciclofosfamida, 9,1% sulfasalazina, 9,0% paracetamol, 8,6% leflunomida y 6,5% atorvastatina. No se registraron casos de consumo de alcohol ni ciclosporina. (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características de la muestra</b>		
Casos totales	220	
Sexo M/F	10%/90%	
Media de la edad (años)	54,7±1	
<b>EAS</b>	<b>Frecuencia absoluta (%)</b>	
AR	47 (21,4%)	
LES	35(15,9%)	
ES	20 (9,1%)	
SS	17 (7,7%)	
SAF	14 (6,4%)	
Vasculitis	10 (4,5%)	
EMTC	1(0,5%)	
Otros	7 (3,2%)	
<b>Solapamientos</b>	<b>69 (31,4%)</b>	
LES/SAF	18 (26,1%)	
LES/AR	11 (15,9%)	
AR/SS	10 (14,5%)	
Otros	30 (43,5%)	
<b>EAOE</b>	<b>56 (25,5%)</b>	
Patología tiroidea	48 (85,7%)	
Enfermedad celíaca	5 (8,9%)	
Otras	4 (7,1%)	
<b>Hallazgos del hepatograma (n=220)</b>		
Alteraciones del hepatograma	20 (9,1%)	
<b>Hepatopatías Autoinmunes</b>	<b>8 (3,6%)</b>	
CBP	7 (3,2%)	
HA1 - HA2	1 (0,5%)	
CEP	1 (0,5%)	
<b>Hepatopatías no autoinmunes</b>	<b>12 (5,5%)</b>	
Noxas y fármacos hepatotóxicos	VHC	1 (8,3%)
	Metotrexate	5 (41,6%)
	Azatioprina	4 (33,0%)
	Leflunomida	3 (25,0%)

	Atorvastatina	2 (16,7%)
Patrones del hepatograma	Colestasis	12 (60,0%)
	Hepatitis	8 (40,0%)
	Colestato - Hepatitis	0 (0,0%)
<b>Tratamiento</b>		
	Hidroxicloroquina	138 (63,6%)
	Corticoides	119 (54,6%)
	Metotrexate	83 (38,1%)
	Azatioprina	52 (23,7%)
	Biológicos	39 (17,7%)
	Micofenolato	27 (12,3%)
	AINEs	16 (9,6%)
	Ciclofosfamida	21 (9,5%)
	Sulfasalazina	20 (9,1%)
	Paracetamol	15 (9,0%)
	Leflunomida	19 (8,6%)
	Atorvastatina	11 (6,5%)

En cuanto al análisis de la asociación entre EAS (AR, ES, LES, SS) y hepatopatías autoinmunes (CBP, HAI, CEP), existe asociación significativa entre AR-CBP (valor-p=0,039) y ES-CBP (valor-p=0,008). En los casos restantes, la asociación no fue estadísticamente significativa (valor  $p > 0,05$ ). (Tabla 2).

En lo que respecta a la asociación de patología tiroidea con hepatopatías autoinmunes, se observó una asociación significativa para el caso de CBP-patología tiroidea (valor  $p=0,042$ ). Sin embargo, no se demostró asociación con CEP y HAI (valor  $p=0,782$  y valor  $p=0,218$  respectivamente). (Tabla 3).

Se buscó asociación de hepatopatías autoinmunes con las serologías de EAS, siendo el anticuerpo anticentrómero para la CBP, estadísticamente significativo (valor-p=0,000). No se encontró asociación con ninguna de las demás serologías.

En cuanto al estudio de asociación entre las alteraciones del hepatograma y las diferentes noxas hepáticas, se comparó el grupo de noxas inmunes y no inmunes, no encontrándose asociación estadísticamente significativa (valor-p=0,653).

<b>Tabla 2. Asociación de EAS con Hepatopatías Autoinmunes</b>			
<b>Asociación con EAS</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa porcentual</b>	<b>Valor-p</b>
AR con CBP	5	6,9%	<b>0,039</b>
AR con CEP	1	1,4%	0,327
AR con HAI	0	0,0%	0,673
ES con CBP	4	12,9%	<b>0,008</b>
ES con CEP	0	0,0%	0,859
ES con HAI	1	3,2%	0,141
LES con CBP	0	0,0%	0,051
LES con CEP	1	1,3%	0,341
LES con HAI	0	0,0%	0,659
SS con CBP	0	0,0%	0,205
SS con CEP	0	0,0%	0,800
SS con HAI	0	0,0%	0,800

<b>Tabla 3. Asociación de EAOE con Hepatopatías Autoinmunes</b>			
<b>Asociación con EAOE</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa porcentual</b>	<b>Valor-p</b>
CBP con PT	4	57%	<b>0,042</b>
CEP con PT	0	0%	0,782
HAI con PT	1	100%	0,218

## **Discusión**

### **1. Asociación de EAS con hepatopatías autoinmunes**

#### **CBP**

En el estudio realizado se encontró asociación significativa entre las entidades AR y CBP, lo cual coincide con la bibliografía internacional que registra, según un estudio realizado por Gershwin y col.<sup>(12)</sup>, que el 10,0% de los casos de CBP presentaba AR en comparación con el 8,0% de los pacientes controles. Otro estudio realizado por Corpechot y col.<sup>(12)</sup>, mostró la existencia de un 3,0% de AR en pacientes con CBP en comparación con 1,0% en pacientes

controles. Ambos estudios muestran una mayor tasa de AR en pacientes con CBP. Esto sugiere que ambas patologías podrían llegar a estar relacionadas.

