



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

"Estudio descriptivo de las manifestaciones clínicas y curso natural de la hepatitis autoinmune en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en el período comprendido de 1990 al 2005 "



INCMNSZ

T E S I S

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "DR. SALVADOR ZUBIRAN" DIRECCION DE ENSEÑANZA MÉXICO, D.F. PRESENTA

DR. ENRIQUE COSS ADAME

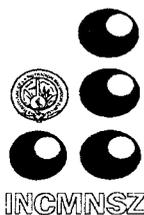
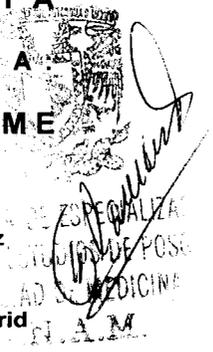
[Firma manuscrita]

JEFE DE ENSEÑANZA Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

[Firma manuscrita]

TUTORES DE TESIS Dr. Carlos Alfonso Gutiérrez-Cirlos Madrid Dr. Aldo Torre Delgadillo

[Firma manuscrita]



México D.F.

Octubre 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores del curso de Medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

A el Dr. Aldo Torre Delgadillo, por el tiempo destinado par que esta tesis fuera posible

A mis compañeros de generación, que ayudaron con su amistad para completar mi formación como hombre

A mis Padres por el apoyo y entusiasmo con el que me guiaron durante toda mi vida profesional

A mi esposa, Magali, compañera y amiga; por estar conmigo durante los tiempos difíciles y la paciencia ofrecida durante periodos adversos pero sobretodo, por el amor incondicional.

ÍNDICE

I.- Introducción.....	1
II.- Planteamiento del problema.....	4
III.- Objetivos.....	5
IV.- Justificación.....	6
V.- Metodología.....	7
VI.- Resultados.....	9
VII.- Discusión.....	20
VIII.- Conclusiones.....	27
IX.- Bibliografía.....	28
X.- Anexo.....	29

I.- INTRODUCCIÓN:

Después del descubrimiento del virus de la hepatitis C y el espectro de la enfermedad que éste ocasiona, se encontraron nuevas brechas en las manifestaciones de las patologías a nivel hepático, lo cual propició que se incrementaran el número de estudios en relación a esta entidad. Se intentó realizar criterios de diagnóstico como los de Brighton, Reino Unido, en 1992, para homogenizar los parámetros de diagnóstico a nivel mundial y servir como base de estudios subsecuentes. Esto desencadenó una serie de esfuerzos que culminaron con la creación del Grupo Internacional de la Hepatitis Autoinmune (GIHAI), mismo que ha mantenido un monitoreo de las nuevas tendencias en esta materia.

Se han propuesto criterios diagnósticos que enumeran múltiples variables, las cuales encasillan a la Hepatitis Autoinmune (HAI) como probable y definitiva dependiendo de la puntuación obtenida. Aún existen subgrupos de pacientes que no pueden ser diagnosticados con base en estos criterios lo cual hace que la investigación sobre este tema sea aún materia de debate. (1)

En relación a su tratamiento, aunque se encuentra de alguna manera estandarizado, se desconoce el tiempo ideal de tratamiento, con base en determinadas características de los pacientes, debido a lo heterogéneo de la presentación y gravedad con que se presenta la enfermedad. Se encuentran estudiando alternativas de tratamiento diferentes a las estandarizadas con la meta de lograr mayores tasas de remisión, disminución de las recaídas e intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. Esto representa un gran reto debido a la baja incidencia de la enfermedad y a la dificultad de iniciar estudios por los criterios de diagnóstico con fallas en la detección de ciertos tipos de pacientes.

Por otra parte es cada vez más intrigante, como ha sucedido con algunas otras enfermedades del hígado como la hepatitis crónica activa por virus de la hepatitis C bajo tratamiento con interferón y rivabirina, la reversión de la fibrosis durante el tratamiento. Esto se ha comprobado con tratamiento con interferón alfa en hepatitis C y la tendencia de estudios retrospectivos indican que es probable que suceda un fenómeno similar en pacientes con HAI. Esto deberá de confirmarse llevando a cabo estudios prospectivos bien diseñados para medir el impacto que el tratamiento tiene y determinar las características de los pacientes que logran esta reversión.

Ante todo es importante recalcar que la investigación en torno a la HAI se encuentra en un continuo y que las ramas de su conocimiento actualmente se centran en la inmunología, clasificación, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Por lo antes expuesto es importante el estudio de esta enfermedad y da pie a observar el comportamiento patogénico en nuestra población. Esta revisión de los pacientes con HAI en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es la serie de pacientes mas grande de nuestro país, siendo este hospital un centro de referencia de tercer nivel, recibiendo pacientes de diversas partes de la Republica, es de utilidad para observar el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio, además nos da oportunidad de analizar el tratamiento y evaluar la calidad del mismo así como las

tendencias en cuanto a la evolución de esta patología bajo tratamiento que tanta atención ha merecido de manera reciente.

Epidemiología:

En relación a la epidemiología de la HAI es poco lo que se sabe ya que en el espectro de el estudio de las enfermedades autoinmunes del hígado, la enfermedad más revisada es la Cirrosis Biliar Primaria (CBP). Desafortunadamente en relación a la HAI, se encuentran escasos datos, debido a la heterogeneidad de la presentación de estos pacientes. Hasta el momento solo se conocen datos de la epidemiología derivados de un estudio noruego en el cual Boberg et al, definen la incidencia anual de 1.9 casos por 100,000 habitantes y una prevalencia de 16.9 por 100,000 habitantes. Vale la pena mencionar que en este estudio no se utilizaron los criterios del GIHAI y es el único estudio que excluye a la infección por virus de hepatitis C (VHC). Lo anterior mencionado es válido para pacientes con HAI tipo I. En relación a la HAI tipo II, es aún mas difícil mencionar su tasas de incidencia y prevalencia debido solo al reporte de casos y serie de los mismos, que dejan en entrever que es una enfermedad mas presente en países del Mediterráneo, Norte de Europa y Estados Unidos de América (EUA). (2)

En cuanto a los EUA, se estima que actualmente se encuentran alrededor de 100,000 a 200,000 pacientes con HAI lo que nos muestra la dificultad de su diagnóstico debido a el amplio margen que representa esta cifra.

Se estima que la HAI representa el 2.6% de todos los pacientes sometidos a trasplante Hepático Ortotópico (THO) en Europa.

En relación al sexo, es bien conocido que la HAI es más prevalente en la población de sexo femenino y afecta todas las edades y se ha reportado que afecta todas las razas incluidas la negra e hispana. (3)

Se ha determinado, como se verá mas adelante en este texto, que la forma de presentación, respuesta al tratamiento y pronóstico de los pacientes está involucrado con el HLA y con base en ello se encuentra en investigación la inmunopatología de esta enfermedad. (4)

También se han encontrado asociaciones de HAI con otras enfermedades autoinmunes, frecuentemente del tejido conectivo o de tipo endocrinológico, situación que posa en mayor dificultad el establecer el tratamiento de esta enfermedad y evaluar el pronóstico de los pacientes con afecciones múltiples.

Es importante mencionar que en relación a estos desórdenes se encuentran involucrados las descripciones iniciales de la HAI. Fue conocida como hepatitis lupoide en 1959, término acuñado por Mackay et al, aunque cabe mencionar que esta situación ha dado pie a estudiar la afección hepática del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), determinándose que un 25 a 50% de los pacientes presentan alteraciones de las PFH y que en algunas series hasta el 35% de los pacientes tienen hepatomegalia pero sin alteración de PFHs. El hallazgo mas importante de la afección hepática del LES medido por biopsia y determinaciones de ultrasonido es la inclusión grasa. Se determinaron los cambios por

biopsia de pacientes con la antes conocida hepatitis lupoide y las alteraciones de PFHs en pacientes con LES determinando cambios diferentes entre ambas entidades y dando pie a su separación, haciendo mención a la posibilidad de sobreposición de ambas enfermedades. Solo un 2% de los pacientes con LES tienen características en biopsia similares a HAI, en especial hepatitis de interfase; pero con la ayuda de criterios diagnósticos, clínico e inmunológicos es posible determinar en la mayoría de estos casos el diagnóstico correcto.

En relación a otras enfermedades autoinmunes como la Artritis Reumatoide (AR), se reporta la existencia de alteración en las PFHs en 18-50% y que se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad, sin correlacionarse en ningún momento con edad, medicamentos o etapa de la enfermedad. El hallazgo histopatológico mas importante es la presencia de hiperplasia nodular lobulillar, que además se presenta en mayor instancia en relación con el síndrome de Felty. En el Síndrome de Sjogrén la asociación mas importante es con CBP así como lo es también con la esclerosis sistémica progresiva.

De tal forma que las enfermedades reumatológicas representan un espectro amplio de acción y que la asociación de HAI con estas parece baja en relación a aquellos que no la padecen y presentan la forma pura de HAI. Lo cuadros abigarrados son aquellos relacionados con otras enfermedades inmunológicas y representan un reto diagnóstico y terapéutico. **(5)**

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La hepatitis autoinmune es un problema poco frecuente en la población que ha planteado un reto diagnóstico y terapéutico. Por esta razón los procesos de atención del paciente con esta entidad, se encuentran en investigación, debido a que una vez identificada es posible detener el avance de la misma e incluso hay evidencia al momento no concluyente, de que existe la posibilidad de revertir los procesos de fibrosis.

Por esta razón se realiza el presente estudio, con el objeto de entender la situación actual del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad en nuestro hospital e identificar factores potencialmente modificables para brindar un mejor entendimiento de esta enfermedad en nuestro medio.

