



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO EN NIÑOS CON HEPATITIS  
AUTOINMUNE**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. ANA CAROLINA OGAZ CAMPOS**

**TUTORES:**

**DRA. SINDY LEDESMA RAMIREZ**

**DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN**

**DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2017**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por permitirme realizar todas las metas que me he propuesto, dentro de las cuales incluyo ejercer esta noble profesión.

A mi familia por su apoyo y amor incondicional en todo momento, por no dejarme sola a pesar de la distancia y momentos difíciles.

A todos los maestros y compañeros a lo largo de mi formación como pediatra y gastroenteróloga, por toda la enseñanza que recibí de cada uno de ellos y sobre todo por convertirse en una nueva familia para mí.

## CONTENIDO

	Página
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	12
Planteamiento del problema.....	13
Pregunta de investigación .....	14
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	16
Aspectos éticos.....	24
Resultados .....	25
Discusión.....	35
Conclusiones.....	38
Referencias .....	39
Anexos.....	44

## RESUMEN

**Antecedentes.** El tratamiento inmunosupresor con esteroides y tiopurina induce remisión en 80% de los pacientes con HAI mostrando respuesta desde las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo en la población pediátrica las recaídas son frecuentes, con mayor riesgo de cirrosis, enfermedad hepática crónica terminal y muerte.

**Objetivo.** Determinar los factores pronóstico de respuesta a tratamiento en niños con HAI. **Material y métodos.** Cohorte de 40 pacientes con diagnóstico de HAI. Se determinó la respuesta a tratamiento a los 6 y 12 meses de seguimiento analizando características clínicas, bioquímicas e histológicas. Se realizó regresión logística polinomial para identificar los factores asociados a la respuesta a tratamiento.

**Resultados.** 70% fueron del sexo femenino, mediana de edad  $8\pm 3.8$  años. Presentación clínica más frecuente hepatitis crónica (72.5%), después hepatitis aguda (17.5%) y por último FHA (10%). 85% fue HAI tipo 1. Se encontró una alta frecuencia de fibrosis (37/40 o 92.5%). De ellos, el 40.5% de pacientes (15/37) con cirrosis hepática al diagnóstico. Todos recibieron tratamiento con esteroide, 35 pacientes (87.5%) además tiopurina. Existió una disminución de AST, ALT e IgG en la mayoría de los pacientes, manteniéndose a los 12 meses con una  $p < 0.001$ . Se establecieron 4 patrones de respuesta: respuesta temprana y persistencia en remisión, respuesta tardía, respuesta temprana y recaída posterior y pacientes sin respuesta al tratamiento. La respuesta tardía se asoció con una presentación crónica, inflamación severa y fibrosis severa o cirrosis (riesgo de 2.7, 2.6 y 2.3 veces más respectivamente). Para recaída el factor más importante fue la presentación crónica de la enfermedad. El único factor relacionado con la falla al tratamiento fue la presencia de fibrosis severa o cirrosis al diagnóstico con un riesgo de 5.2 veces más ( $p=0.06$ ).

**Conclusiones.** Más de la mitad de los pacientes tendrá una adecuada respuesta a tratamiento al año. El resto de ellos no tendrá una respuesta satisfactoria por lo que la presentación crónica de HAI, inflamación severa y fibrosis avanzada o cirrosis al diagnóstico obliga a dar seguimiento estrecho a los pacientes y considerar terapia alternativa para evitar complicaciones.

## **ANTECEDENTES**

### ***Introducción***

La primera descripción de la hepatitis autoinmune (HAI) se realizó en 1950 cuando Jan Waldenström, médico suizo, describe un grupo de mujeres con hepatitis asociada a telangiectasias, acné, niveles elevados de inmunoglobulina y anticuerpos antinucleares positivos. Posteriormente Ian Mackay en 1956 acuña el término hepatitis lupoide a dicho cuadro clínico. Al encontrar que estos cuadros de hepatitis son recurrentes se reconoce como hepatitis crónica y no es hasta 1990 que se forma el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG, por sus siglas en inglés) que se introduce el término de manera oficial <sup>1,2</sup>.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria hepática y progresiva, que afecta principalmente al sexo femenino y se caracteriza serológicamente por transaminasemia, niveles elevados de inmunoglobulinas y autoanticuerpos e histológicamente por la presencia de hepatitis de interfase, en ausencia de etiología conocida <sup>3</sup>. En niños y adolescentes, se presenta comúnmente de manera aguda y tiene un curso más agresivo que en la edad adulta, evolucionando rápidamente a cirrosis y falla hepática si no se inicia el tratamiento lo más rápido posible <sup>4</sup>.

### ***Epidemiología***

Se manifiesta desde la infancia hasta la vejez, siendo más común en la edad pediátrica en la etapa prepuberal. Puede presentarse en todas las razas, si bien es más frecuente en la raza blanca. En México no se cuenta con una prevalencia de HAI, en Europa se reportan 15-25 casos/ 100,000 habitantes. Durante los últimos años se ha registrado un incremento de los casos a nivel mundial y se conoce que la prevalencia y presentación varía acorde a la etnia describiendo que en hispanos la enfermedad suele presentarse con cirrosis y un curso más agresivo <sup>5</sup>.

### ***Clasificación***

La hepatitis autoinmune se clasifica de acuerdo a los autoanticuerpos circulantes:

- **HAI tipo 1:** representa el 80% de los casos en pediatría, se presenta alrededor de la pubertad, caracterizado por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anti músculo liso (smooth muscle antibody SMA). Hasta en 60% se pueden detectar autoanticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (soluble liver antigen SLA) también denominado antígeno hepatopancreático (liver-pancreatic antigen LP) o SLA/LP. Pueden existir también anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (anti neutrophil cytoplasmic antibodies pANCA) atípicos <sup>3,6,7</sup>.
- **HAI tipo 2:** 20% de los casos, tiende a presentarse en edades más tempranas incluso durante la etapa de lactante, se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón murino tipo 1 (liver-kidney-microsome-antibody LKM1) dirigidos contra un epítipo del citocromo P450IID6 (CYP2D6), y/o el anticuerpo anticitosol hepático (liver cytosol, LC1) <sup>3,6,7</sup>.

### ***Etiopatogenia***

La HAI es el resultado de una interacción entre diferentes factores: genéticos, inmunológicos entre otros de tal manera que un individuo genéticamente predispuesto tras la interacción con un agente ambiental desencadenaría el proceso autoinmune dirigido a la destrucción del hígado <sup>2</sup>.

El antígeno leucocitario humano (HLA) localizado en el cromosoma 6 es el que se ha asociado mayormente a HAI, específicamente HLA DRB1\*03 y HLA DRBI\*04 <sup>1</sup>. Las asociaciones de HLA con la hepatitis autoinmune varían según las diferentes etnias y puede causar una diferente edad de presentación, severidad de la enfermedad y respuesta a tratamiento. En México se realizó un estudio en 30 pacientes con HAI tipo 1 en donde el 36% de pacientes presentó el HLA DRBI\*0404 [16] <sup>2</sup>.

Las células que se encargan de orquestar el daño hepático son los linfocitos TCD4, los cuales mediante señales estimuladoras, múltiples interleucinas y citocinas pueden estimular la diferenciación a linfocitos Th1 y Th2, con esto la proliferación de linfocitos CD8, diferenciación a células plasmáticas y la producción de inmunoglobulinas <sup>6</sup>.

Los autoantígenos responsables de iniciar la respuesta inmune siguen siendo desconocidos, se ha propuesto un fenómeno de mimetismo molecular a partir de la similitud entre epítomos de agentes ambientales con proteínas homólogas: receptor de asialoglicoproteína (ASGPR) proteína de membrana específica del hígado que se expresa de manera abundante en los hepatocitos periportales, CYP2D6 y el antígeno soluble hepático o hepato pancreático dirigidos frente a una enzima perteneciente a la familia de las piridoxin transferasas fosfatodependientes <sup>1</sup>.