También se halló asociación significativa entre ES y CBP en este estudio, esto es concordante con una revisión de 727 pacientes con esclerodermia, donde 8 (1,1%) tuvieron compromiso hepático. Este compromiso está típicamente asociado a la CBP. Por este motivo se recomienda que todos los pacientes que tienen ES, particularmente los que tienen la variedad limitada, sean cribados para compromiso hepático autoinmune con AMA, anticentrómero y antimúsculo liso, ya que algunos de estos incluso pueden ser positivos en fase preclínica <sup>(5)</sup>.

Asimismo, en este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del anticuerpo anticentrómero y la CBP (valor-p=0,000), coincidiendo este hallazgo con lo mencionado en la literatura internacional <sup>(16)</sup>.

Por otro lado, a diferencia de lo hallado en la literatura internacional, no se encontró asociación significativa con SS, probablemente vinculado al tamaño muestral. En el estudio de Karp. JK. et al. <sup>(18)</sup> la asociación entre enfermedad hepática y el SSp fue considerada sorpresivamente común, incluso en comparación con otras enfermedades autoinmunes, como la AR. Sun Y. et al. <sup>(19)</sup> mostraron que CBP y SSp comparten numerosos elementos y coexisten de manera significativa en los mismos individuos apoyando así un posible mecanismo común. En algunas series, se observó SS en el 40,0% de los casos de CBP con un 10,5% tratado por síntomas graves de SS, diagnosticados a una edad media de 56 años. En otros estudios la prevalencia informada de SS en pacientes con CBP varió del 21,0% al 81,0% <sup>(20)</sup>.

Asimismo, no hubo asociación significativa de CBP con LES, coincidiendo con las series internacionales <sup>(7,8,9)</sup>.

## **HAI**

En lo que respecta a la HAI asociada a EAS, en los casos estudiados no se observó asociación significativa. Sin embargo, en lo que respecta a la asociación de HAI con LES, estudios encontraron casos de esta asociación pero con una frecuencia muy baja <sup>(7,8,9)</sup>. Por último, estudios de prevalencia registraron casos de HAI en pacientes con SS entre 2,0-4,0% <sup>(18)</sup>.

## **CEP**

Concordando con la baja frecuencia registrada en otras series, no se evidencia asociación entre EAS y CEP, además del reducido número de casos del presente estudio. Estudios muestran que el 1,0% de los pacientes con CEP tienen diagnóstico de AR <sup>(6,13)</sup>. Por otro lado, no se encontraron estudios recientes relacionados a la asociación de LES y ES con CEP.

## **2. Compromiso hepático de las EAS**

En cuanto al estudio de asociación entre las alteraciones del hepatograma y las diferentes noxas hepáticas inmunes versus no inmunes, no existe significancia estadística (valor-p=0,653). Este hallazgo no concuerda con la bibliografía internacional en la que se describe que las noxas de etiología no inmune son las principales causantes de las alteraciones hepáticas en pacientes con EAS <sup>(5,8)</sup>.

El resultado obtenido puede deberse al sesgo de información que caracteriza a los estudios retrospectivos, así como también al número reducido de casos estudiados.

## **3. Asociación de Hepatopatías Autoinmunes con Enfermedades autoinmunes organoespecíficas (EAOE).**

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la patología tiroidea y la CBP. (Tabla 3.) En los casos analizados con diagnóstico de CBP, la patología tiroidea está presente en un 57,1%. Esto coincide con hallazgos de estudios internacionales como el de Muratori y col. <sup>(22)</sup>, en el cual se detectó una asociación entre CBP y la patología tiroidea en un 56,3%. Asimismo, se reconoce la asociación entre la HAI con la patología tiroidea <sup>(22)</sup>. Sin embargo, en esta investigación, tal relación no fue estadísticamente significativa ya que solamente se contaba con un paciente con diagnóstico de HAI (Tabla 3.) En cuanto a la enfermedad celíaca, si bien se ha descrito la asociación de esta enfermedad con la CBP y la HAI <sup>(23)</sup>, no se pudo establecer tal relación en esta investigación. Esto puede deberse al tamaño de la muestra estudiada.

Esta investigación tiene limitaciones. En primer lugar el n del tamaño muestral sabiendo que el porcentaje de asociación entre éstas y las hepatopatías es escaso. En segundo lugar, en los estudios retrospectivos la calidad de la medición y registro de los datos conlleva a que existan sesgos de información implícitos. Sin embargo podemos señalar como fortalezas, que el tamaño muestral no es despreciable para la población Uruguaya y que no existen estudios similares realizados en nuestro país.