III.- OBJETIVOS:

- 1.- Conocer la prevalencia de la hepatitis autoinmune en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- 2.- Reconocer las formas de presentación de los pacientes con hepatitis autoinmune en relación con lo reportado en otros centros.
- 3.- Identificar los métodos de diagnóstico de la hepatitis autoinmune en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- 4.- Valorar los esquemas de tratamiento que son utilizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- 5.- Identificar el pronóstico de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

IV.- JUSTIFICACIÓN:

Es factible, a través del conocimiento de una enfermedad en relación a su etiología, fisiopatología, inmunopatogénesis, formas de presentación, métodos de diagnóstico, tratamiento y pronóstico, mejorar la atención estableciendo protocolos estandarizados para el manejo de esta enfermedad y con esto abatir costos y tiempo derivado de el conocimiento de la enfermedad.

Para ello es necesario conocer la forma en que se presenta la enfermedad en un sitio determinado utilizando experiencia mundial que se adecue a las necesidades locales.

Por eso considero que la revisión de la forma en que se presenta la hepatitis autoinmune en nuestro medio, permitirá un manejo adecuado y expedito de esta entidad.

V.- MÉTODOS:

A) Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda de los expedientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” del periodo correspondiente a Enero de 1990 hasta Septiembre de 2005 con los diagnósticos de hepatitis autoinmune y hepatitis crónica activa derivados de las hojas de egreso durante el tiempo antes mencionado.

En el grupo correspondiente al diagnóstico de hepatitis crónica activa, se llevó a cabo una búsqueda de los pacientes que presentaron diagnósticos diferentes a hepatitis autoinmune (virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, síndrome de sobreposición, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica)

Se revisaron un total de 903 expedientes con los diagnósticos antes mencionados. En cada uno se revisó la progresión hasta ser concluyente con un diagnóstico determinado descartando: a) aquellos en los que fuera posible establecer un diagnóstico preciso, b) en los que no tuvieran un seguimiento adecuado en el instituto, c) aquellos en los cuales el diagnóstico fuera diferente a hepatitis autoinmune, d) en los que el expediente no cumpliera criterios para análisis (ausencia de notas con seguimiento, pérdida de expedientes)

Al final de este escrutinio se encontraron 77 expedientes en los cuales fue posible recabar los elementos necesarios para su análisis.

B) Variables

Se analizaron múltiples variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes con hepatitis autoinmune. A continuación se enumeran las variables analizadas:

sexo, edad, lugar de residencia, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, consumo de alcohol, enfermedad autoinmune asociada, fecha de inicio de los síntomas de la hepatitis autoinmune, síntomas de inicio, presentación fulminante, presentación como hepatitis grave, tipo de hepatitis autoinmune, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antimitocondriales, otros anticuerpos, score del grupo internacional para el estudio de la hepatitis autoinmune pre y postratamiento.

Se documentaron los siguientes valores en forma basal, tratamiento, al 1er año, 2do año y 5 años cuando estuvieran disponibles: hemoglobina, hematocrito, HCM, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, ALT, AST, proteínas totales, albúmina, globulinas, TP y TPT, glucosa, BUN, creatinina, sodio, potasio, cloro, CO₂, alfafetoproteína.

número de biopsias, resultados de biopsia, tratamiento establecido y tiempo de duración, criterio de inicio de tratamiento, tiempo para normalización de PFHs, tiempo entre biopsia y biopsia, presencia o no de cirrosis al inicio, clasificación Child-Pugh, presencia de complicaciones hepáticas, número de internamientos, mejoría bioquímica, mejoría histológica, muerte, muerte relacionada a hepatopatía, muerte por otras causas. Anexo 1.

C) Análisis de variables:

8

Se llevó a cabo análisis de las variables para calcular las frecuencias, porcentajes, determinando las medias y derivaciones estándar en caso de ser necesario.

Se llenó una hoja de captura de datos con las variables antes mencionadas para cada paciente.

Los análisis correspondientes se realizaron utilizando el software SPSS en su versión 10.0.

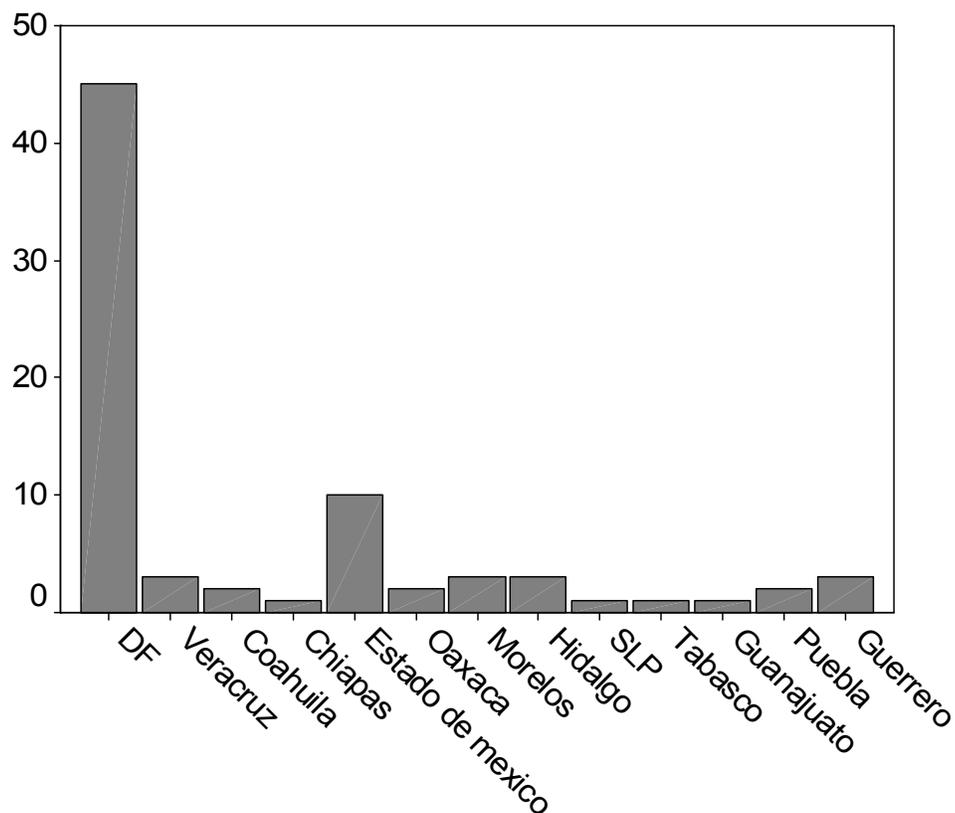
VI.- RESULTADOS

a) Variables demográficas:

Se revisaron los expedientes de pacientes en el INNSZ en los últimos 15 años con el diagnóstico de hepatitis crónica activa y Hepatitis Autoinmune. Posterior a la identificación de los casos en que se determinó a el virus de la hepatitis C (VHC) como la causa así como descartar la presencia de otras entidades autoinmunes (CBP,CEP) a nivel hepático y por último de contar con suficiente seguimiento. Después de esta serie de exclusiones, 77 expedientes fueron adecuados para su revisión.

El sexo femenino se encontró en 67 pacientes (87%) de los casos revisados. El rango de edad de presentación fue de los 13 a los 77 años; un 77% de los casos en pacientes menores de 50 años. Dentro de las características demográficas la mayor frecuencia de los pacientes son residentes del Distrito Federal en un 58.4%, el Estado de México con un 13% de los casos presentados. Existe cierta distribución heterogénea de otros estados colindantes al Distrito Federal. Los resultados se muestran en el gráfico 1.

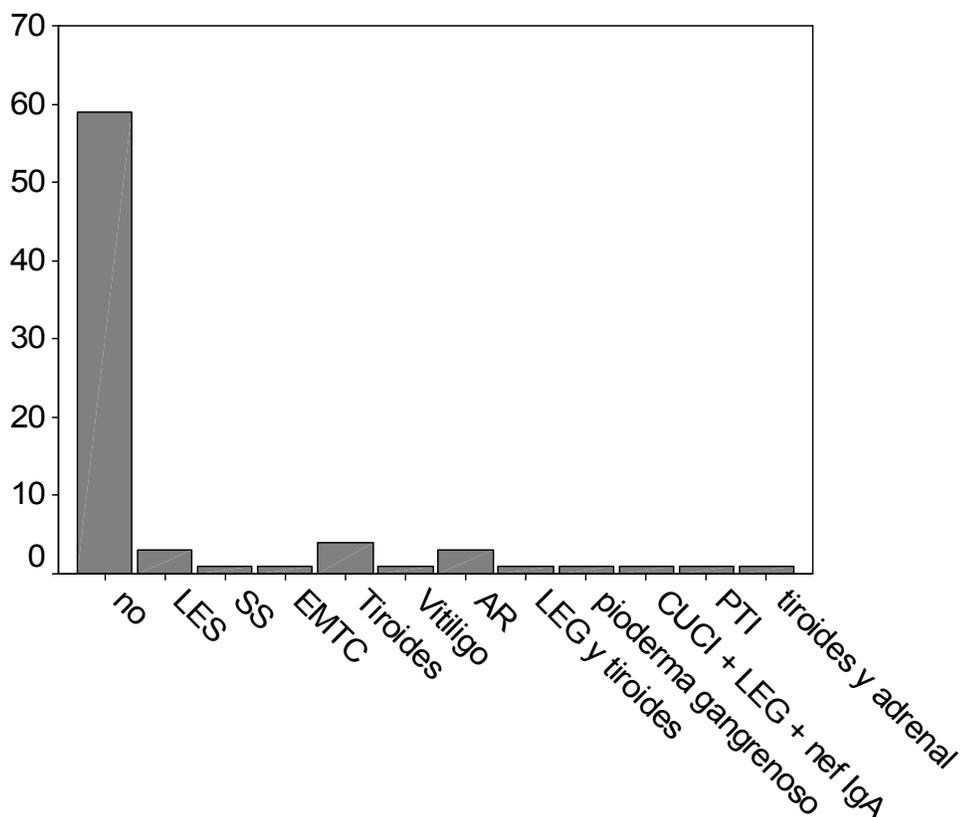
Tabla 1: Distribución demográfica de los pacientes con HAI.



b) Enfermedades asociadas:

No se asoció a enfermedad autoinmune concomitante en 59 pacientes siendo 76.6 %, Dentro de las patología autoinmunes concomitantes la enfermedad tiroidea se presentó en 4 pacientes, y en 3 pacientes LEG y AR. Ver gráfico 2

Tabla 2: Enfermedades autoinmunes asociadas.