Dentro de los agentes desencadenantes encontramos múltiples medicamentos como minociclina, atorvastatina, diclofenaco, isoniacida, metildopa, nitrofurantoína, algunos productos de herbolaria e infecciones virales entre ellas hepatitis A, B o C <sup>8</sup>.

### ***Manifestaciones clínicas***

Existen tres patrones de presentación clínica de la HAI en niños. En 40% se presenta en forma de hepatitis aguda, indistinguible de un cuadro de hepatitis viral caracterizado por mal estado general, náusea, vómito, hiporexia, dolor abdominal seguido de ictericia, coluria y acolia <sup>8,9</sup>. Algunos niños, especialmente los que son anti LKM positivos desarrollan falla hepática aguda con alta tasa de mortalidad. En 25 a 40% de los pacientes el curso es insidioso con varios eventos de ictericia, fatiga, cefalea, pérdida de peso, amenorrea con un transcurso de meses, incluso hasta años previos al diagnóstico. El otro 10% de los niños no tiene historia de ictericia sin embargo se presenta con signos de hipertensión portal esplenomegalia, plaquetopenia, red venosa colateral, sangrado de tubo digestivo alto secundario a varices esofágicas, pérdida de peso <sup>9,10</sup>. Sin embargo la mayoría de los niños presentará a la exploración física datos de hepatopatía crónica con cambios cutáneos como telangiectasias, eritema palmar, estrías, además de hígado firme y esplenomegalia <sup>11</sup>.

Hasta 20% de los pacientes pueden presentar otros padecimientos autoinmunes dentro de los cuales se encuentran diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea, vitíligo, lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal <sup>11,12</sup>.

Existen también otras maneras de presentación de la HAI descritas en adultos pero que también se han encontrado en niños como son la HAI seronegativa con



ausencia de anticuerpos específicos de la enfermedad, el síndrome de sobreposición que incluye HAI más colangitis esclerosante primaria (CEP) y el síndrome APECED llamado así por sus siglas en inglés (autoimmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy) en el cual los pacientes pueden cursar con enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea además de HAI en específico tipo 2, con herencia autosómica recesiva <sup>13,14</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de HAI requiere la presencia de características clínicas, serológicas e histológicas además de la exclusión de otras hepatopatías como hepatitis viral, inducida por fármacos, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina y hemocromatosis <sup>3,15,16</sup>.

Los hallazgos en laboratorios muestran incremento de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) con niveles generalmente menores a 500 U/L sin embargo pudiéndose encontrar hasta más de 1000 U/L. Algunos pacientes se suelen presentar con datos de colestasis, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa e incremento de la fosfatasa alcalina (FA) y gama glutamil transferasa (GGT) que raramente excede de 4 veces su valor normal. Otro dato característico es la elevación de la inmunoglobulina tipo G desde 1.2 a 3 veces más su valor normal y en pacientes con HAI tipo 2 se ha descrito la deficiencia de inmunoglobulina tipo A. Puede existir también anemia normocítica normocrómica y leucopenia <sup>2</sup>.

Respecto a los autoanticuerpos se encuentran generalmente los ANA, SMA y anti LKM 1 los cuales son necesarios para realizar el diagnóstico y nos permiten clasificar la enfermedad <sup>3,16,17</sup>.

La biopsia hepática es un pilar diagnóstico, permite definir estadio y actividad, se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario periportal que rompe la placa limitante y se conoce como hepatitis de interfase. Se encuentra fibrosis en todos los casos sin embargo con distintos grados de la misma <sup>7</sup>.

Dada la necesidad de estandarizar el diagnóstico y establecer el tratamiento de forma temprana en 1993 el IAIHG creó los criterios diagnósticos de HAI, fueron

revisados en 1999 <sup>18</sup> y simplificados en el 2008 <sup>19</sup> (Tabla no.1). Debido a que estos criterios se establecieron en adultos en el 2012 Mileti et al seleccionaron 37 niños con diagnóstico de HAI y 40 niños con diagnóstico de alguna otra hepatopatía para evaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios simplificados en el 2008, encontrando que dichos criterios cuenta con una sensibilidad del 87% y especificidad del 89%, así como la observación de que no puede ser utilizado en niños que se presentan con falla hepática aguda ya que falla al identificar la HAI como la etiología <sup>20,21</sup>.

**Tabla 1.** Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI

<b>Variable</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>Puntos</b>
<b>ANA o SMA</b>	>1:40	1
	>1:80	2
<b>Anti LKM</b>	>1:40	
<b>SLA</b>	Positivo	
<b>IgG</b>	>Valor normal	1
	>1.10 veces lo normal	2
<b>Biopsia hepática</b>	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2
<b>Hepatitis viral descartada</b>	Sí	2

Puntaje >6: probable HAI, >7 definitivo HAI

ANA, anticuerpos antinucleares; SMA anticuerpos anti músculo liso; anti-LKM anticuerpos hígado riñón microsomales; SLA antígeno soluble hepático; IgG inmunoglobulina G; HAI hepatitis autoinmune. Tomado de Liberal R. *et al.* Autoimmune hepatitis

## **Tratamiento**

La hepatitis autoinmune tiene una buena respuesta a la inmunosupresión y el tratamiento debe ser iniciado lo más temprano posible para evitar la progresión del daño hepático. Las metas del tratamiento son reducir o eliminar el proceso inflamatorio, inducir a la remisión, mejorar los síntomas y prolongar la sobrevida <sup>15</sup>. Sin embargo es importante mencionar que en niños la cirrosis se presenta entre un 45 a 80% de los pacientes al momento del diagnóstico. Solo los pacientes que muestren cirrosis avanzada sin actividad inflamatoria no se beneficiarán del tratamiento <sup>22</sup>.

El tratamiento convencional consiste en prednisona (PDN) a dosis 1-2 mg.kg.día máximo 60 mg por día, con descenso de manera gradual posterior a 2 a 4 semanas para quedarse con una dosis de mantenimiento de 2.5 a 5 mg por día. En el 80% de los pacientes existe una disminución de las transaminasas a los 2

meses, denominándose buena respuesta a tratamiento, sin embargo la completa normalización de pruebas de funcionamiento hepático puede tardar meses <sup>3</sup>. La azatioprina (AZT) se agrega al manejo dependiendo del protocolo de diferentes centros. En algunos solo se añade AZT si se presentan serios efectos adversos secundarios al uso de esteroides, iniciando con una dosis de 0.5 mg.kg.día y pudiendo incrementarse hasta 2-2.5 mg.kg.día hasta el control. En otros centros se inicia después de unas semanas con esteroide a dosis de 0.5-2 mg.kg.día y después de que se documentó descenso de las transaminasas. Por último en algunos otros centros se agrega AZT de manera paralela al esteroide sin embargo se ha documentado hepatotoxicidad sobre todo en pacientes con ictericia <sup>23,24,25</sup>.

Así la remisión se define como la normalización de las transaminasas y niveles de IgG, títulos muy bajos o negativos de anticuerpos y una resolución de la inflamación histológica <sup>25,26</sup>. Posterior a 4 años de tratamiento se documenta que en el 95% de los pacientes la inflamación portal ha desaparecido y existe mejoría en la fibrosis. La recaída se presenta cuando existe incremento de las enzimas hepáticas luego de alcanzada la remisión, esto ocurre en aproximadamente un 40% de los pacientes y se asocia a mal apego a tratamiento especialmente en adolescentes, ameritando incremento en la dosis de esteroide de manera temporal. El riesgo de recaída se ha relacionado con administración de esteroide en días alternos y se recomiendan dosis bajas de manera diaria <sup>27,28</sup>.

En el año 2013 Woynarowski et al hicieron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego donde incluyeron a 46 niños y compararon la respuesta a tratamiento entre budesonide y prednisona, ambos con azatioprina, encontrando que budesonide causa menos efectos adversos, sin embargo es menos efectiva para inducir la remisión que prednisona <sup>29</sup>.