## **Conclusiones**

Se evidenció asociación significativa entre AR-CBP y ES-CBP. Dentro de las EAOE, la patología tiroidea es la que más se asocia a CBP. Ambos resultados coinciden con lo revisado en la literatura.

Las noxas no inmunes predominaron en frecuencia sobre las inmunes en cuanto a las alteraciones del hepatograma, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa.

## **Perspectivas**

A partir de este estudio se podría diseñar un estudio prospectivo, con mayor número de casos con el fin de determinar qué noxa no inmune es más frecuente en esta población. De esta forma se podría prevenir daño hepático crónico no inmunomediado.

## Referencias bibliográficas

1. Paréz A, Rodés J. Hepatopatías autoinmunes y colestasis. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 18º Editio. Spain: Elsevier; 2016. p. 324–9.
2. Martín Scapa MA, Cano A. Cirrosis biliar primaria. Rev Esp Enfermedades Dig. 2007;99(6):358.
3. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Gastroenterol Hepatol. 2011;34(1):41–52.
4. Vilardell M, Selva A. Enfermedades Sistemicas. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 17º Editio. Spain; 2012. p. 1016.
5. Betancur JF, Jiménez DF, Bonilla-Abadía F, Tobón GJ. Liver compromise of the systemic autoimmune diseases. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2015;22(1):47–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.01.001>
6. Radovanović-Dinić B, Tešić-Rajković S, Zivkovic V, Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. 2018 [cited 2020 May 31];38:715–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5>
7. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: Case review of 40 patients. J Rheumatol. 2008 Nov 1;35(11):2159–64.
8. Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse AW. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. World J Gastroenterol. 2014;20(35):12662–7.
9. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altiparmak E, et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 147 cases. Scand J Gastroenterol. 2011;46(6):732–7.
10. Tena Marsá X, Antón López J, Olivé Marqués A. Enfermedades difusas del tejido conectivo. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 17º Editio. Spain: Elsevier; 2012. p. 934–41.
11. Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic Diseases and the Liver. Clin Liver Dis [Internet]. 2019;23(2):247–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.007>
12. Smyk DS, Bogdanos DP, Mytilinaïou MG, Burroughs AK, Rigopoulou EI. Rheumatoid Arthritis and Primary Biliary Cirrhosis : Cause , Consequence , or Coincidence ? 2012;2012(1):1–7.

13. Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. Vol. 44, Rheumatic Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 89–111.
14. Toyoda M, Yokomori H, Kaneko F, Yoshida H, Hoshi K, Takeuchi H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2009;48(23):2019–23.
15. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573–6.
16. Kiyani A, Ursu S. Coexistent Primary Biliary Cholangitis with CREST Syndrome (Reynolds Syndrome). *Am J Med [Internet]*. 2017;130(11):e501–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.019>
17. Coelho E, Matos AR, Caridade S. Autoimmune Hepatitis and Systemic Sclerosis: a Rare Association. *Eur J case reports Intern Med [Internet]*. 2019 Dec 13 [cited 2020 Nov 15];6(12):1-3. Available from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/1352/1873>
18. Karp JK, Akpek EK, Anders RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjögren's syndrome: A series of two-hundred and two patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(6):582–6.
19. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The Coexistence of Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cirrhosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2–3):301–15.
20. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, Zhang W, Gao LX. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: A causal or casual association? *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1299–306.
21. Zeng Q, Zhao L, Wang C, Gao M, Han X, Chen C, et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 2020 Feb 1 [cited 2020 Nov 9];55(2):216–21. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2019.1710766>
22. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2015 ;27(10):1175–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148248/>

23. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
24. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Nov 7]. 7(3):253-61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/egh.13.5>
25. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 7];23(5):776-791. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296194/>
26. Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2020 Nov 7];3:33-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108670/>

## **Anexos**

### **Consentimiento informado**

**Título del proyecto:** "Asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas y hepatopatías autoinmunes. Policlínica de Enfermedades Autoinmunes (Hospital Maciel), 2020."

**Investigadores responsables:** Dra. Sandra Consani; Dra. Lucía De León.

**Equipo investigador:** Br. Marcelo Acosta; Br. Mauricio Conde; Br. Florencia Copello; Br. Fiorella Lagomarsino; Br. Agustina Pérez.

**Lugar físico de la investigación:** Policlínica de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital Maciel.

### **Objetivo del estudio:**

Valorar la asociación entre enfermedades autoinmunes y enfermedades crónicas del hígado, y su frecuencia.

**Metodología:** Para esto se utilizará una muestra de 220 pacientes mayores de 18 años de la policlínica de enfermedades autoinmunes sistémicas del Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. Los datos del estudio serán recabados en el período del 07/2020 al 09/2020. El estudio a realizarse no posee potenciales riesgos ni beneficios para los participantes. La realización del mismo será con fines exclusivamente académicos. Los datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio serán recabados de forma confidencial. En caso de que los resultados del estudio sean publicados, estos no incluirán la identificación de los participantes.