Se observó que el tratamiento autoinmune con prednisona y la combinación prednisona con azatioprina fueron los tratamientos instaurados en los pacientes con enfermedad autoinmune concomitantes y tratamiento sustitutivo tiroideo puro a las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (ETA).

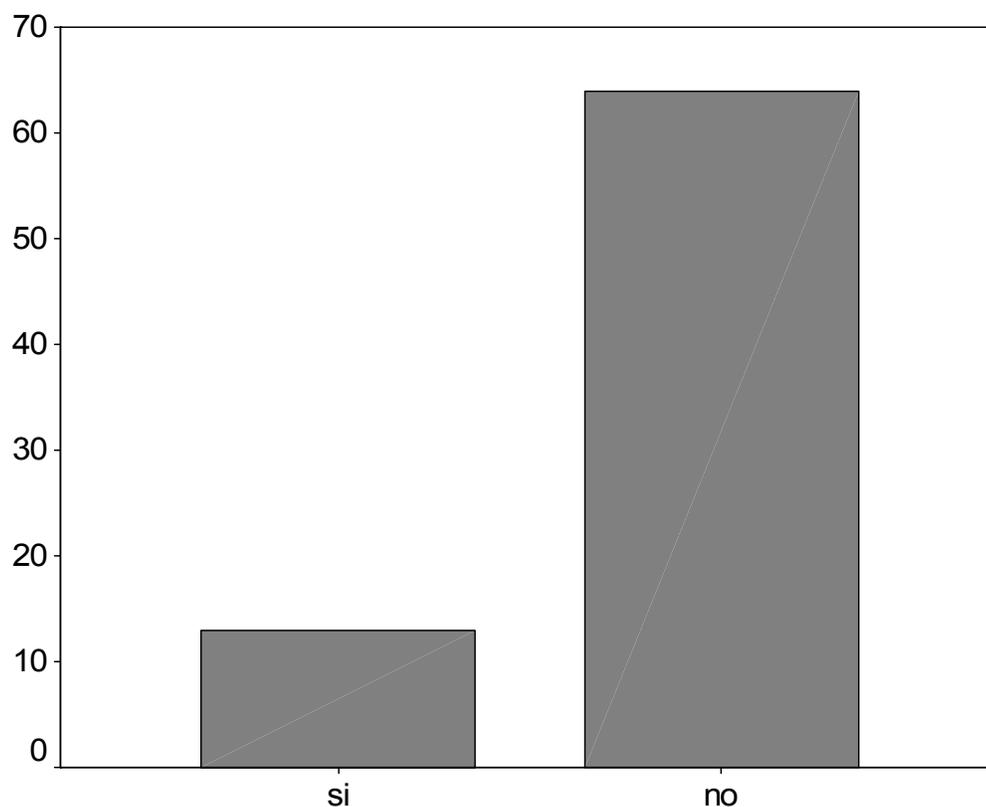
c) Manifestaciones clínicas:

La presentación inicial de la HAI tuvo un amplio espectro, desde la afección evidente en clínica hasta alteraciones en PFH aisladas. Un 61% inició con ictericia, fatiga 54.5 %, alteraciones de PFH con 35.1%, dolor en hipocondrio derecho en 16.9%, fiebre con 15.6% ,náusea 11.7%, perdida de peso 7.8% y prurito 6.5%. Otros pacientes se presentaron

con manifestación inicial de datos sugerentes de hipertensión portal y/o insuficiencia hepática como STD variceal, encefalopatía y ascitis con un 7.8% respectivamente.

La enfermedad se manifestó en contadas ocasiones como falla hepática fulminante en solo 3 pacientes y como hepatitis grave en 13 pacientes.

Tabla 3: Presencia de hepatitis grave



Es importante comentar que los score de actividad del grupo internacional para el estudio de la hepatitis autoinmune tuvieron mucha variabilidad en los pacientes, encontrándose un 59.8% de los pacientes con un score por debajo de 15 al diagnóstico encasillando a la hepatitis autoinmune como probable y que el 55.9% se encontró con rangos de 10 a 14. El 3.9% de los pacientes con valores menores a 10. Destaca que el 31.2% de los pacientes se encontró con rangos de 15 o más apoyando el diagnóstico de hepatitis autoinmune como definitivo. El score postratamiento fue de la siguiente manera: El 6.5 % de los pacientes con score menor de 12. El 57.2% de los pacientes en rango mayor a 12 pero menor a 17. Solo el 36.3% de los pacientes con diagnóstico definitivo postratamiento con score mayor o igual de 17. Los resultados con sus respectivos rangos, medias y derivación estándar se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Score pretratamiento y postratamiento de acuerdo al grupo internacional para el estudio de la HAI.

Score de HAI pretratamiento

N	Mínimo	Máximo	Media	DE
77	8.00	21.00	13.7143	2.6162

Score de HAI postratamiento

N	Mínimo	Máximo	Media	DE
77	8.00	23.00	16.0286	3.2747

d) Anticuerpos:

Todos los pacientes presentaron negatividad para el panel viral de hepatitis crónica. Solo una paciente joven presentó títulos altos de anticuerpos antiLKM-1 y un paciente de sexo masculino presentó consumo de alcohol moderado y no activo al momento de presentarse su enfermedad.

Se presentó positividad para los anticuerpos antinucleares en 74% en patrón nuclear, no se encontró un patrón predominante y se observó gran heterogeneidad en el resultado. El 65 % de los pacientes presentó 3 patrones predominantes siendo de la siguiente manera: patrón nuclear moteado fino 28.6% ,moteado grueso 23.4% y homogéneo 13%. Un 51.9 % presentó negatividad para anticuerpos con patrón citoplasmático y cuando fue positivo se presentó filamentos intermedios en un 27.3% el resto tuvo porcentajes menores de diversos patrones.

El 58.4 % de los pacientes presentó negatividad para los anticuerpos anti-músculo liso, 12 pacientes (15.6%) fue positivo para anticuerpos mitocondriales y 2 pacientes presentaron positividad para antiLKM-1.

e) Laboratorio:

Se presentaron diversas cifras de hemoglobina con una distribución muy heterogénea. Las cifras promedio de hemoglobina a su ingreso fue de 13.03 grs/dl con un rango de 4.1 a 18.1 grs/dl y 2.11 de desviación estándar (DE). En cambio con el tratamiento se presentó una media de hemoglobina de 13.66 con rango de 10.4 a 15.9 gr/dl con 1.37 DE.

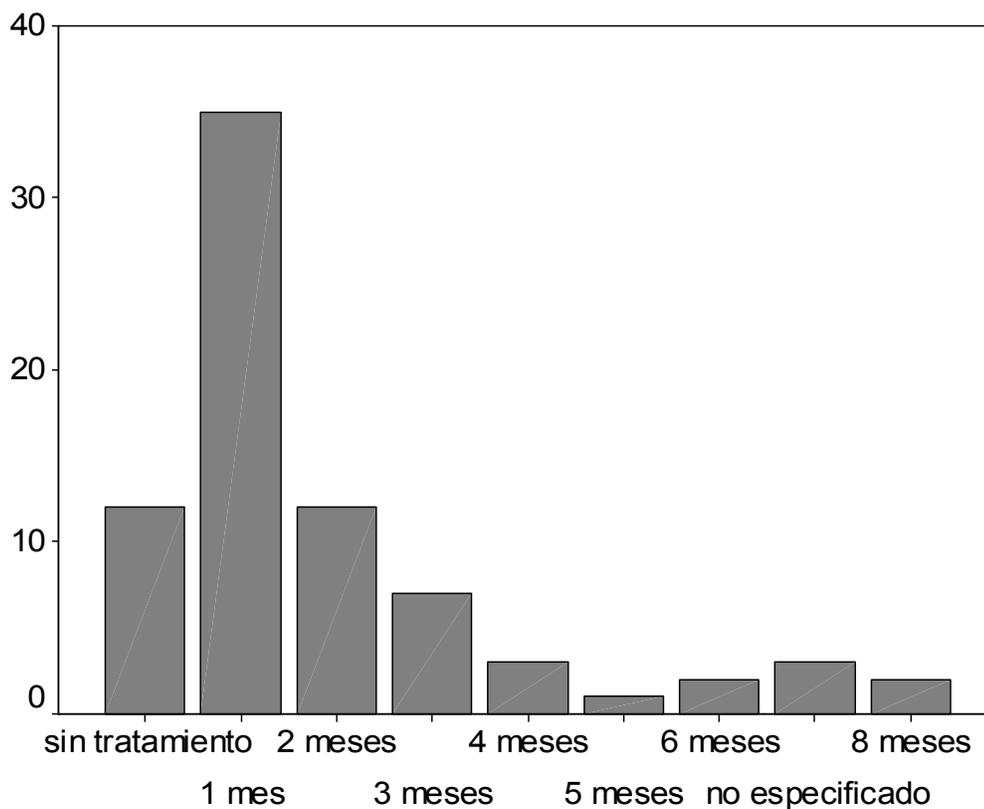
La media de presentación de cifras plaquetarias fue de 169.71 con una rango de 34 mil a 405 mil y 86.49 DE. Al tratamiento se observó un media de 173.52 mil con un rango de 63 a 371 con 84.34 DE. Destaca que se presentó en al menos 50% de los pacientes cifras de plaquetas por debajo de 150 mil y que esta medición se sostuvo postratamiento, a 1, 2 y 5 años. La media de presentación de los leucocitos fue de 9.26 mil y al tratamiento fue de

8.7 con rangos de 2.9 a 14.6. Dentro de otras alteraciones hematológicas se observó leucopenia grave en 1 paciente asociado a neutropenia grave sin fiebre y sin estar recibiendo tratamiento citotóxico asociado. Tres pacientes se encontraron con eosinofilia pero se sostuvo durante el tratamiento y no se determinó su asociación causal.

f) Seguimiento bioquímico:

En contraparte posterior al inicio del tratamiento se encontró que hasta el 80 % de los pacientes tuvo niveles de bilirrubina por debajo de 2.5 mg/dl destacando que hasta un 44.2% lo hizo durante el primer mes de tratamiento elevándose esta cifra a 58.5% a los 2 meses.