La ciclosporina se puede utilizar como alternativa de tratamiento y se ha documentado que induce la remisión en un periodo de 6 meses para posteriormente agregar azatioprina <sup>29</sup>. En los casos refractarios a tratamiento se ha descrito el uso de micofenolato de mofetilo y tacrolimus <sup>3,25</sup>.

El tiempo óptimo para estar bajo tratamiento inmunosupresor es desconocido en la HAI. La retirada del tratamiento solo se puede realizar en caso de encontrar una biopsia hepática con mínima o ningún dato de inflamación y permanecer 1 a 2

años con pruebas de funcionamiento hepático normales, niveles normales de IgG y títulos muy bajos o negativos de anticuerpos <sup>30</sup>. Se recomienda no retirar el tratamiento en los primeros tres años de diagnóstico o al inicio de la pubertad ya que esto se relaciona con recaídas <sup>3</sup>.

El pronóstico en los niños con HAI que responden a tratamiento es favorable con una buena calidad de vida, sin embargo los niños que desarrollan enfermedad hepática crónica terminal tienen una calidad de vida disminuida y requerirán trasplante hepático un 10% de los niños con HAI <sup>30,31</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática crónica poco descrita en la población pediátrica mexicana, encontrando en los últimos 10 años solo un estudio publicado en el año 2014 donde Nares y Jaramillo describen la evolución de 20 casos de HAI en niños en el norte del país concluyendo que el retardo en el diagnóstico conduce a complicaciones y que la enfermedad en niños tiene una presentación más agresiva que en el adulto.

En la literatura revisada se encuentra que el 20% de los pacientes pediátricos con HAI tiene una mala evolución desarrollando cirrosis e insuficiencia hepática llevándolos a la muerte. Existen estudios realizados en población adulta en los cuales identifican la edad temprana al diagnóstico, presencia de cirrosis hepática y niveles elevados de IgG como factores de mal pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo no existen este tipo de estudios en población exclusivamente pediátrica por lo que se desconocen los factores que puedan propiciar esta evolución y mala respuesta a tratamiento.

Por esto se considera necesario identificar dichos factores de manera temprana, para establecer tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Además de contribuir con el conocimiento sobre esta enfermedad, diagnóstico y tratamiento en la población pediátrica mexicana.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hepatitis autoinmune es la primera enfermedad hepática crónica para la que se ha demostrado en ensayos clínicos un tratamiento eficaz, los corticoesteroides. Sin embargo 50 años después de la primera descripción de la enfermedad sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico, esto se puede explicar debido a que la enfermedad es relativamente rara y su presentación clínica es heterogénea.

Como otras enfermedades raras, los estudios clínicos se ven obstaculizados por el número limitado de pacientes que pueden incluir en sus estudios y en la población pediátrica esto ha sido más evidente.

La gran heterogeneidad de su presentación que puede ir desde una hepatitis crónica silente hasta una falla hepática aguda obliga al clínico a descartar primeramente causas infecciosas, posteriormente metabólicas, tóxicas e inmunológicas necesitando así una alta sospecha para el diagnóstico y con ello evitar el retardo en el mismo, instaurar el tratamiento adecuado y reducir la aparición de complicaciones.

Es de vital importancia conocer los factores pronósticos de respuesta al tratamiento para evitar la presencia de complicaciones las cuales condicionan un alta morbimortalidad e incluso pueden llegar a requerir trasplante hepático.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores pronóstico de respuesta a tratamiento en niños con hepatitis autoinmune del servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPOTÉISIS**

En los pacientes de sexo femenino, la presentación de HAI en preescolares, el debut con falla hepática aguda y los niveles elevados de IgG al diagnóstico de la enfermedad están asociadas con mala respuesta a tratamiento en niños con HAI.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Determinar los factores pronóstico de respuesta a tratamiento en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune

### **Específicos**

- Identificar los factores epidemiológicos de los pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune asociados con la pobre eficacia al tratamiento farmacológico.
- Señalar los factores clínicos, de laboratorio e histológicos de los pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune asociados con la pobre eficacia al tratamiento farmacológico.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Tipo de estudio:** observacional, longitudinal y retrospectivo.

**Lugar donde se realizó el estudio:** Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Población:** Todos los pacientes con diagnóstico de HAI del servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica del año 2000 al 2014.

**Criterios de inclusión:** Todos los pacientes de 0 a 16 años 11 meses con diagnóstico de HAI mediante biopsia hepática entre 2000 y 2014 con seguimiento de mínimo 1 año después del diagnóstico.

**Criterios de exclusión:** Pacientes que no contaron con expediente completo y que no se les realizó biopsia hepática.

**Criterios de eliminación:** Pacientes en quienes se documentó mal apego al tratamiento y seguimiento en las consultas.

**Tamaño de muestra:** No se calculó el tamaño de muestra, se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune que cumplieran con los criterios antes mencionados del servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **Definición operacional de variables**

### **1. Variables independientes**

#### **1.1 Respuesta a tratamiento**

*Definición conceptual:* Evolución clínica del paciente tras la instauración del tratamiento específico. *Definición operacional:* paciente sin manifestaciones clínicas, disminución paulatina de enzimas hepáticas hasta disminuir dos veces su valor normal y normalización de niveles de inmunoglobulina G acorde al punto de corte para la edad, manteniéndose estas características durante 6 meses. Estos datos obtenidos del expediente clínico. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* Si o no.

### **2. Variables dependientes**

#### **2.1. Edad**

*Definición conceptual:* Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. *Definición operacional:* años cumplidos del paciente obtenidos del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* número de años.

#### **2.2. Sexo**

*Definición conceptual:* Denominación biológica que se otorga a los individuos de acuerdo a sus caracteres sexuales. *Definición operacional:* se establecerá de acuerdo al fenotipo del paciente en masculino o femenino. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* masculino o femenino.

#### **2.3 Presentación clínica**

*Definición conceptual:* Conjunto de signos y síntomas en un tiempo determinado en los que manifiesta la HAI. *Definición operacional:* se clasificará de acuerdo al tiempo de evolución, sintomatología y hallazgos bioquímicos en hepatitis aguda definida como elevación de las transaminasas mayor a dos veces su valor normal con una evolución menor a 6 meses, hepatitis crónica definida como la elevación de las transaminasas mayor a dos veces su valor normal con una evolución mayor a 6 meses, o falla hepática aguda definida como elevación del INR mayor a 2.0 segundos/ TP >20 segundos o INR mayor a 1.5 segundos/ TP >15 segundos más datos de encefalopatía en un paciente sin enfermedad hepática previa, según los

datos obtenidos del expediente clínico. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* hepatitis aguda, hepatitis crónica y falla hepática fulminante.

#### **2.4. Aspartato aminotransferasa (AST)**

*Definición conceptual:* enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. *Definición operacional:* enzima que señala el nivel de inflamación del tejido hepático al diagnóstico de la enfermedad y durante el seguimiento a 6 y 12 meses del diagnóstico, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales según la edad: recién nacido 25-75 U/l, lactante 15-60 U/l, 1-3 años 20-60 U/l, 4-6 años 15-50 U/l, 7-9 años 15-40 U/l, 10-11 años 10-60 U/l, 12-19 años U/l.

#### **2.5. Alanino aminotransferasa (ALT)**

*Definición conceptual:* Enzima aminotransferasa con gran concentración en hígado, en grado menor en corazón, músculo y riñón. *Definición operacional:* enzima que señala el nivel de inflamación del tejido hepático al diagnóstico de la enfermedad y durante el seguimiento a 6 y 12 meses del diagnóstico, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales según la edad: neonato/lactante 13-45 U/l, 2 años en adelante hombre 10-40 U/l, 2 años en adelante femenino 7-35 U/l.