Los participantes se podrán retirar de la investigación en el momento en que lo deseen, sin explicación de la causa. Este hecho no ocasionará ningún perjuicio patrimonial ni moral, ni afectará en ninguna forma la atención médica que le corresponda recibir en un futuro. La participación en este estudio no da derecho a ninguna remuneración, ni compensación de carácter económico.

Se le otorgará a los participantes un plazo de 1 semana posterior a la entrega del consentimiento, para decidir su participación en el estudio, teniendo derecho de consultar con familiares y/o médico de confianza.

En caso de requerir información complementaria antes, durante o después del estudio, contactarse con la Dra. Sandra Consani. Dirección: Maldonado 887, apto. 602. Teléfono: 099613946. Mail: aconsani@hotmail.com

Firma del investigador responsable: \_\_\_\_\_

Firma del equipo interviniente: \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

## **Hoja de información para el paciente**

**Título de la investigación:** "Asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas y hepatopatías autoinmunes. Policlínica de Enfermedades Autoinmunes (Hospital Maciel), 2020."

La investigación se basará en la recolección de datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que asisten a la policlínica de enfermedades autoinmunes del Hospital Maciel. Se excluirán de la investigación a los pacientes con ausencia de datos del estudio funcional y enzimograma hepático y aquellos pacientes con diagnóstico único de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) y enfermedad pulmonar intersticial asociada a hallazgos autoinmunes (EPID / IPAF). El fin de la investigación es exclusivamente académico, buscando la asociación entre enfermedades autoinmunes sistémicas y las hepatopatías autoinmunes. Los datos del estudio serán recabados en el período del 07/2020 al 09/2020. La participación del estudio es totalmente voluntaria, no viéndose afectados por su decisión los servicios asistenciales recibidos. Aun habiendo aceptado el consentimiento, usted podrá abandonar el estudio en el momento que desee. Todos los datos recogidos en este estudio y los conocimientos adquiridos se compartirán con la comunidad científica, bajo la premisa del anonimato. Los pacientes no estarán expuestos a riesgos ni recibirán ningún beneficio por su participación en la investigación, pero probablemente si acceden a hacerlo, ayudarán a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación.

## Operacionalización de variables

**Edad:** variable cuantitativa continua, escala de razón.

**Sexo:** variable cualitativa, nominal. Valores que puede tomar la variable: presencia/ausencia.

Las siguientes variables se definen como cualitativas, categóricas, dicotómicas. Valores que puede tomar la variable: presencia/ausencia. Excepto la variable **patrón ANA:** cualitativa nominal.

**Diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica:** Diagnósticos establecidos según criterios ACR/ EULAR.

**Enfermedad autoinmune sistémica:** grupo heterogéneo de enfermedades, de naturaleza inflamatoria, que comparten la característica de afectar diferentes órganos y sistemas.

**Lupus eritematoso sistémico (LES):** enfermedad autoinmune sistémica compleja que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad.

**Artritis reumatoide (AR):** enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por afectación articular inflamatoria crónica de etiología desconocida. Afecta de forma simétrica y centrípeta a las articulaciones sinoviales, aunque también interesa a otros órganos, por lo que se considera una enfermedad sistémica. La inflamación sinovial persistente destruye el cartílago articular, provoca erosiones en las epífisis óseas y en fases avanzadas deforma las articulaciones y causa impotencia funcional; en algunos casos graves disminuye la esperanza de vida.

**Esclerosis sistémica (ES):** enfermedad sistémica que se caracteriza por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis hística, y por alteraciones estructurales del lecho vascular. Afecta fundamentalmente a la piel y ciertos órganos internos, como el tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón.

**Síndrome de Sjögren (SS):** enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente al sistema glandular exocrino.

**Diagnóstico de enfermedad autoinmune órgano específica:** Definimos enfermedad autoinmune órgano específica como aquella en la cual se generan autoanticuerpos contra las células de un órgano específico, como es el caso de la Diabetes Mellitus tipo 1, la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Graves - Basedow, enfermedad celíaca, entre otras.

### **Valores normales del hepatograma según laboratorio del Hospital Maciel:**

Bilirrubina total (BT): 0,20 - 1,10 mg/dl.

Bilirrubina directa o conjugada (BD): 0,00 - 0,20 mg/dl.

Bilirrubina indirecta o no conjugada (BI): 0,00 - 0,70 mg/dl.

Fosfatasa alcalina (FA): 30 - 120 U/L.

Alanino aminotransferasa (GPT/ALT): 3 - 39 U/L.

Aspartato aminotransferasa (GOT/AST): 3 - 36 U/L.

Gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 7 - 32 U/L.

Albúmina (Alb): 3,60 - 4,90 g/dl.

### **Alteraciones del hepatograma - colestasis:**

Definimos colestasis ante la presencia de BT por encima de su valor normal con predominio del aumento de la BD (mayor al 50% de la BT), pudiendo acompañarse o no de un aumento de la FA y GGT.