Tabla 4: Relación de tratamiento y mejoría bioquímica de los pacientes.



El 60% de los paciente tuvo niveles de aminotransferasas 3 veces arriba de lo normal y tuvieron mejoría durante el primer mes de tratamiento en un 90% de los pacientes tratados. Los niveles de fosfatasa alcalina se elevaron en un 47.3% de los casos hasta antes de duplicar su valor normal alto y un 13% con elevaciones hasta 4 veces el valor normal

alto. 70% de los pacientes presentaron niveles de albúmina basal debajo de 3.5g/dl y 50% de los pacientes persistieron con estos rangos de albúmina postratamiento al año y estas cifras a los 5 años se encontraron en un 39% de los pacientes.

Un 61.6% de los pacientes se encontraron con globulinas arriba de 3.5 g/dl y solo 5 pacientes con títulos arriba de 2 veces el valor normal. Posterior al tratamiento se encontró en 53.2% de los pacientes persistió con estos niveles y después de 2 años de tratamiento persistió en 57%.

Solo un 19.1 % de los pacientes presentaron prolongación de los tiempos de coagulación que no se relacionan con lo pacientes con hepatitis grave debido a que se presentaron pacientes con cirrosis hepática establecida con prolongación de los tiempos de coagulación.

No se encontraron alteraciones en relación a los niveles basales de glucosa, BUN, creatinina y electrolitos en los pacientes en los que fueron medidas estas variables.

Solo un paciente presentó considerable elevación de los niveles de alfa-fetoproteína en rasgos de 3000 ug/ml y se confirmó lesión a nivel hepático mediante estudios de imagen.

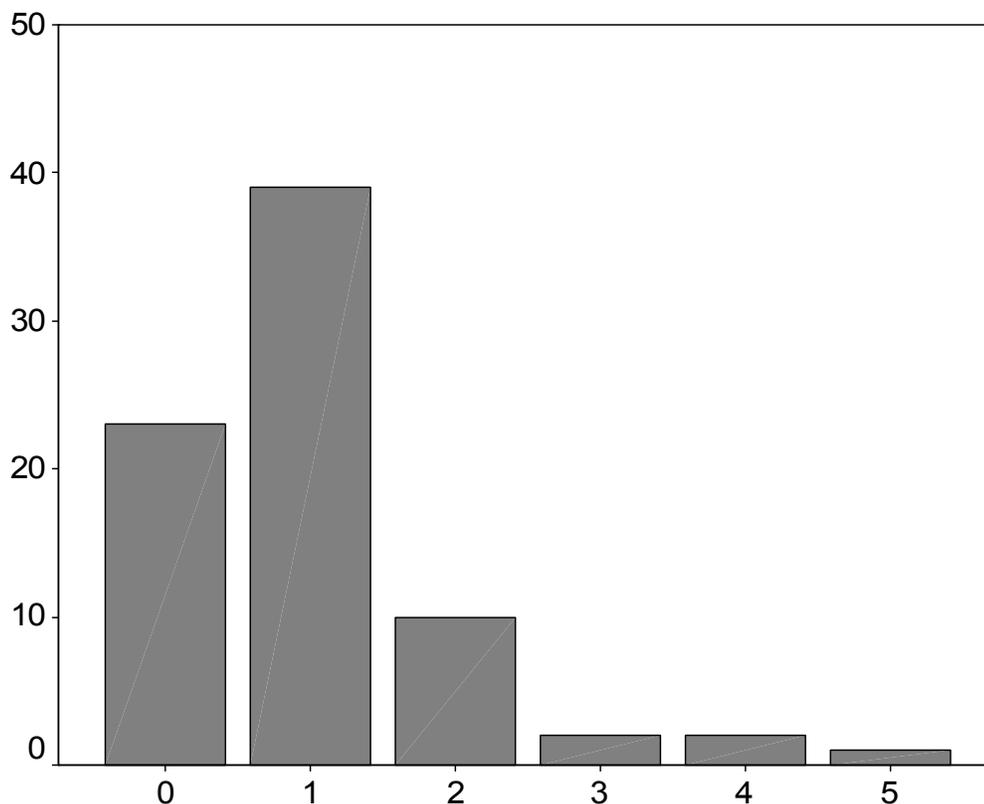
Las medias de presentación de cada uno de los parámetros son los siguientes:

La media de presentación de la bilirrubina total fue de 5.56 mg/dl con rangos de .5 a 26.92 mg/dl. Con el tratamiento la BT media fue 1.88 mg/dl con rangos de 0.46 a 6.5 md/dl con 1.46 de DE. La bilirrubina directa basal tuvo una media de 2.99 mg/dl con rangos de 0.0 a 15.8 mg/dl y tras el tratamiento fue una media de .66 con rangos de 0.0 a 3.15 mg/dl con .77 de DE. En relación a la BI tuvo una media basal de 2.55 mg/dl con rango de 0.3 a 13.60 mg/dl. Tras la instauración del tratamiento la BI media fue 1.25 mg/dl con rangos de .36 a 3.97 mg/dl. Para la ALT pretratamiento se reportó una media de 344.61 yendo de 13 a 1758 U con 398.73 DE. Al tratamiento su valor medio fue 60.17 con rango de 12 a 336. La AST media pretratamiento fue de 378.75 con rango de 12 a 1947 U y tras establecer tratamiento se encontró media de 54.38 con niveles de 10 a 267. La FA basal media fue de 195.86 con niveles de 43 a 747 U y que tras establecer tratamiento la media fue de 133.63 con rangos de 55 a 305 U. La proteínas totales tuvieron una media de 7.90 g/dl y tras tratamiento fue de 7.14 g/dl. La albúmina basal tuvo una media de 3.10 g/dl con un rango de 1.40 a 4.8 g/dl. Con el tratamiento se presentó una media de 3.41 g/dl con rango de 2.35 a 4.6 g/dl. Las globulinas basales fueron de 4.61 g/dl con rango previo al tratamiento de 0.96 a 10 g/dl y con el tratamiento la media fue de 3.7 g/dl y rangos de 2.37 a 7.30 g/dl. El TP basal tuvo una media de 14.9 seg con rangos de 9.7 a 17.4 seg. Tras tratar la media descendió a 11.77.

g) Histopatología:

A el 30% de los pacientes no se le realizó biopsia inicial. A 49.4% de ellos se realizó solo una biopsia al inicio de su tratamiento. A 13% se realizaron 2 biopsias , 2.6% 3 biopsias, 2.6% 4 procedimientos y un paciente con 5 biopsias. Se realizaron en total 77 procedimientos en 55 pacientes.

Tabla 5: Numero de biopsias realizadas por paciente con HAI



Los resultados de estos procedimientos fueron HCA sin actividad en 7.9%, HCA en 10.5%, HCA con actividad moderada en 17.1%, HCA con actividad grave 1.3% y HCA con fibrosis laminar en 1.3%. El resto de los pacientes se catalogó de la siguiente manera: Compatible con HAI en 2.6%, Hepatitis de interfase en 5.3%, Hepatitis lobulillar en 5.3%, necrosis portal en 1.3%, estado precirrótico 3.9%, cirrosis hepática en 10.5%, no especificado 1.3%. No se realizó biopsia inicial a el 29.1% y 2.6% con material insuficiente.

En relación a la fibrosis se reportó como sigue: fibrosis estelar en 1.3%, fibrosis portal leve 9.3%, fibrosis portal moderada en 12 % y fibrosis portal intensa en 21.3 %, cirrosis en 4% y por ultimo no se reporto fibrosis en 52%. Gráfico 5 y 6

h) Seguimiento histológico:

En los pacientes en que se realizó un segundo procedimiento se encontró HCA en diferentes grados de actividad, con un 26.7% de los pacientes con HCA sin actividad, 6.7% HCA con actividad leve, 13.3% HCA con actividad moderada y 6.7% HCA con actividad

intensa. En 6.7% con diagnóstico de HAI, 6.7% con hepatitis de interfase y 6.7% con HCA con fibrosis laminar. En 26.7% de los pacientes se reportó como hígado normal. En relación a la fibrosis 42.9 % de los pacientes sin fibrosis, 42.9% con fibrosis portal leve, 7.1 % con fibrosis de la placa limitante y 7.1 % en etapa precirrótica.