#### **2.6 Bilirrubina total**

*Definición conceptual:* Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina, siendo la suma de la bilirrubina directa e indirecta. *Definición operacional:* pigmento que aumenta en algunas enfermedades hepáticas y de la vía biliar, se determinará su valor al diagnóstico y seguimiento a 6 y 12 meses del diagnóstico, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales 0.3-1.3 mg/dL.

#### **2.7 Bilirrubina directa**

*Definición conceptual:* Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina, se encuentra unida con ácido glucorónico para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis para su

posterior eliminación. *Definición operacional:* pigmento que aumenta en algunas enfermedades hepáticas y de la vía biliar, se determinará su valor al diagnóstico y seguimiento a 6 y 12 meses del diagnóstico, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales 0.1-0.4 mg/dL.

## **2.8 Bilirrubina indirecta**

*Definición conceptual:* Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina, se encuentra unida a la albúmina ya que aún no ha pasado por el proceso de glucoronización. *Definición operacional:* pigmento que aumenta en algunas enfermedades hepáticas y de la vía biliar, se determinará su valor al diagnóstico, y seguimiento a 6 a 12 meses del diagnóstico, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales 0.2-0.9 mg/dL.

## **2.9 Albúmina**

*Definición conceptual:* Proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y una de las más abundantes en el ser humano, vida media de 20 días, se sintetiza en el hígado. *Definición operacional:* proteína plasmática que se encuentra disminuida en pacientes con enfermedad hepática debido a la disminución en su síntesis, se determinará su valor al diagnóstico y seguimiento de 6 a 12 meses, se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales 3.6-5.2 gr/dL.

## **2.10 INR (International normalized ratio)**

*Definición conceptual:* Proporción del tiempo de protrombina del paciente a un normal (control) de la muestra elevado a la potencia del valor ISI (índice internacional de sensibilidad) para el sistema de análisis utilizado. *Definición operacional:* parámetro bioquímico que permite evaluar la síntesis de factores de coagulación que se realiza como función hepática, se determinará su valor al diagnóstico, así como 6 a 12 meses del diagnóstico y se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales de acuerdo a la edad 0 a 30 días (1.15-1.35 seg), 1 mes a 1 año (1.05-1.35 seg), 1

año a 5 años (0.92-1.14 seg), 6 a 10 años (0.87-1.20 seg), 11-16 años (0.97-1.30 seg).

### **2.11 Inmunoglobulina tipo G**

*Definición conceptual:* Es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo, se encuentra de manera predominante en los fluidos corporales como la sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal, constituyendo el 80% de las inmunoglobulinas, su tiempo de vida media es de 25 días. *Definición operacional:* anticuerpo que se eleva de manera características en los pacientes con HAI, se determinará su valor al diagnóstico, seguimiento a 6 y 12 meses del diagnóstico y se obtendrá del expediente clínico. *Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* niveles normales de acuerdo a la edad: 1 mes (251-906 mg/dL), 2 meses (206-601 mg/dL), 3 meses (176-581 mg/dL), 4 meses (196-558 mg/dL), 5 meses (172-814 mg/dL), 6 meses (215-704 mg/dL), 7-9 meses (217-904 mg/dL), 10-12 meses (294-1069 mg/dL), 1 año (345-1213 mg/dL), 2 años (424-1502 mg/dL), 3 años (441-1135 mg/dL), 4-5 años (463-1236 mg/dL), 6-8 años (633-1280 mg/dL), 9-10 años (608-1572 mg/dL), 14 años en adelante (639-1349 mg/dL).

### **2.12 Grado de fibrosis en biopsia hepática**

*Definición conceptual:* hallazgos en la biopsia hepática que describen el grado de fibrosis inflamatoria en parénquima hepático. *Definición operacional:* se determinará el grado de fibrosis hepática al diagnóstico tomando la información del reporte de patología, posteriormente se clasificará de acuerdo a la escala de METAVIR. *Escala de medición:* cuantitativa, ordinal. *Categoría:* Estadio 0 (F0) ausencia de fibrosis, estadio 1 (F1) presencia de fibrosis mínima, estadio 2 (F2) existencia de fibrosis moderada, dentro de algunas áreas del hígado, pudiendo alcanzar los vasos sanguíneos, estadio 3 (F3) muestra fibrosis avanzada, formando puentes entre los espacios porta, lo que puede unir todas las áreas de fibrosis, estadio 4 (F4) presencia de fibrosis muy avanzada o cirrosis.

### **2.13 Características histopatológicas en biopsia hepática**

*Definición conceptual:* hallazgos en la biopsia hepática que describe la presencia de infiltrado inflamatorio así como específicos de HAI. *Definición operacional:* se

determinará la presencia o ausencia de infiltrado linfoplasmocitario y se clasificará de acuerdo al índice de Knodell (anexo 1), así como la presencia o ausencia de hepatitis de interfase. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* Índice de Knodell: 0 puntos=hígado sin inflamación, 1-4 puntos= inflamación mínima, 5-8 puntos= inflamación leve, 9-12 puntos= inflamación moderada, más de 13 puntos inflamación severa. Presencia de hepatitis de interfase sí o no.

### **3. Variables de confusión**

#### **3.1 Tratamiento**

*Definición conceptual:* Tratamiento establecido en los pacientes con se realizó el diagnóstico de HAI. *Definición operacional:* se determinará que medicamento se otorgó al diagnóstico de la enfermedad, duración del mismo y si existió la necesidad de incrementar dosis, suspender, agregar otro medicamento al manejo. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* Prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, mercaptopurina, tacrolimus.

### **4. Variables de interés**

#### **4.1 Tipo de hepatitis autoinmune**

*Definición conceptual:* Clasificación de la hepatitis autoinmune de acuerdo a la presencia de anticuerpos circulantes identificados en el paciente. *Definición operacional:* se obtendrá del expediente clínico el reporte de anticuerpos solicitados para los pacientes con HAI, si se reportan ANA (anticuerpos antinucleares) >1:40 se clasificará como HAI tipo 1, si el reporte es SMA (anticuerpos anti músculo liso) >1:40 se clasificará también como HAI tipo 1, si el reporte es anti-LKM >1:40 (anticuerpos hígado riñón microsomales) se clasificará como HAI tipo 2. *Escala de medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* tipo 1 y tipo 2.

#### **4.2 Enfermedades autoinmunes asociadas**

*Definición conceptual:* Enfermedad de tipo inmunológico concomitante con hepatitis autoinmune. *Definición operacional:* Se investigará en el expediente clínico si existe la presencia de alguna enfermedad autoinmune que haya sido diagnosticada previo o posterior al diagnóstico de HAI en los pacientes. *Escala de*

*medición:* cualitativa, nominal. *Categoría:* enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, vitíligo.

### **4.3 Tiempo de inicio de tratamiento**

*Definición conceptual:* Número de días que transcurrieron desde inicio de síntomas hasta recibir tratamiento específico. *Definición operacional:* se revisarán los expedientes clínicos y se determinará el tiempo que transcurrió desde el inicio de síntomas específicos de HAI hasta el momento en recibir manejo con esteroide.

*Escala de medición:* cuantitativa, continua. *Categoría:* número de días.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se revisaron expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune entre el año 2000 a 2014 en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI.
- De los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se buscaron de manera intencionada el número de meses desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de HAI, así como manifestaciones clínicas y de laboratorio.
- Se recolectaron reportes de biopsia en el servicio de patología para determinar las características histopatológicas de la HAI.
- Se determinó el tratamiento que se administró, identificando medicamento, dosis y duración del mismo.
- Todos los datos anteriormente se registraron en hoja de recolección de datos (anexo 2) y se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Estadística descriptiva:** de las variables cuantitativas se obtuvo la media, moda, mediana y varianza, de las variables cualitativas los porcentajes o frecuencias.
- **Estadística inferencial:** para las variables cualitativas se utilizó la chi cuadrada o exacta de Fisher según su distribución y en el caso de las variables cuantitativas se realizó la prueba de t de Student o U de Mann Whitney. También se realizó un análisis multivariable través de análisis de regresión logística (se calculó el OR con un intervalo de confianza del 95%) de las variables relacionadas con la respuesta terapéutica.
- Se utilizó el software SPSS no.24



## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud. Se clasificó como investigación sin riesgo según el artículo 17 del título segundo de la ley General de Salud.