### **Alteraciones del hepatograma - hepatitis:**

Definimos hepatitis cuando en el hepatograma se evidencian aumentos de las enzimas hepáticas (ALT y AST) por encima de sus valores normales.

**Alteraciones del hepatograma - colestato-hepatitis:** Definimos colestato - hepatitis cuando existe asociación de los dos patrones anteriormente comentados, es decir, BT aumentada a predominio de BD, acompañada o no de aumento de FA y GGT. Con aumento de enzimas hepáticas; ALT y AST.

**Síndrome pigmentario:** Está dado por alteraciones en el pigmento biliar, produce los signos de ictericia, coluria e hipocolia o acolia, (ictericia: color amarillo de piel y mucosas; coluria : color oscuro amarronado de la orina; acolia: materias fecales blancuzcas).

### **Prurito.**

**Hepatalgia:** Dolor tipo pesadez localizado en el hígado.

**Insuficiencia hepatocítica:** Presente ante los siguientes síndromes como sd. pigmentario, sd.hemorragíparo (petequias, equimosis, hematomas, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, enterorragia, melenas, hematuria), sd. de hiperestrogenismo (disminución del vello corporal, impotencia sexual, amenorrea u oligomenorrea, angiomas estelares, palmas y plantas hepáticas, ginecomastia en hombres, atrofia mamaria en mujeres, atrofia testicular y distribución ginoide del vello pubiano en hombres), sd. neuropsíquico (alteración del ritmo sueño-vigilia, cambios de personalidad, deterioro intelectual, desorientación, zoopsias, y como signos flapping, rueda dentada, hiperreflexia, Babinski bilateral y fenómenos apráxicos) más un sd. de repercusión general (anorexia, adinamia, astenia y adelgazamiento).

- **Insuficiencia hepatocítica aguda:** Tiene un curso agudo (menor a 6 meses) y se instala sobre hígado sano. Clínicamente suele presentar un sd. de insuficiencia hepatocítica que excluye al sd. de hiperestrogenismo.

Paraclínica incluye transaminitis con relación AST/ALT menor a 1, aumento de bilirrubina, en caso de patrón obstructivo hay aumento de fosfatasa alcalina y GGT.

- **Insuficiencia hepatocítica crónica:** Sd de insuficiencia hepatocítica con elementos de cronicidad (sd. de hiperestrogenismo y repercusión nutricional), con elementos de hipertensión portal y alteración estructural hepática.

Dentro de la paraclínica presentan un hepatograma con niveles de AST/ALT usualmente elevados en un cociente mayor a 1, fosfatasa alcalina aumentada 2 a 3 veces su valor normal, bilirrubina puede inicialmente ser normal y a medida que progresa la enfermedad va aumentando; hipoalbuminemia; tiempo de protrombina aumentado; ecografía de abdomen con doppler se observan los elementos de hipertensión portal con un flujo lento y hepatófugo.

#### **Hipertensión portal:**

Clínica: Circulación colateral, hemorroides, ascitis, edemas, várices esofágicas y esplenomegalia.

Paraclínica: Ecografía abdominal con doppler con signos específicos de hipertensión portal como vena umbilical dilatada, dilatación de la vena porta mayor a 12mm que no varía con la respiración, obstrucción de la vena porta y/o flujo portal hepatófugo.

#### **Serologías de las EAS:**

**ANA:** Anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos). Además de los ANA autoinmunes, pueden estar en circulación ANA infecciosos y naturales. Sugieren la presencia de un lupus eritematoso sistémico (en el cual se encuentran presentes en más del 90% de los pacientes clínicamente diagnosticados); aunque también pueden aparecer en otras patologías autoinmunes reumatológicas como la enfermedad mixta del tejido conectivo (>90 % de los casos), el síndrome de Sjögren (60 %), la artritis reumatoide, la esclerodermia, la polimiositis y dermatomiositis (30 %); y también en otras condiciones autoinmunes no reumáticas como hepatitis autoinmune, enfermedad de Addison, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple o diabetes mellitus tipo I.

**Título ANA:** El título de referencia para los ANA es  $\geq$  a 1:80 para adultos y 1:20 para niños.

**Patrón ANA:** En la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), los antígenos no definidos son reconocidos por los anticuerpos en el suero del paciente y ofrecen determinados patrones que

son interpretados en relación con su asociación a enfermedades, entre ellos: Homogéneo, Centromérico, Moteado, Citoplasmático, Nucleolar, Puntillado fino, Puntillado grueso. Dentro de las técnicas para determinar los autoanticuerpos se encuentran la Inmunofluorescencia indirecta (IFI), el ensayo inmunoenzimático (ELISA), electroinmunotransferencia y ensayos múltiples.

**Anticuerpo anti RNP:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Resultado de analítica: Positividad o Negatividad en suero.

**Anticuerpo SCL 70:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Esclerodermia. Resultado de analítica: Positividad o Negatividad en suero.

**Anticuerpo anticentrómero:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Esclerodermia. Resultado de analítica: Positividad o Negatividad en suero.