Tabla 6: Resultado de primer biopsia de los pacientes con HAI

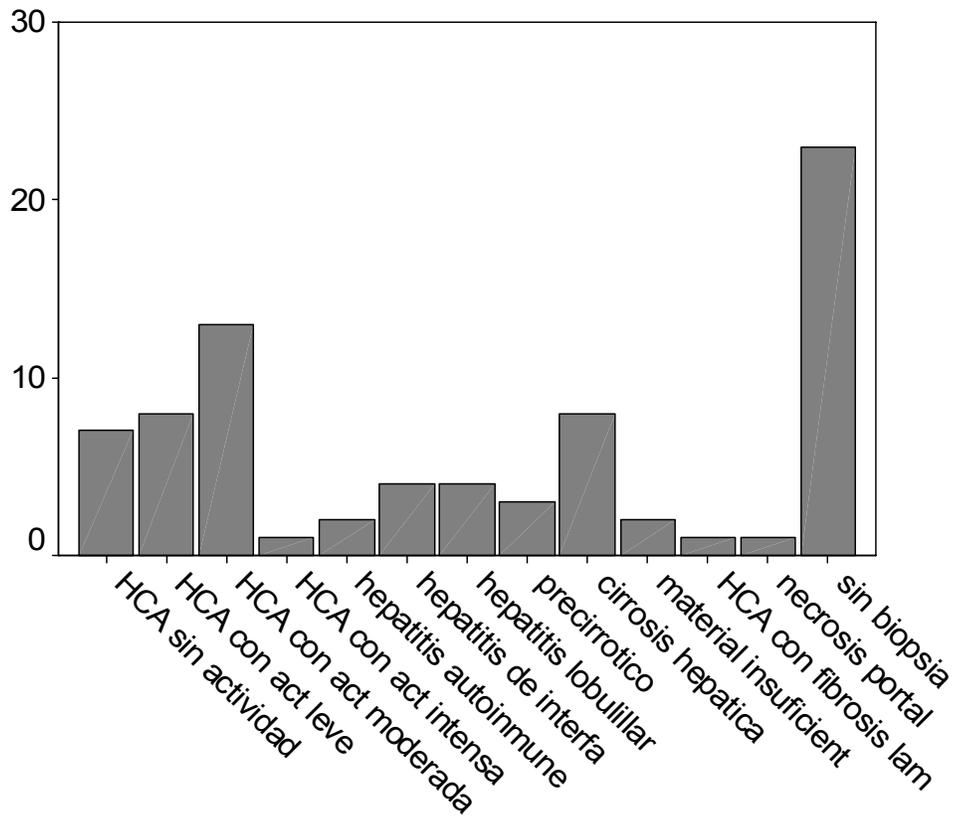
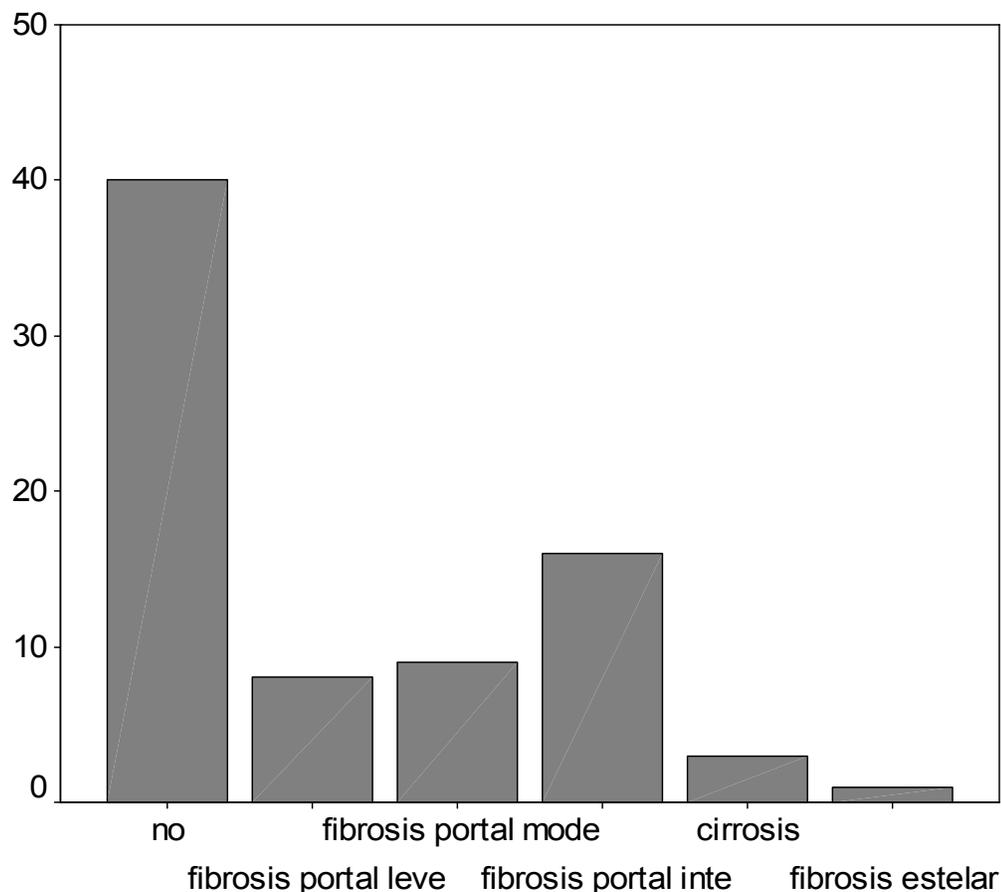


Tabla 7: Resultado de la fibrosis en la biopsia inicial



En relación a los pacientes con 3 procedimientos los resultados fueron HCA con actividad leve en 2 pacientes y hepatitis lobulillar en 2 mas. La fibrosis se reportó como sigue: 1 sin fibrosis y 3 con fibrosis portal leve. En la cuarta biopsia se encontró con HCA sin actividad en 1 paciente, HCA con actividad moderada en 1 y normal en otro. La fibrosis de estos procedimientos fue 1 sin fibrosis, 1 con fibrosis portal moderada y una normal.

En el único paciente que se encontró con 5 procedimientos tuvo: resultado de normal y con fibrosis portal leve.

i) Tratamiento:

En relación a el tratamiento establecido se encontró que un 19.5% tuvo tratamiento con prednisona sola, 64.9% con prednisona y azatioprina y 1.3% azatioprina. El 14.3% restante no recibió tratamiento.

De los pacientes con tratamiento, se decidió iniciar con base en alteración de las pruebas de función hepática en 68.8% de ellos. 13.2% recibió y continua recibiendo tratamiento después de 36 meses y el 69% de ellos tenían menos de este tiempo en

tratamiento. El 44.2% mejoró bioquímicamente luego de un mes de tratamiento y esto aumentó tras 2 meses de tratamiento a el 58.5%.

j) Estadio Child-Pugh:

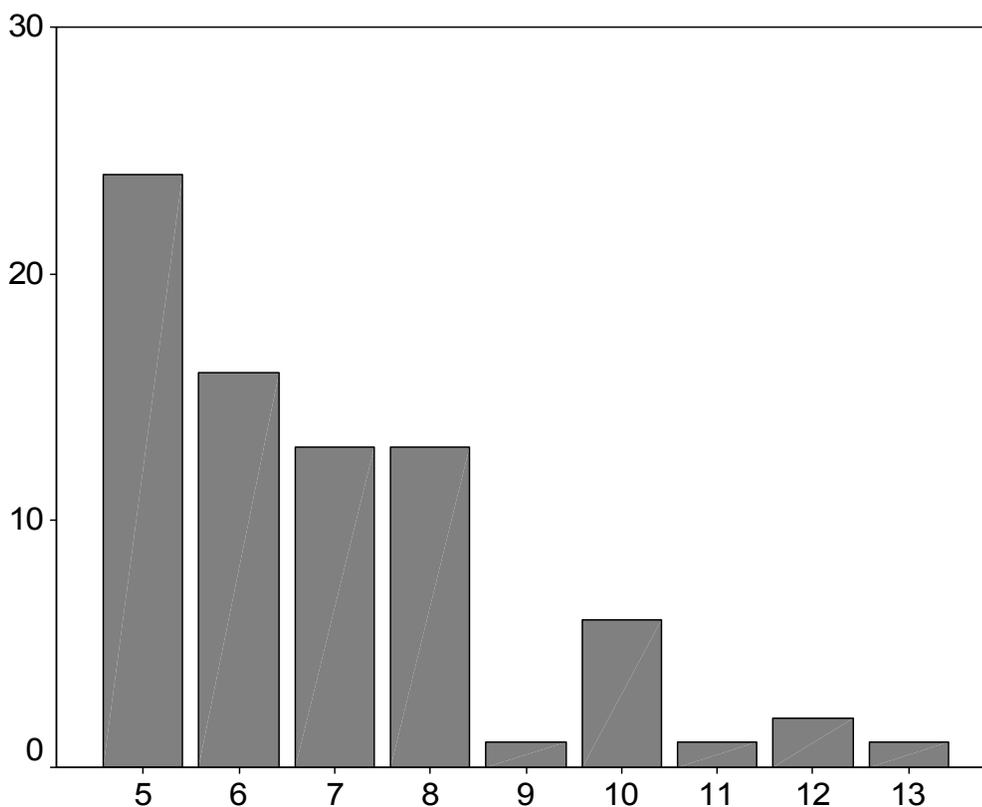
El 52% se encontró con una clasificación de Child-Pugh inicial A, 35.1% en Child B y 13% en Child C.

Las complicaciones hepáticas asociadas a hipertensión portal e insuficiencia hepática se presentaron de la siguiente manera: 6 pacientes con hemorragia varicela, 16 pacientes con ascitis detectada por medios clínicos, 4 pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, 9 pacientes con encefalopatía hepática y solo un paciente con hepatocarcinoma.

El 54.5% de los pacientes solo requirió un internamiento que fue al inicio de su evaluación.

El 76.6% de los pacientes presentaron mejoría bioquímica tras el inicio del tratamiento y solo fue posible documentar evolución histológica en 20.8% de los pacientes. De ellos, 11 pacientes presentaron mejoría histológica, 3 siguieron igual y 2 empeoraron.

Tabla 8: Estadio Child al ingreso



En 27 de los 77 pacientes se documentó cirrosis hepática bien fuera por histología o por manifestaciones clínicas y presencia de complicaciones.