La información de los pacientes incluidos se mantiene de manera confidencial.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio 54 pacientes tenían el diagnóstico de hepatitis autoinmune de los cuales en 14 no se pudo establecer con claridad el seguimiento en relación a recaída.

Un total de 40 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y son los analizados en este trabajo. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes según la presentación clínica de los pacientes al momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes fueron atendidos por una hepatitis crónica (29/40 o 72.5%), de los cuales en poco más de la mitad (19/29 ó 65.5%) de los casos hubo un antecedente de por lo menos un episodio previo de ictericia. Cuatro pacientes (10%) debutaron con una falla hepática aguda y el resto (7 pacientes 17.5%) cursaban con una hepatitis aguda (transaminasemia, fiebre e ictericia).

Hubo un predominio de pacientes femeninos (70%) sin diferencias entre los grupos de presentación clínica. Con relación a la edad, los pacientes con FHA fueron más pequeños (mediana 3 años) con respecto a los otros grupos, en donde el promedio fue entre 7.5 a 12 años, diferencia no estadísticamente significativa.

Como se esperaba el tiempo de evolución a la detección fue más corto en los pacientes con FHA y HA, en una mediana de 1 mes; a diferencia de los casos crónicos con una mediana de 7.5 (HCA) y 10 meses (HClc),  $p < 0.001$ . Es de notar la mayor asociación de otras enfermedades en los pacientes con HCA.

Los niveles de transaminasas séricas e inmunoglobulinas tipo G fueron semejantes en todos los grupos de presentación clínica. La bilirrubina directa y el INR estuvieron elevados en los pacientes con FHA, diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros grupos.

Con respecto al tipo de hepatitis autoinmune, la mayoría fueron de tipo 1 (34/40 ó 85%) y solo 6 pacientes tuvieron un tipo 2.

**Tabla 1.** Comportamiento de la hepatitis autoinmune según presentación clínica

	HA N= 7	HClc N=19	HCA N=10	FHA N=4	Valor de p
<b>Sexo</b>					
Femenino	5 (71.4%)	13 (68.4%)	8 (80%)	2 (50%)	0.74
Masculino	2 (28.6%)	6 (31.6%)	2 (20%)	2 (50%)	
<b>Edad en años</b>					
Mediana (min-max)	12 (2-13)	8 (3-13)	7.5 (4-15)	3 (2- 8)	0.12
Tiempo detección al inicio del tratamiento*					
meses	1 (1-2)	10 (8.5-26.5)	7.5 (7-10)	1 (1 – 1.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Con enfermedades asociadas*</b>					
	2 (28.6%)	7 (36.8%)	8 (80%)	1 (25%)	0.06
<b>Laboratorio:</b>					
Medianas (Q1-Q3)					
AST (U/L)	394 (331-1401)	396 (286-759)	388 (112-600)	437 (141-1003)	0.50
ALT (U/L)	276 (227-1423)	341 (252-789)	297 (127-545)	599 (270-931)	0.63
BD (mg/dL)	7.2 (5.1-11.4)	4 (2.7-5.1)	0.5 (0.3-1.8)	12.2 (10.1-14)	<b>&lt;0.001</b>
Albúmina (g/dL)	3.5 (2.9-3.9)	3.4 (2.8-4)	4.2 (3.9-4.4)	3.5 (3.1-4.1)	<b>0.05</b>
INR	1.3 (1.15-1.55)	1.5 (1.3-1.5)	1.15 (1.1-1.2)	2 (1.8-2.2)	<b>0.001</b>
IgG (mg/dL)	2770 (2383-3722)	3276 (2628-4231)	2107 (1841-3660)	2314 (2289-2994)	0.16
<b>Tipo hepatitis autoinmune</b>					
1	6 (85.7%)	16 (84.2%)	9 (90%)	3 (75%)	0.92
2	1 (14.3%)	3 (15.8%)	1 (10%)	1 (25%)	

HA: Hepatitis aguda, HClc: Hepatitis crónica con antecedente de Ictericia, HCA: Hepatitis crónica asintomática y FHA: Falla hepática aguda. \*mediana (Q1-Q3), Prueba de Chi 2 razón de verosimilitud o prueba Kruskal Wallis según el caso. \*\*Enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria, enfermedades tiroideas, lupus eritematoso sistémico.

En el análisis histopatológico de la biopsia hepática, Tabla 2, mostró una alta frecuencia de fibrosis (37/40 ó 92.5%). De ellos, el 40.5% (15/37) ya con cirrosis hepática; sobre todo en aquellos pacientes con HC1c (47.9%), seguido de las HCA (40%). Según el índice de Knodell todos los pacientes cursaban con algún nivel de inflamación. Por grupos clínicos no se pudo establecer una diferencia con respecto al grado de la inflamación. Al analizar el hallazgo de hepatitis interfase encontramos que en el 77.5% (31/40) de los pacientes estuvo presente. Aunque no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de presentación clínica, si se observó una menor proporción con este hallazgo en los niños con HA (57.1%).

**Tabla 2.** Correlación entre la presentación clínica y los hallazgos en biopsia hepática

Hallazgo	HA N=7	HC1c N=19	HCA N=10	FHA N=4	Valor de p
<b>Grado de fibrosis</b>					
Metavir					
0	1 (14.3%)	-	2 (20%)	-	0.36
1	1 (14.3%)	2 (10.5%)	2 (20%)	1 (25%)	
2	4 (57.1%)	6 (31.6%)	1 (10%)	1 (25%)	
3	-	2 (10.5%)	1 (10%)	1 (25%)	
4	1 (14.3%)	9 (47.9%)	4 (40%)	1 (25%)	
<b>Índice Knodell</b>					
Inflamación mínima	1 (14.3%)	-	1 (10%)	-	0.39
Inflamación leve	2 (28.6%)	5 (26.3%)	3 (30%)	1 (25%)	
Inflamación moderada	1 (14.3%)	7 (36.8%)	4 (40%)	3 (75%)	
Inflamación severa	3 (42.9%)	7 (36.8%)	2 (20%)	-	
<b>Hepatitis Interfase</b>					
Si	4 (57.1%)	16 (84.2%)	8 (80%)	3 (75%)	0.57
No	3 (42.9%)	3 (15.8%)	2 (20%)	1 (25%)	

HA: Hepatitis aguda, HC1c: Hepatitis crónica con antecedente de Ictericia, HCA: Hepatitis crónica asintomática y FHA: Falla hepática aguda. Prueba de Chi 2 razón de verosimilitud.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión con esteroide a 1 mg/Kg peso por dosis, la mediana del tiempo de administración fue de 10 meses (de 2 a 12 m); a 35 pacientes (87.5%) además se les administró una tiopurina (azatioprina y mercaptopurina). Los cinco pacientes que no recibieron tiopurina fueron vistos en los primeros años de esta cohorte.

### **Respuesta a tratamiento**

Para evaluar la respuesta a tratamiento en nuestros pacientes se analizaron los valores de enzimas hepáticas e IgG al diagnóstico, 6 meses y 12 meses de seguimiento.

Como se muestra en la Figura 1, prácticamente en todos los pacientes se observó un descenso importante en sus valores de ALT a partir de los seis meses con respecto sus cifras diagnóstico (mediana 344 U/L contra 52.5 U/L a seis y 39.5 U/L a doce meses, diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.001$ ). Esta disminución también fue evidenciada para los valores de AST (Figura 2; mediana 395 U/L al diagnóstico contra 62.5 U/L y 46 U/L a los seis y doce meses,  $p < 0.001$ ).