**Anticuerpo anti jo1:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con miopatías inflamatorias como dermatomiositis y polimiositis, se une a proteínas asociadas a ARN como la enzima histidil t-ARN sintetasa. Resultado de analítica: positividad o negatividad en suero.

**Anticuerpo anti cardiolipina:** Anticuerpos presentes en el suero de pacientes con síndrome antifosfolipídico, se unen a un tipo de fosfolípido específico, la cardiolipina. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo anti beta 2 glicoproteína 1:** Anticuerpos presentes en el suero de pacientes con síndrome antifosfolipídico, uniéndose a una glicoproteína específica, la beta 2 glicoproteína 1. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo antimúsculo liso:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Colangitis biliar primaria, Cirrosis criptogénica y Mononucleosis infecciosa. Reaccionan con distintos antígenos del músculo liso (actomiosina, F-actina, miosina). Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo anti microsomal hígado/riñón tipo 1:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Hepatitis autoinmune tipo 2. Reaccionan contra las enzimas Citocromo P450 2D6. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo citosólico hepático:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con Hepatitis autoinmune de tipo 2. Reaccionan contra antígenos citosólicos en el hígado. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo anti-Sm:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con LES. Reaccionan contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo anti-Ro:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con síndrome Sjögren (SS), LES, artritis reumatoide (AR), entre otras. Reaccionan contra proteínas de 52 kD y 60 kD asociadas a ARN. Resultado de la analítica: positividad o negatividad.

**Anticuerpo anti-La:** Anticuerpo presente en el suero de pacientes con síndrome Sjögren (SS) y LES. Reaccionan contra la proteína La de 45kD. Resultado de analítica: positividad o negatividad.

**Antígeno soluble hepático y pancreático.** Antígeno presente en el suero de pacientes con Hepatitis Autoinmune. Resultado de analítica: Positividad o Negatividad en suero.

**Elevación de IgM:** Valores superiores a 320 mg/dL de Inmunoglobulina M en suero. Valores de Referencia: 50-320 mg/dL.

**Elevación de IgG:** Valores superiores a 1700 mg/dL de Inmunoglobulina G en suero. Valores de Referencia 800-1700 mg/dL.

**Elevación de IgA:** Valores superiores a 490 mg/dL de Inmunoglobulina A en suero. Valores de Referencia 100-490 mg/dL.

**Histología compatible con colangitis biliar primaria:** Presencia de informe anatomopatológico compatible con cualquiera de los 4 estadios de Colangitis Biliar Primaria:

- *Estadio I:* Lesión portal. Inflamación y agrandamiento del espacio porta, escasa o nula inflamación periportal. Lesión ductal característica (rotura y necrosis del epitelio ductal de conductos biliares interlobulillares y septales. Linfocitos y células plasmáticas que rodean conductos biliares destruidos.
- *Estadio II:* Lesión periportal: Espacios porta grandes y de forma estrellada con infiltrado inflamatorio que invade la membrana limitante. Se pueden observar granulomas, proliferación y destrucción ductal. Se observa reducción en cantidad de conductos biliares y presencia de ductos neoformados en la zona periportal.
- *Estadio III:* Fibrosis septal. Raramente se observan granulomas y lesión de conductos biliares.
- *Estadio IV:* Cirrosis. Presencia de nódulos de regeneración.

**Histología compatible con Hepatitis Autoinmune:** Presencia de informe anatomopatológico compatible con Hepatitis Autoinmune: Infiltrado portal por monocitos, ocasionalmente eosinófilos y hepatitis de interfase. Presencia de células plasmáticas, rosetas de hepatocitos y células gigantes multinucleadas. Se aprecia necrosis centrolobular, hepatitis lobular y afectación de los ductos biliares de pequeño calibre.

**Colangiorensonancia magnética patológica:** Demostración de estenosis y dilataciones saculares de características alternantes en la vía biliar. Se puede observar lesión estenótica de carácter

único.

**Serología de hepatitis B positiva:** en lo analítico, se realiza diagnóstico de infección aguda por el virus de la hepatitis B cuando el paciente presenta AgsHb positivo (antígeno de superficie del virus de la hepatitis b) y/o IgM (inmunoglobulina M) anti AgcHB (antígeno del core de la hepatitis b) en suero.

**Serología de hepatitis C positiva:** positividad de ARN del virus de la hepatitis C (VHC) en suero.

**VIH positivo:** VIH significa virus de inmunodeficiencia humana. Se realiza diagnóstico de VIH positivo (infección por VIH), utilizando la analítica, a todo paciente que tenga 2 resultados positivos en pruebas de screening, ya sea test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) o test rápidos, o un test confirmatorio de detección de anticuerpo anti VIH (Western blot).

**Consumo de alcohol:** Autoadministración de una sustancia psicoactiva. Consumo de cualquier líquido con cierta cantidad de alcohol etílico, producido ya sea por destilación o mediante mezclas fermentadas.

**Metotrexate:** es un antimetabolito de la familia de los folatos. Antineoplásico e inmunosupresor antagonista del ácido fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular.