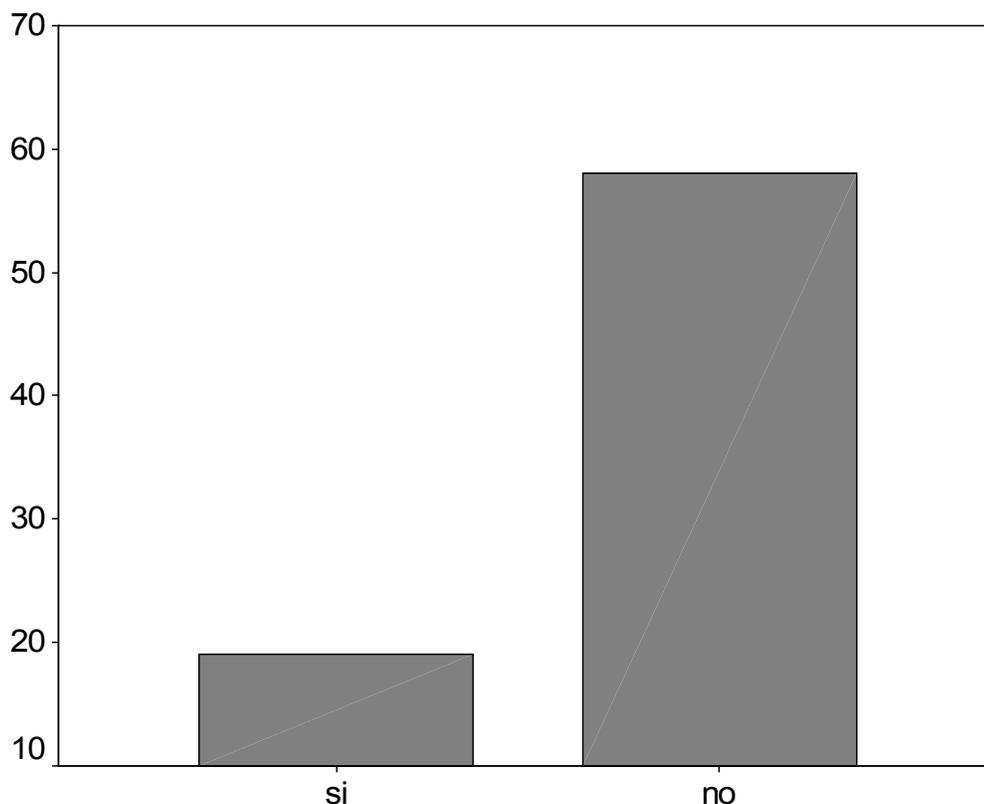
k) Mortalidad:

Hasta el momento del análisis se documentaron 3 muertes por complicaciones relacionadas a la hepatopatía. En otros 5 pacientes, 2 fallecieron con cirrosis y 3 sin cirrosis. En 3 pacientes mas no se contó con seguimiento en el instituto. De los pacientes muertos sin cirrosis, se atribuyó uno a sepsis; uno a complicación del tratamiento y otro en relación a la enfermedad autoinmune acompañante (LEG). De los pacientes muertos con cirrosis uno se desconoce su causa de muerte y de otro atribuida a melanoma maligno.

l) Recaída:

Por último destaca que hasta un 24.7% de los pacientes presentaron durante algún momento de su evolución, recaída de su enfermedad dentro de los 5 años de seguimiento.

Tabla 9: Presencia de recaída



VII.- DISCUSIÓN:

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria hepática de causa no determinada. A través del tiempo se ha clasificado de diferentes maneras y se ha llegado también a establecer criterios diagnósticos para tratar de identificar los casos con alto grado de certeza.

Los resultados de este estudio, tienen ciertos aspectos en común en relación a los estudios publicados en la literatura mundial, haciéndose evidente ciertos aspectos de diversa expresión clínica y bioquímica.

En relación a los resultados demográficos destaca que en nuestro hospital se tiene una afección de predominio en el sexo femenino, como se conoce a nivel mundial, pero la relación de H:M es 6:1, mientras que los reportes de estas relaciones a nivel mundial es de 3.6:1 a favor de las mujeres.

Quizá esta sobreexpresión se debe a que nuestro instituto es un centro de referencia para enfermedades de origen autoinmune y que estas se presentan más, como es bien sabido en las mujeres; aunque no podemos afirmar que se deba a la participación de mecanismos autoinmunes. Cabe recordar el estudio de HLA en pacientes mexicanos con hepatitis autoinmune en el que se determinó la presencia de el alelo DRB1 del HLA en 30 pacientes. Más interesante aún es que se determinó también que existe en especial el alelo DRB1*0404 en 11 de estas pacientes que se manifestaban con tiroiditis autoinmune y LEG. En nuestro estudio se encontró que nuestro hospital no se presentó a asociación a enfermedad autoinmune alguna en el 76.6% de los casos. Sin embargo en 11.5% de los casos se encontró enfermedad tiroidea y/o lupus eritematoso sistémico en concordancia con el estudio antes citado. (6)

En relación al lugar de residencia, se encontró con mayor predominio al Distrito Federal. Esto último, esperable debido a que nuestro centro se encuentra en dicha localidad. El resto de la distribución fue heterogénea de diferentes partes del país.

Con respecto al las enfermedades autoinmunes asociadas, se encontró a las enfermedades tiroideas y al lupus eritematoso sistémico como las entidades mas importantes. Sin embargo cabe señalar que hasta un 76.6% de los pacientes no presentaron asociación a otras enfermedades autoinmunes. Es importante señalar que no existe literatura mundial que aporte datos en relación a las enfermedades autoinmunes asociadas con HAI. Se ha descrito asociación con enfermedad tiroidea autoinmune, mistenia gravis, colitis ulcerativa crónica inespecífica, anemia hemolítica autoinmune, purpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad celiaca. La heterogeneidad con que se presenta esta diversa gama de padecimientos concomitantes es quizá debida, a como se comentó con antelación, a que existe también heterogeneidad en relación a la expresión de antígenos HLA y la relación de la expresión de cada uno de estos con diferentes tipos de enfermedad autoinmune y su interacción con factores ambientales. Como se ha mencionado, en México la asociación de HLA DRB1*0404 con hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune y LEG. Por otro lado se ha descrito cierta asociación aunque no soportada por un numero de pacientes suficiente para ser concluyente, pero si para establecer cierta relación con

DRB1*0301 con tiroiditis y síndrome de Fisher-Evans y el DQB1*0301 con lupus eritematoso sistémico.

También destaca la diferencia de estos antígenos HLA con otras etnias y/o razas con la hepatitis autoinmune como HLA DRB1*0301 en pacientes caucásicos, DRB1*0405 en japoneses y DRB1*1301 en argentinos.

Dentro de los criterios para definir hepatitis autoinmune se encuentra actualmente el uso de estos antígenos para los pacientes con hepatitis autoinmune seronegativa para AML, AAN y LKM-1, pero quizá esto tome relevancia en alguna nueva revisión de estos criterios incluso con fines diagnósticos una vez que se encuentre estandarizado para este fin, requiriendo nuevos estudios que identifiquen la prevalencia de estos antígenos en determinados grupos poblacionales. Esto último debido a que existe, aún con la incorporación de criterios diagnósticos por el grupo internacional para el estudio de la hepatitis autoinmune, presencia de datos abigarrados con estos criterios sin llegar a establecer el diagnóstico y quedando la duda en relación a el diagnóstico diferencial con cirrosis biliar primaria o más a menudo, con síndromes de sobreposición.

Incluso se han establecido haplotipos que confieren protección para las enfermedades autoinmunes del hígado tales como el HLA DR4 que predispone a hepatitis autoinmune pero protege para colangitis esclerosante primaria (CEP) que se suele presentar en hasta el 2% de los pacientes. Esta última enfermedad se encuentra relacionada a hepatitis autoinmune cuando se encuentra el haplotipo HLA B7, DR3 y Drw52.

En relación a la cirrosis biliar primaria se ha determinado que esta puede pasar por diferentes etapas que incluyen una forma “hepática”, que es la forma de presentación en un 5% de los pacientes con HAI y en un 19% de los pacientes con CBP.

Debido a lo anterior es posible que se proponga dentro del score para HAI cambio para aceptar los síndrome variantes y que se incremente la heterogeneidad de los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune. (7,8)

Todo lo anterior mencionado sirve de corolario para afirmar la importancia que tiene el estudio del complejo mayor de histocompatibilidad para la ayuda en el diagnóstico diferencial de la enfermedad hepática autoinmune.

En relación a las características clínicas, se ha determinado que la presentación de la hepatitis autoinmune es muy heterogénea.

En nuestro hospital se reportó la presencia de ictericia en un 61%, fatiga 54.5%, 16.9% con dolor en hipocondrio derecho, 15.6% con fiebre. Tomando la comparación con otro centro, se ha reportado pacientes asintomáticos en 25% de un total de 124 en Montreal. En nuestro instituto 35.1% de los pacientes se presentó solo con alteración de las PFHs siendo un poco más elevado que la experiencia de ese centro.(9) Ellos reportan que de esos pacientes asintomáticos 8 pacientes se encontraron con cirrosis hepática no descompensada y 23 de sus pacientes se presentaron con actividad pero sin evidencia de cirrosis. Comparativamente en nuestro estudio se encontró con alteración enzimática y manifestaciones clínicas al inicio de su atención sugerentes de hipertensión portal en un solo paciente con ascitis, 2 pacientes con encefalopatía hepática, 4 pacientes con edema de sitios declives y en 2 pacientes con sangrado de tubo digestivo. También se presentó un porcentaje de 7.8% de pacientes con encefalopatía, ascitis o sangrado de tubo digestivo respectivamente de manera inicial. Es decir que hay una correlación positiva entre

inactividad y cirrosis. Se ha reportado que los pacientes con mayor alteración enzimática, mayor cifra de bilirrubinas, mayor cifra de globulinas se correlaciona también positivamente con la actividad de la enfermedad y que también existe mayor proclividad a la tendencia de cirrosis en los pacientes con mayor actividad.

Nosotros reportamos 13 pacientes con hepatitis grave y 3 pacientes con falla hepática fulminante. Es interesante mencionar que los tres se encontraron vivos para el momento del estudio y se reportó a 2 sin cirrosis y 1 con cirrosis establecida. En relación a la hepatitis grave como manera inicial de presentación destaca que 9 pacientes permanecían vivos sin datos de cirrosis y 1 vivo con cirrosis establecida detectando que 1 paciente falleció por complicaciones de la cirrosis (PBE) y 1 paciente falleció por causas ajenas a la enfermedad hepática.