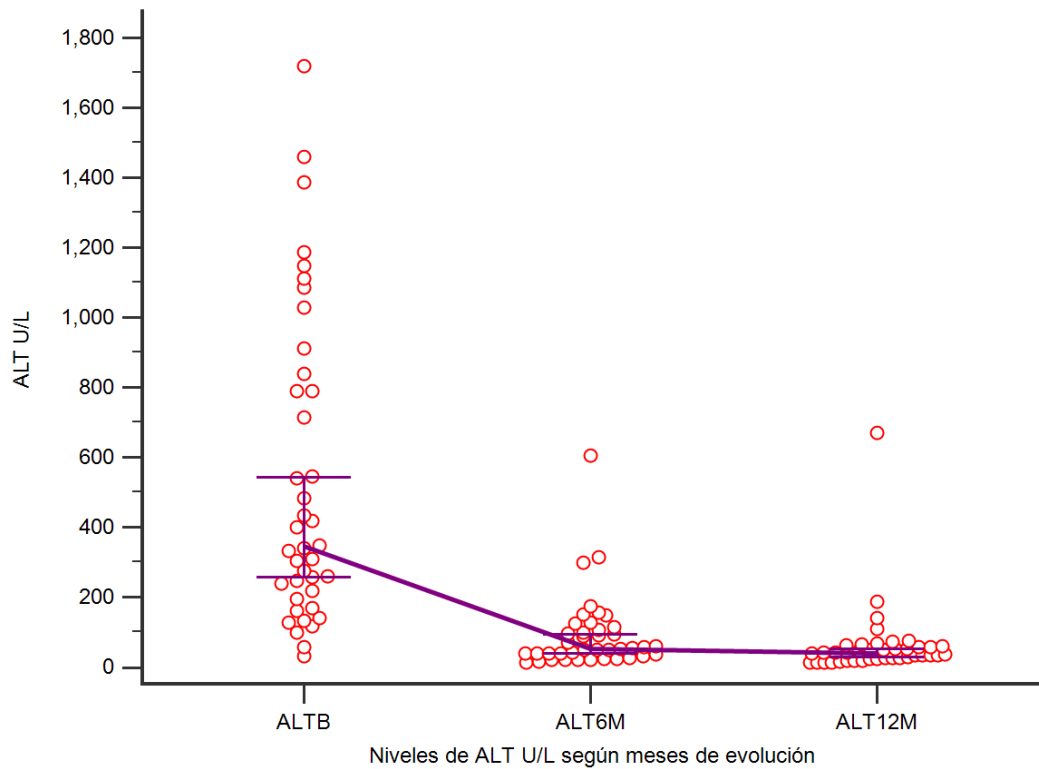


Figura 1. Comportamiento de los niveles de Alanino-amino transferasa sérica (ALT) en U/L en los pacientes con hepatitis autoimmune (N=40), al momento de iniciar el tratamiento (ALTB, mediana 344 U/L), a los seis (ALT6M, mediana 52.5 U/L) y doce meses (ALT12M, mediana 39.5 U/L) después. La línea morada marca las medianas de cada momento, las barras horizontales superior e inferior el cuartil 1 y 3, cada punto es un paciente. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ ; Prueba de Wilcoxon ALTB contra ALT6M y ALT12 M,  $p < 0.001$ , entre ALT6M y ALT12M  $p = 0.004$ .

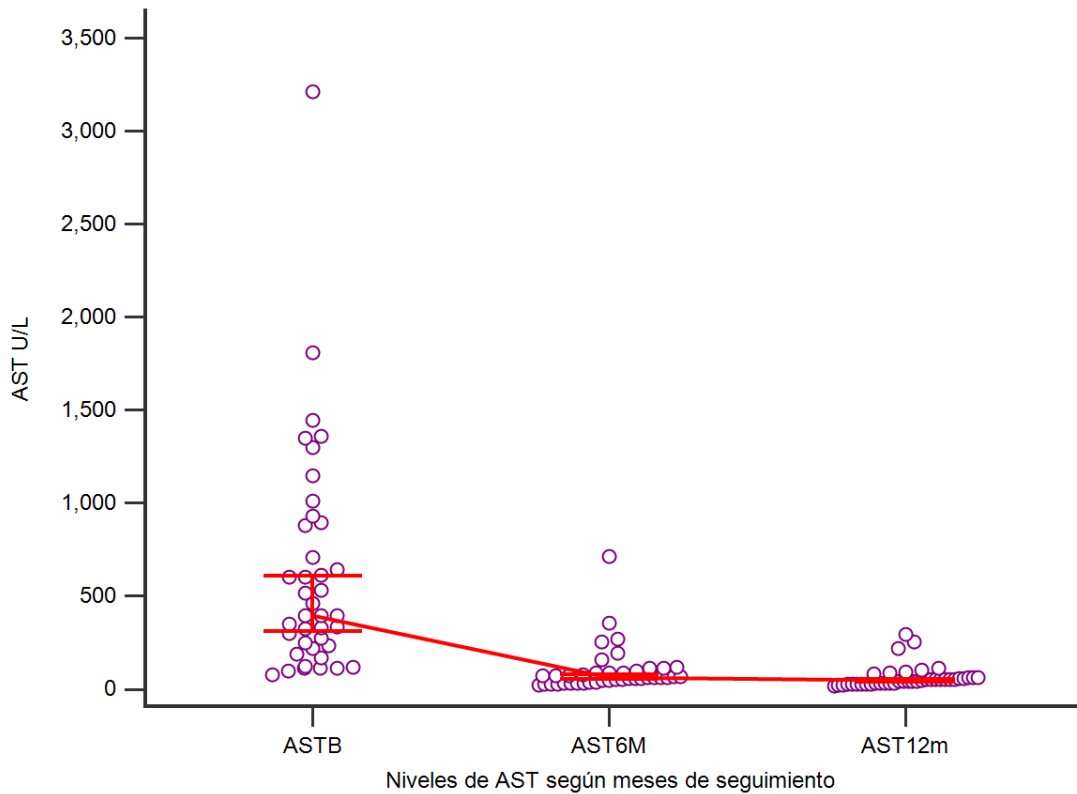


Figura 2. Comportamiento de los niveles de Aspartatoamino -transferasa sérica (AST) en U/L en los pacientes con hepatitis autoimmune (N=40), al momento de iniciar el tratamiento (ASTB, mediana 395 U/L), a los seis (AST6M, mediana 62.5 U/L) y doce meses (AST12m, mediana 46 U/L) después. La línea roja marca las medianas de cada momento, las barras horizontales superior e inferior el cuartil 1 y 3, cada punto es un paciente. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ ; Prueba de Wilcoxon ASTB contra AST6M y AST12m,  $p < 0.001$ , entre AST6M y AST12m  $p = 0.004$ .

Con respecto a los valores de inmunoglobulina tipo G, como se demuestra en la Figura 3, también hubo una reducción tanto a los 6 meses (IgG basal mediana 2,981 mg/dL contra 2,018 mg/dL) como a los 12 meses (mediana 1,650 mg/dL,  $p < 0.001$ ). En la mayoría de los pacientes sus valores estuvieron cercanos a los esperados para su edad.