**Azatioprina:** profármaco, emparentado con la 6-mercaptopurina. Se utiliza como agente inmunosupresor, en la actualidad preferentemente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Se utiliza como antimetabolito inmunosupresor sólo o, generalmente en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria.

**Micofenolato:** Es un medicamento inmunosupresor. Bloquea la síntesis de los nucleótidos de purina mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Tiene acción selectiva sobre el sistema inmune. Previene la proliferación de células T, linfocitos y la formación de anticuerpos por las células B.

**Leflunomida:** Agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas. Su metabolito activo (A771726) inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana y ejerce una actividad antiproliferativa.

**Paracetamol:** Fármaco analgésico y antipirético. Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura.

**AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos. Grupo variado de fármacos con funciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y

tromboxanos.

**Otros hepatotóxicos:** otras sustancias que actúen como noxas hepáticas. Se determinarán durante la realización del estudio.

**Criterios de hepatitis autoinmune:** es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de etiología desconocida. Se caracteriza por una pérdida de tolerancia a los hepatocitos, determinando la destrucción del parénquima hepático. El diagnóstico es de exclusión, y se basa en cambios histológicos hepáticos compatibles, sobre todo hepatitis periportal, manifestaciones clínicas y bioquímicas características, autoanticuerpos circulantes y niveles séricos aumentados de gammaglobulinas.

Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) se ha desarrollado un sistema de puntuación simplificado (Hennes et al, 2008) que utiliza un número limitado de variables, más fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual. El sistema simplificado de puntuación incluye anticuerpos, inmunoglobulina G, histología y exclusión de hepatitis viral. El sistema de puntuación simplificado posee dos puntos de corte:  $\geq 6$  y  $\geq 7$ . Si la puntuación es de 6, el diagnóstico se considera probable, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 97%. En los pacientes con una puntuación de 7 puntos, se considera el diagnóstico como definitivo, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 99%.

Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI (Hennes et al. 2008):

Variable	Valor	Puntaje
ANA o ASMA	$\leq 1:40$	1
ANA o ASMA	$\leq 1:80$	2
Anti-LKM	$\leq 1:40$	2
Anti-SLA	Positivo	2
IgG	> al límite superior normal	1
	>1,1 límite superior normal	2

Histología	Compatible con HAI	1
	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis viral	si	2

ANA: Anticuerpo antinuclear

ASMA: Anticuerpo anti músculo liso

Anti-LKM: Anticuerpo microsomal hepatorenal

Anti-SLA: Anti antígeno soluble hepático

IgG: Inmunoglobulina G

**Hepatitis autoinmune tipo 1:** la HAI tipo 1 es la HAI clásica, que representa la forma más frecuente de la enfermedad. La HAI tipo 1 se caracteriza por la identificación serológica de anticuerpos antinucleares (ANA), anti músculo liso (AML) y antiactina.

**Hepatitis autoinmune tipo 2:** la HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti LKM y anti-LC-1 (anticuerpo anti citosólico hepático)

**Hepatitis autoinmune tipo 3:** presencia de anticuerpos anti SLA (anti antígeno soluble hepático).

**Criterios diagnósticos de Colangitis biliar primaria:**

La colangitis biliar primaria (CBP), inicialmente llamada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad hepática crónica, caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de los ductos biliares interlobulares, originando colestasis, fibrosis, cirrosis y enfermedad hepática terminal en pacientes no tratados.

El diagnóstico de CBP se debe sospechar en pacientes con cuadros clínicos y/o bioquímicos de colestasis crónica de causa no identificada. El diagnóstico se establece con dos de los siguientes tres criterios: AMA (anticuerpos antimitocondriales) con títulos > 1:40, fosfatasa alcalina >1,5 veces del LSN por más de 24 semanas o histología hepática característica (colangitis destructiva no supurativa y destrucción de los conductos biliares interlobulares). La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, excepto cuando los AMA son negativos.

**Criterios diagnóstico de Colangitis esclerosante:** la colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por una inflamación con fibrosis y obliteración de

las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. El proceso de colestasis crónica finalmente conduce a una cirrosis biliar.

Criterios diagnósticos incluyen niveles de fosfatasa alcalina aumentados que persisten por más de 6 meses, datos de estenosis en la vía biliar documentado por MRCP o CPRE y exclusión de causas de colangitis esclerosante secundaria (CES).

**Factor reumatoideo (FR):** autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Los títulos se encuentran elevados en ciertas enfermedades reumáticas y en algunas infecciones crónicas. Valores de referencia: 0 – 20 UI/ml.

**Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti CCP):** los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmune que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP).