Existe la creencia de que la enfermedad fulminante es rara en los pacientes con hepatitis autoinmune sin embargo, en series recientes parece no ser el caso pues la presentación de la falla hepática fulminante se encuentra más relacionada con una intensa actividad a nivel histológico con mayor presencia de hepatitis de interfase, desarreglo lobulillar, necrosis de la zona III y necrosis submasiva. En nuestro hospital se reportó por histología 1 paciente con cirrosis establecida al momento del diagnóstico y 1 paciente con hepatitis crónica activa con actividad leve y otra con actividad moderada. (10)

En un estudio japonés se reporta en una vigilancia de 6 años 11 casos, todos de mujeres con una media de edad de presentación de 53 años. El 83% de las pacientes sobrevivieron sin necesidad de transplante hepático. Se observó que las pacientes con niveles de aminotransferasas más elevados se correlacionaba positivamente con muerte. Además se determinó que un empeoramiento de las bilirrubinas posterior a la primera semana también tenía un impacto negativo llegando a la recomendación de recurrir a el transplante hepático en el contexto de estas pacientes. (11)

En nuestro hospital se encontraron niveles de bilirrubinas de 18.9 mg/dl a 21.9 mg/dl en las tres pacientes y ninguna de ellas falleció. En relación a las aminotransferasas se encontraron niveles de ALT de 105 en una, 699 y 886 en el resto de las pacientes. La AST fue de 246 en una, 1092 y 1713 en las otras dos pacientes. Sin embargo no se encontró que impactara en el pronóstico en ninguno de los tres pacientes, sin embargo esto puede deberse a la baja frecuencia de casos en nuestro hospital sin poder descartar se trata de mecanismos a nivel de HLA.

Resalta que en nuestros pacientes se encontró que 55.9% tenían diagnóstico por score pretratamiento de HAI probable y 31.2% de HAI definitiva. En contraparte 57.2% con HAI probable postratamiento y 36.3% definitiva. Según lo reportado en la literatura mundial los score reportan medias de 15.1 y 17.2 pre y post tratamiento en pacientes con cirrosis y 15.9 y 18.5 también pre y postratamiento sin diferencia estadística en los pacientes con actividad pero sin cirrosis. Esto puede ser debido a mayor prevalencia de anticuerpos antimitocondriales, a mayor incidencia de hepatitis colestásica que clásicamente se ha encontrado en 10% de lo reportado a nivel mundial. En 12 pacientes de nuestra base de datos se encontró fosfatasa alcalina con cifras 1 vez su valor normal en pacientes con score de 14 o menor y solo 6 pacientes con score de 15 o mayor pretratamiento correspondiendo al 15.58% y 7.79% respectivamente con un total de

23.37% del total de pacientes con presentación colestásica. Probablemente sea necesario dilucidar con estudios de HLA para determinar si existe una relación entre algún haplotipo y la manifestación colestásica aumentada en nuestra población. También es conveniente recordar que el score de HAI tiene una sensibilidad de 97% y 100% para el diagnóstico de HAI probable o definitiva respectivamente en especial en la ayuda para descartar hepatopatía por virus C pero que cuando se compara con la discriminación de otras enfermedades autoinmunes resulta no tener altos valores de certeza diagnóstica.

En relación a los anticuerpos de los pacientes, cabe mencionar que todos fueron negativos para VHC, incluso no detectando falsos positivos para este virus como se ha descrito. No se encontró, como se reporta a nivel mundial asociación de autoanticuerpos con gravedad de la enfermedad pero destaca que hubo hasta un 58.4% de los pacientes negativo para anticuerpos antimúsculo liso. Se ha descrito a nivel mundial una prevalencia de anticuerpos antimúsculo liso de 87% y se acompaña de ANAs positivos en un 54%. (12)

Solo una paciente tuvo resultado positivo para anticuerpos antiLKM-1 correspondiendo a una HAI tipo 2, el resto fue del tipo 1. Se correlacionó con peor pronóstico de la paciente tipo 2 puesto que falleció por complicaciones hepáticas y fue difícil su control. La razón por la que existe esta baja prevalencia va en razón seguramente a las características demográficas de nuestra población ya que la HAI tipo 2 se presenta en pacientes de origen mediterráneo. Otra situación es la presencia de anticuerpos antimitocondriales en pacientes con hepatitis autoinmune. En nuestra población se detectó positivo en el 15.6% de los pacientes, relación que es similar a lo reportado en otros centros.

Con respecto a los resultados de laboratorio no se encontró asociación de gravedad de la enfermedad hepática con los valores reportados, pero se asoció a la presencia de bilirrubinas totales en 15 pacientes sin cirrosis y solo en 3 pacientes tras establecer el tratamiento esto correlacionado a los niveles de bilirrubina indirecta pero sin tener otra asociación pronóstica. También se encontró desde el inicio 39 pacientes con ALT 3 veces por arriba de lo normal en pacientes que no desarrollaron cirrosis y solo en 6 de los pacientes que desarrollaron cirrosis. De la misma manera en AST 34 de los pacientes con elevación al diagnóstico y que no desarrollaron cirrosis y 6 pacientes con desarrollo de cirrosis y elevación enzimática. Esto no se sostuvo tras el tratamiento y podría indicar que el paciente con cirrosis es incapaz de elevar aminotransferasas debido al daño crónico ya establecido. En relación a la fosfatasa alcalina se observó elevación 1 vez por arriba de su valor en 13 pacientes que no desarrollaron cirrosis mientras que solo en 6 de los que la desarrollaron.

A nivel de las PFHs, se encontró un 46.8 % de pacientes con niveles de bilirrubinas totales por arriba de 2.5 mg/dl niveles necesarios para traducirse como ictericia sin embargo la ictericia se presentó como síntoma inicial en 61%. Esto quizá derivado de que los tiempos de análisis bioquímicos fueron dispares con la presentación de los síntomas o los pacientes buscaron asistencia médica tiempo después o antes de la instauración del cuadro.

Con respecto a la presentación histológica, se observó que en nuestro hospital no existe un formato de reporte estándar para el reporte de las biopsias hechas en pacientes con HAI, y en ocasiones solo se remiten a ser de tipo descriptivo. Esto ocasionó dificultad para la interpretación de estos resultados. Esto debe ser un aliciente para que se establezca

un lenguaje común para el control y determinar evolución de los pacientes con HAI en su seguimiento histológico. También tenemos un bajo número de biopsias, ya que los reportes de la literatura mundial la realización de 277 biopsias a un total de 73 pacientes con una media de 3.8 +/- 0.3 biopsias por paciente. (13)

En nuestro hospital encontramos 77 biopsias en 55 pacientes, un promedio de 1 biopsia por paciente estudiado. Solo a 13% se le realizaron 2 biopsias y 2.6% 3 y 4 procedimientos respectivamente y solo un paciente con 5 procedimientos. Esto toma relevancia debido a los múltiples reportes de regresión de la fibrosis asociado al tratamiento con terapia inmunosupresora y que el seguimiento histológico es la base para esta observación, además de resultar importante la realización de este procedimiento para determinar la suspensión de la terapia inmunosupresora. No solo esto, sino que se ha determinado que la normalización de las animotransferasas no necesariamente implica que no exista evolución a cirrosis. Encontramos que los pacientes con cirrosis al inicio determinada mediante biopsia o por las características clínicas, no tuvieron biopsia de seguimiento ya que se determinó no eran aptos para recibir tratamiento inmunosupresor. Incluso esta establecido la realización de nueva biopsia hepática 1 año después de haber normalizado animotransferasas o a los dos años de tratamiento adecuado.(14)

Es muy importante mencionar de los reportes de reversión de la fibrosis tras establecer tratamiento inmunosupresor. A este respecto fue posible analizar un 20.8% con al menos 2 biopsias. De esto resalta que todos presentaron evolución a la mejoría. Lo cual destaca la importancia del seguimiento histológico. En este sentido lo publicado por Mohamadnejad M, concuerdan con estos resultados. El autor menciona en sus resultado de 19 pacientes, mejoría en la fibrosis en 70%, sin cambio en 25% y empeoramiento en 1 paciente (5%). (15,16)

El estudio conducido por Czaja et al. indica que 20% de 79 pacientes tuvieron resolución completa de la fibrosis, 4 de 8 pacientes que no presentaron fibrosis al inicio del tratamiento se incremento de la fibrosis al final. El autor concluye que la fibrosis en la hepatitis autoinmune es un proceso dinámico que conlleva la necesidad de un seguimiento estrecho mediante histología.(13)

Esto último tiene que ver con el tratamiento establecido. El tratamiento inicial más utilizado fue el de la combinación de azatioprina con prednisona y en segundo lugar prednisona sola. Confirmando lo expuesto en párrafos anteriores, la decisión para tratar a los pacientes fue con base en la alteración las PFHs. Esto también indica que se debe protocolizar a estos pacientes para que desde su ingreso tengan un seguimiento adecuado. Se ha establecido que la expectativa de vida de los pacientes con HAI es de 80% a 20 años y que no difiere de lo pacientes controles de la misma edad y región geográfica. (17)

En relación a las complicaciones presentadas por el grupo de pacientes estudiados mostrados en los resultados indican que 33.8% de los pacientes evolucionaron a cirrosis independiente del tratamiento establecido en contraposición del 40% reportado en la literatura mundial. Indica también que 7.79% presentó sangrado variceal, 20.77% con ascitis manifestada clínicamente, 5.19% con PBE, 11.68% con encefalopatía hepática y

solo una paciente con hepatocarcinoma. En relación a el hepatocarcinoma, ha sido reportada como una complicación infrecuente en HAI que ha sido incluso meritoria de reportes de caso y se hace alusión además que cuando se presenta tiene un curso agresivo.(18)

Se ha establecido que el carcinoma hepatocelular se presenta en un 7% de los pacientes de HAI.