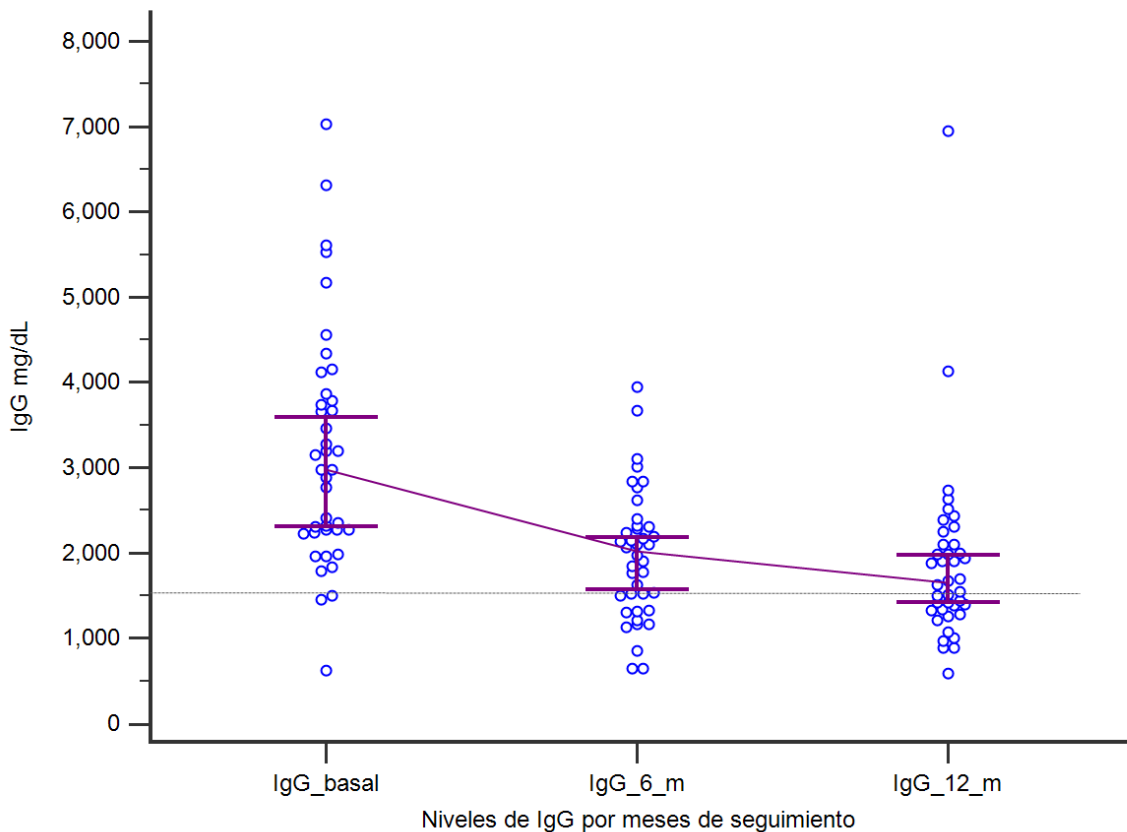


Figura 3. Comportamiento de los niveles de inmunoglobulina G (IgG) en mg/dL en los pacientes con hepatitis autoinmune (N=40), al momento de iniciar el tratamiento (IgG basal, mediana 2,981 mg/dL), a los seis (IgG6m, mediana 2,018 mg/dL) y doce meses (IgG12m, mediana 1,650 mg/dL) después. La línea morada marca las medianas de cada momento, las barras horizontales superior e inferior el cuartil 1 y 3, cada punto es un paciente. Prueba de Friedman  $p < 0.001$ ; Prueba de Wilcoxon IgG-basal contra IgG6m y IgG12m,  $p < 0.001$ , entre IgG6m y IgG12m  $p = 0.237$ .

Por el comportamiento de las enzimas hepáticas, pudimos establecer cuatro evoluciones clínicas: pacientes con una normalización a los seis meses (temprana) y que se mantuvieron sin elevar sus enzimas; otro grupo que la normalización la logró después de los seis meses; un tercer grupo quienes normalizaron sus enzimas tempranamente (<6m) pero estas volvieron a elevarse después de este tiempo (recaída); y finalmente, otro grupo que nunca normalizó sus niveles séricos de enzimas hepáticas. La Figura 4 muestra la evolución de los pacientes. Posterior al inicio del tratamiento, el 40% (16/40) de los pacientes presentaron una respuesta temprana con normalización de enzimas hepáticas e IgG antes de los 6 meses; de estos, el 75% (12/16) mantuvo su respuesta hasta los 12 meses (grupo respuesta



temprana-sostenida); a ellos se les sumaron 11 pacientes con respuesta posterior (grupo respuesta tardía) con lo cual, se pudo establecer que el 57.5% (23/40) de los pacientes tuvo una respuesta adecuada durante el año de seguimiento.

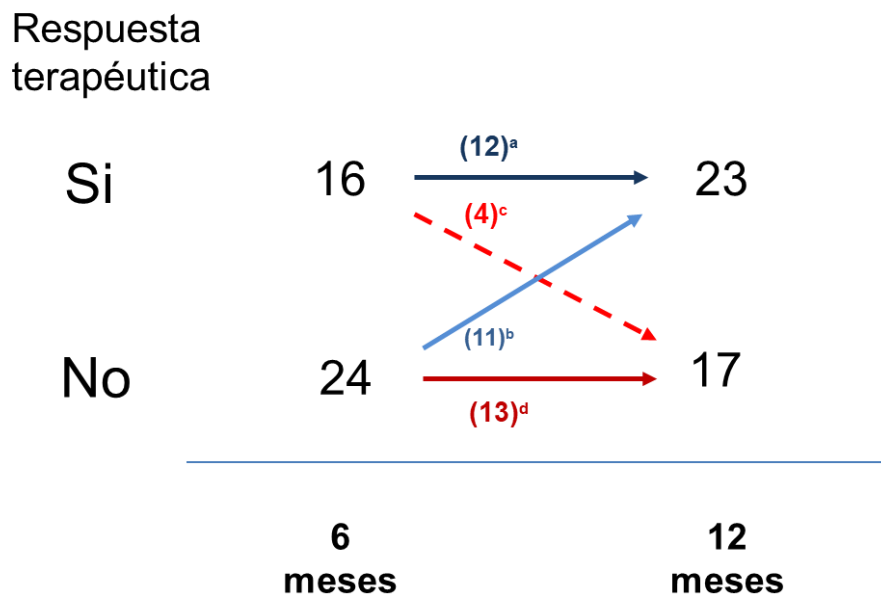


Figura 4. Respuesta terapéutica en los 40 pacientes con hepatitis autoinmune a los seis y doce meses de seguimiento. a) Pacientes con respuesta temprana (6 meses) y persistencia en remisión, b) pacientes con respuesta tardía (12 meses), c) Pacientes con respuesta temprana (6 meses) y recaída posterior y d) Pacientes sin respuesta al tratamiento.

Es de comentar que durante el transcurso del estudio, 4 pacientes habían respondido tempranamente pero después de los seis meses sus enzimas hepáticas nuevamente se elevaron sin alcanzar las cifras basales (grupo con recaída); es de señalar que solo en uno los niveles de IgG subieron nuevamente a niveles anormales (7030 mg/dL basal – 2620 mg/dL - 6945 mg/dL 12 meses).

Por último, 60% (24/40) de los pacientes no respondieron durante los primeros seis meses, pero de estos, el 54% (13/24) continuaron sin normalizar sus niveles de AST, ALT e IgG a los 12 meses. Por tanto, para los 12 meses el 42.5% (17/40) de los pacientes no tenían una respuesta adecuada al tratamiento.

En la Tabla 3 se analiza la respuesta terapéutica con base en la presentación clínica al diagnóstico. Como se muestra, en los once pacientes con una presentación aguda (FHA y HA) solo un paciente nunca respondió y en ninguno de los otros hubo recaídas. A diferencia de esto, en los pacientes con una hepatitis crónica al diagnóstico solo el 44.8% (13/29) respondieron al tratamiento durante el seguimiento, ya sea de forma temprana o tardía. Como se comentó anteriormente, cuatro recayeron (13.8%) después de una respuesta temprana y doce (41.4%) nunca respondieron ( $p = 0.04$ ).