**Formulario de recolección de datos Trabajo de Investigación: "Asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas y hepatopatías autoinmunes. Policlínica de Enfermedades Autoinmunes (Hospital Maciel), 2020"**

**Nº de caso:**

**Edad:**

**Sexo:** Femenino /Masculino

**Diagnóstico de Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS):**

**Diagnóstico de Enfermedad Autoinmune Organoespecífica (EAOE):**

**Alteración del hepatograma:**

- Colestasis: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Hepatitis :*Presente / Ausente / Sin dato*
- Colestato-Hepatitis: *Presente / Ausente / Sin dato*

**Clínica:**

- Síndrome pigmentario: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Hepatalgia: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Insuficiencia hepatocítica: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Hipertensión portal: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Prurito: *Presente / Ausente / Sin dato*

**Serologías de EAS**

- ANA: *Presente / Ausente / Sin dato*
  - o Título:
  - o Patrón:
- Anti DNA: *Presente / Ausente / Sin dato*

- Anti Smith: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Anti Ro: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anti La: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anti RNP: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Anti Scl70: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Anti-centrómero: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anti Jo1: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anticardiolipina: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anti Beta2 glicoproteína: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Inhibidor lúpico: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Factor reumatoideo: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Anti péptido citrulinado: *Presente / Ausente / Sin dato*

**Fenotipo serológico de hepatopatía autoinmune**

- ASMA: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- Anti citosólico hepático: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Ag soluble hepático y pancreático (SLA/LP): *Presente / Ausente / Sin dato*
- ANCA: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- AMA: *Presente / Ausente / Sin dato*

**PEF:** Elevación de

- IgM: *Presente / Ausente / Sin dato*
- IgG: *Presente / Ausente / Sin dato*
- IgA: *Presente / Ausente / Sin dato*

## **Histopatología**

- Compatible con HAI1 y HAI2: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Compatible con CBP: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Colangioparesis compatible con CEP: *Presente/ Ausente / Sin dato*

## **Serologías virales**

- VHB: *Presente/ Ausente / Sin dato*
- VHC: *Presente / Ausente / Sin dato*
- VIH: *Presente / Ausente / Sin dato*

## **Cumple criterios de:**

- HAI1 y HAI 2: *Presente / Ausente / Sin dato*
- CBP: *Presente / Ausente / Sin dato*
- CEP: *Presente / Ausente / Sin dato*

## **Tratamiento/Hepatotóxicos**

- Hidroxicloroquina: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Metotrexate: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Azatioprina: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Leflunomida: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Sulfazalazina: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Ciclosporina: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Ciclofosfamida: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Micofenolato: *Presente / Ausente / Sin dato*
- Corticoides: *Presente / Ausente / Sin dato*

- *Biológicos: Presente / Ausente / Sin dato*
- *Alcohol: Presente/ Ausente / Sin dato*
- *Paracetamol: Presente / Ausente / Sin dato*
- *AINEs: Presente / Ausente / Sin dato*
- *Atorvastatina: Presente / Ausente / Sin dato*

**Comité de Ética de la Investigación del Hospital Maciel  
C.E.I.H.M  
Informe del Evaluación de protocolos de Investigación**

<b>Título de la Investigación</b>	<b>“Asociación de enfermedades autoinmunes sistemáticas y hepatopatías autoinmunes, en pacientes de la Policlínica de Enfermedades Autoinmunes (Hospital Maciel – 2020) ”</b>
<b>Protocolo de la Investigación</b>	<b>Nº25</b>
<b>Nombre y Título del solicitante</b>	<b>Investigadores responsables:</b> Prof. Adj. Dra. Sandra Consani - Asist. Dra. Lucía De León <b>Equipo Investigador :</b> Estudiantes de medicina Br. Marcelo Acosta; Br. Mauricio Conde; Br. Florencia Copello; Br. Fiorella Lagomarsino; Br. Agustina Pérez.
<b>Nombre de la Institución y sede de la Investigación</b>	Hospital Maciel
<b>Lugar y Fecha de la decisión</b>	16/07/2020

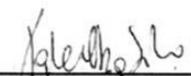
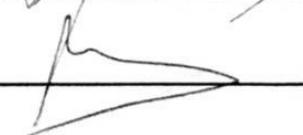
**Declaración de la decisión tomada**

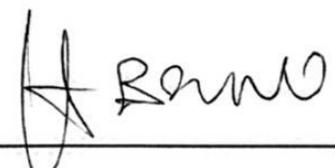
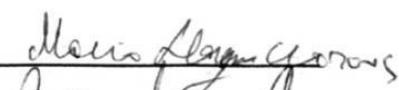
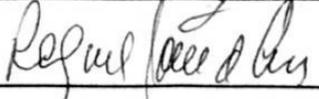
<b>Protocolo aprobado</b>	Aprobado
<b>Protocolo rechazado</b>	
<b>Solicitud de enmiendas</b>	
<b>Aprobación con recomendación</b>	
<b>Aprobación con condicionamiento</b>	

**Observaciones**

- Consentimiento informado con palabras más sencillas, pensando en el usuario.
- En el protocolo agregar aspectos éticos y estadísticos.
- Revisar objetos específicos. Que sean más concretos y menos cantidad. Ayuda a visualizar mejor lo que se quiere hacer.

**Firmas de los integrantes del CEIHM**

  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_

  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_

**COMITÉ DE BIOÉTICA  
HOSPITAL MACIEL-ASSE**