Este estudio reportó 1 paciente con HAI que desarrolló cirrosis hepática, siendo 0.5% del total de pacientes con un seguimiento de 1732 pacientes-año, reafirmando la baja frecuencia de esta entidad y que ha llevado a la recomendación de descartar infección por virus de la hepatitis C mediante determinación de carga viral por PCR en todo paciente con HAI y masa hepática. (19)

Por ultimo destaca que la recaída de la enfermedad confiere un peor pronóstico. Se ha determinado que un 50% de los pacientes tienen recaída en los 6 primeros meses de tratamiento y la posibilidad de que esto ocurra posterior a un año de tratamiento adecuado es de 8%. La recaída indica mayor probabilidad de segunda recaída en este subgrupo de pacientes. Confiere probabilidad de desarrollo de cirrosis en 40% los que recaen contra 18% de los que no lo hacen y muerte por hepatopatía en 15 contra el 4% de los que no recaen; además la recaída en forma repetida, identifica pacientes que requieren de tratamiento indefinido.(3)

En nuestros pacientes se presentó recaída en 5 pacientes con cirrosis establecida y en 13 pacientes de los pacientes sin cirrosis al diagnóstico. No se presentó recaída en 21 pacientes con cirrosis establecida y también 37 pacientes sin cirrosis no presentaron recaída. Es decir que 64.93% de los pacientes no presento recaída durante todo su seguimiento.

No existen reportes de el tipo de descompensación en pacientes con cirrosis por HAI y la relación con muerte por causas hepáticas; sin embargo nuestro estudio muestra una mortalidad durante el periodo de observación fue de 10.38% del total de los pacientes y solo 3 pacientes fallecieron por causas relacionadas a hepatopatía (3.89%).

VIII.- CONCLUSIONES

La hepatitis autoinmune es una enfermedad con curso muy heterogéneo y manifestaciones clínicas variadas. Estas pueden incluir un curso asintomático manifestado solo por alteración de las pruebas de función hepática. Se requiere iniciar un protocolo de estudio estandarizado para el abordaje diagnóstico de estos pacientes así como para su seguimiento, debido a que solo con esta estrategia es posible evaluar la respuesta al tratamiento y el verdadero impacto pronóstico de la terapéutica debido a que se conoce que el seguimiento bioquímico no indica la progresión de la fibrosis.

Por otro lado es importante mencionar que la determinación de HLA puede tener implicaciones diagnósticas y pronósticas y es necesario estudiar estos factores sobre los pacientes en que el diagnóstico está en duda.

El score del grupo internacional para el estudio de la hepatitis autoinmune presenta una alta sensibilidad pero no es capaz de discriminar entre pacientes con síndromes complejos o variantes de la hepatitis autoinmune.

Se encuentra bien determinado que la presencia de actividad a pesar del tratamiento confiere alto riesgo de cirrosis hepática y descompensación de la misma. Sin embargo observamos que la gravedad de la presentación de la enfermedad no necesariamente se correlaciona con incremento de la mortalidad. Se debe estandarizar el tratamiento a seguir en nuestros pacientes y realizar monitoreo de la respuesta y de los efectos adversos que se presenten y establecer tratamientos de segunda línea ante recaídas o falta de respuesta al tratamiento.

También es necesario homologar la manera en que se reportan los estudios histopatológicos para poder dar el seguimiento adecuado de los pacientes y permitir discriminar su evolución histológica.

Todo esto llevará a un mejor entendimiento y manejo del paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune.

IX.- BIBLIOGRAFIA:

- 1.- **Czaja A, Mackay I, Rodes J, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group* Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929-938
- 2.- **Feld J, et al.** Epidemiology of autoimmunity liver disease. *J of Gastroenterol and Hepatol* 2003 18: 1118-1128.
- 3.- **Czaja A, Al-Khalidi JA,** Current concepts en the diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proceedings* 2001; 76 (12): 1237-52
- 4.- **Mackay I, Toh B.** Autoimmune Hepatitis: The Way We Were, the Way We Are Today and the Way We Hope to Be*. *Autoimmunity* 2002; 35 (5):293-305
- 5.- **Youssef WI, Tavill AS.** Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Oct;35(4):345-9
- 6.- **Vazquez-García MN, Kershenovich D, et al.** MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1998 Jun;28(6):985-90
- 7.- **Goldberg AC, Bittencourt PL, et al.** Analysis of HLA Haplotypes in Autoimmune Hepatitis Type 1: Identifying the Major Susceptibility Locus. *Human Immunology* 2001; 62: 165–169
- 8.- **Czaja A, Ben-Ari Z.** Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49: 589-594
- 9.- **Feld J, Dinh H, et al.** Autoimmune Hepatitis: Effect of Symptoms and Cirrhosis on Natural History and Outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62
- 10.- **Kessler WR et al.** Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jul;2(7):625-31
- 11.- **Miyake Y et al.** Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 May 1;23(9):1347-53
- 12.- **Luxon B.** Autoimmune hepatitis Making sense of all those antibodies. *Postgrad Med* 2003;114 (1): 79-88
- 13.- **Czaja A, Carpenter H.** Progressive Fibrosis During Corticosteroid Therapy of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1631–1638

- 14.- **Czaja A, Freese D.** Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36 (2): 479-97
- 15.- **Czaja A, Carpenter H.** Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J of Hepatology* 2004; 40 646–652
- 16.- **Mohamadnejad M.** Impact of Immunosuppressive Treatment on Liver Fibrosis in Autoimmune Hepatitis, *Dig Dis & Sci* 2005 March; 50 (3): 547–551
- 17.- **Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ.** Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110:848-857
- 18.- **Nishiyama R, et al.** Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2004) 11:215–219
- 19.- **Park AZ.** Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis & Sci*, 2002 Oct; 45(10): 1944–1948

ANEXO 1**FORMATO DE CAPTACIÓN DE DATOS****A) General:**

Registro: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Lugar de origen: _____

Tratamientos
establecidos: _____

Panel viral: _____

Gramos de alcohol consumidos: _____

B) Enfermedades autoinmunes relacionadas:

a) Cual(es): _____ b) Tratamientos establecidos: _____

b) Cuanto tiempo: _____

C) Hepatitis Autoinmune:

Fecha de Inicio de síntomas: _____

Síntomas de inicio: _____

Fulminante/subfulminante: _____

Falla hepática grave: _____

Tipo de HAI: _____

Patrón de ANAs _____ AML _____ Otros Acs _____

Score de GIEHAI: a) Pretratamiento: _____ b) Postratamiento: _____

Evolución: _____

D) Laboratorios:

Valores basal 1 año 2 años 5 años

Hb

Hto

HCM

CMHC

PLQ

Leu

Neu

Lin

Eo

Ba

BT

BD

BI

ALT

AST

FA

PT

Alb

Glob
 TP
 TTP
 Glu
 BUN
 Na
 Cl
 K
 CO2
 alfaFP

D) Biopsia hepática:

- a) IAH biopsia inicial _____ grado de fibrosis _____
 b) No de biopsias _____
 c) IAH postratamiento 1ra _____ 2da _____ 3ra _____ 4ta _____
 d) Grado de fibrosis 1ra _____ 2da _____ 3ra _____ 4ta _____

E) Tratamiento:

Tratamiento establecido: _____

Criterio de inicio de tratamiento: _____

Criterio de interrupción de tratamiento:

I.- Mejoría: a) Clínica _____ b) Bioquímica _____ c) Histológica _____ d) Combinación _____

II.- Complicación de tratamiento _____ Cual: _____

III.-Cirrosis descompensada: _____ Razón _____

IV.-Otra _____

Tiempo de tratamiento: _____

Apego al tratamiento: _____

Tiempo de inicio de tratamiento y normalización de PFHs:

Tiempo entre biopsia hepática inicial y de seguimiento:

Cirrosis estable al inicio: si ___ no ___ Child-Pugh _____ Puntos _____

F) Complicaciones asociadas a hepatopatía:

- a) hemorragia variceal: _____ A cuanto tiempo de diagnóstico: _____
 b) Ascitis _____
 c) PBE _____ No. _____
 d) Encefalopatía hepática _____
 e) Hepatocarcinoma _____

G) Evolución:

- a) internamientos
 b) Mejoría bioquímica
 c) Mejoría Histológica

H) Evolución y desenlace relacionado a hepatopatía

Cirrosis hepática en evolución:

Si _____ No _____

Transplante hepático

No de pacientes:

Muerte relacionada a enfermedad hepática:

Especificar la causa:

Muerte por otras causas:

Especificar la causa:

ANEXO 2

Score diseñado por el Grupo Internacional para el Estudio de la Hepatitis Autoinmune

Categoría	Factor	Score	Categoría	Factor	Score
Sexo	Femenino	+2	Enf. AI concurrente	Cualquiera no hepática	+2
FA:AST (o ALT)	> 3	-2	Otros anticuerpos	Anti-SLA/LP, actina	+2
	< 1.5	+2			
globulinas o IgG	> 2.0	+3	Caract. Histológicas	Hepatitis de interfase	+3
				Cel plasmáticas	+1
				Rosetas	+1
				Ninguno de lo anterior	-5
				Cambios biliares	-3
				Caract. atípicas	-3
ANA, AML o AntiLKM1	> 1:80	+ 3	HLA	DR3 o DR4	+1
	1:80	+ 2			
	1:40	+ 1			
	<1:40	0			
AAM	positivo	-4	Respuesta al tto	Solo remisión	+2
				Remisión con Recaída	+3
Marcadores virales	positivo	-3			
	negativo	+3			
Drogas hepatotóxicas	Si	-4	Score pretratamiento		
	No	+1	Diagnóstico definitivo		> 15
Alcohol	< 25g/d	+2	Diagnóstico probable		10-15
	> 60g/d	-2	Score postratamiento		
			Diagnóstico definitivo		> 17
			Diagnóstico probable		12-17