**Tabla 3. Respuesta terapéutica según la presentación clínica**

Hallazgo	HA N=7	HCic N=19	HCA N=10	FHA N=4	Valor de $p$
<b>Tipo de respuesta</b>					
temprana y continua	3 (42.9%)	6 (31.6%)	2 (20%)	1 (25%)	
Tardía	4 (57.1%)	1 (5.3%)	4 (40%)	2 (50%)	<b>0.04</b>
Temprana y recaída	-	3 (15.8%)	1 (10%)	-	
No respuesta	-	9 (47.4%)	3 (30%)	1 (25%)	

*HA: Hepatitis aguda, HCic: Hepatitis crónica con antecedente de Ictericia, HCA: Hepatitis crónica asintomática y FHA: Falla hepática aguda. Prueba de Chi 2 razón de verosimilitud.*

Al analizar el posible efecto de la edad, sexo y coexistencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas en la respuesta terapéutica no encontramos diferencias, ya que estas estuvieron más relacionadas al cuadro clínico de presentación (Tabla 1).

En la Tabla 4 se describe el efecto de la condición clínica al diagnóstico y los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática con respecto al tipo de respuesta a tratamiento. En este análisis se consideró a la respuesta temprana y sostenida como la condición ideal a un tratamiento exitoso. De esta manera, una respuesta

tardía se asoció con una presentación crónica, la presencia de inflamación severa y con la existencia de fibrosis severa o cirrosis (riesgo de 2.7, 2.6 y 2.3 veces más respectivamente).

Para la presencia de una recaída el factor más importante de riesgo fue hacer el diagnóstico en etapa crónica; es decir esta posibilidad solo se dio en estos pacientes.

Por último, el único factor relacionado con la falla al tratamiento fue la presencia de fibrosis severa o cirrosis al diagnóstico con un riesgo de 5.2 veces más, diferencia marginalmente significativa ( $p=0.06$ ).

**Tabla 4. Factores asociados al tipo de respuesta terapéutica**

<b>Tipo de respuesta terapéutica</b>	<b>Factores</b>	<b>Razón de Momios</b>	<b>(IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Tardía (12m)</b>				
(N=11)	Hepatitis crónica contra aguda	<b>2.7</b>	(0.6-12.3)	0.27
	Inflamación severa	<b>2.6</b>	(0.4-4.8)	0.37
	Fibrosis severa/cirrosis	<b>2.3</b>	(0.4-14.5)	0.46
	Hepatitis de interfase	1.8	(0.3–9.7)	0.58
<b>Recaída</b>				
(N=4)	Hepatitis crónica contra aguda	<b>Infinito</b>		
	Inflamación severa	1.3	(0.1-14.3)	0.83
	Fibrosis severa/cirrosis	0.8	(0.07-8.9)	0.88
	Hepatitis de interfase	1.0	(0.8-12.9)	0.97
<b>Falla (12m)</b>				
(N=13)	Hepatitis crónica contra aguda	0.25	(0.03-2.0)	0.28
	Inflamación severa	1.2	(0.2-6.0)	0.82
	Fibrosis severa/cirrosis	<b>5.2</b>	(1-27.6)	<b>0.06</b>
	Hepatitis de interfase	0.7	(0.06-6.8)	0.79

*Regresión logística polinomial, grupo de contraste es pacientes con respuesta temprana (6m) y sostenida (N=12). Valor de p por estadístico de Wald. (IC= intervalo de confianza).*

## DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad poco descrita en nuestro país y aún más en la población pediátrica. Como se mencionó anteriormente, el tratamiento inmunosupresor evita la progresión del daño hepático y con ello, las complicaciones mermanentes de la calidad de vida y/o la muerte precoz. En este estudio evaluamos la situación en los pacientes atendidos en nuestro hospital, además de explorar los factores que pudieron influir en su respuesta favorable o inadecuada al tratamiento específico a base de esteroides (todos), así como en una alta frecuencia la adición de tiopurina, tal como ha sido recomendado en las nuevas guías de tratamiento <sup>5,15</sup>. Un primer punto a señalar fue la respuesta en más de la mitad de nuestros pacientes, quienes normalizaron sus niveles séricos de sus enzimas hepáticas a los 6 meses de inicio, criterio establecido por Ngu et al <sup>32</sup>. En el resto de la población sin respuesta favorable se analizaron con detalle los factores potencialmente asociados con esta falla.

A este respecto, encontramos que la presentación clínica crónica de la enfermedad fue un factor importante a la respuesta; los cuatro pacientes con recaída habían presentado una evolución de la hepatopatía por más de 6 meses de evolución y por lo menos, un evento de ictericia previo. También la evolución crónica se relacionó con un riesgo mayor para una respuesta tardía, lo cual no es lo ideal dada la inflamación perenne durante ese tiempo que continua ocasionando un daño hepático<sup>1,5</sup>.

Por otra parte, los hallazgos histopatológicos fueron también un factor importante para presentar: una respuesta tardía a tratamiento, una recaída e incluso tener falla al mismo. Una presencia de un índice de Knodell elevado por una inflamación severa se asoció a un tratamiento tardío. Así mismo, un grado de fibrosis avanzado o la presencia de cirrosis al diagnóstico también predijeron una respuesta tardía al tratamiento y, sobretodo, una falla terapéutica con la consecuente continuación el daño tejido hepático.

La forma de presentación clínica de la enfermedad también estuvo ligada a los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática al diagnóstico. Como lo señaló

Mieli-Vergani et al <sup>3</sup> en el año 2009, nosotros también encontramos que la forma crónica de la enfermedad se presentó con mayor frecuencia en nuestros pacientes pediátricos, pero, las formas agudas o con falla hepática fue mayor a sus pacientes adultos <sup>4</sup>.

Igual que con nuestros pacientes con grado de fibrosis avanzada o cirrosis al diagnóstico, quienes mostraron poca respuesta temprana e incluso alto riesgo a no responder; Ngu J y et al <sup>32</sup>, en un estudio de Nueva Zelanda en el año 2013 con 133 pacientes con HAI en las mismas condiciones (12 pacientes <20 años), también identificaron respuestas incompletas a los 12 meses de iniciado el tratamiento. En otro estudio, Kirstein et al <sup>33</sup> en 2015 informan que de sus 46 pacientes menores de 18 años, el 60% al diagnóstico tenían fibrosis avanzada o cirrosis y de ellos, el 76% tuvieron recaídas, condicionando la mayor necesidad de trasplante hepático y una baja expectativa de vida.

La respuesta a tratamiento tardía probablemente esté relacionada a la inflamación severa debido a una mayor infiltración celular en tejido hepático <sup>1</sup>. En el caso de la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis ligada a la presentación crónica de la enfermedad traducen una respuesta inflamatoria instalada, de larga duración, y con mínima o nula respuesta a tratamiento inmunosupresor y altas posibilidades de recaídas.

Sin embargo, autores como Li y et al. en China el año 2016 <sup>34</sup>, analizaron a pacientes cirróticos tratados con inmunosupresor y no tratados, encontrando que éstos últimos tuvieron una peor evolución de su enfermedad, por lo cual recomiendan dar tratamiento a todos.

Al igual que en el estudios en todo el mundo <sup>32,33</sup>, nosotros tampoco pudimos demostrar una relación de la respuesta al manejo relacionada con el sexo, en donde, nosotros como ellos tuvimos una mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino.

En cuanto a la edad, los estudios mencionados anteriormente <sup>32, 33</sup> y el de Muratori et al <sup>35</sup> en el año 2016, apoyan que la edad pediátrica se relacionará con falla al

tratamiento y mal pronóstico a largo plazo, sin embargo, ninguno analiza el riesgo por edades pediátricas; en nuestro estudio la edad no se relacionó con este fenómeno.

Por otro lado, nuestro estudio es el primero en la población pediátrica mexicana que analiza los factores pronósticos asociados a la respuesta a tratamiento. Lo publicado en nuestro país ha sido solo datos descriptivos y una revisión sobre tratamiento <sup>26,27</sup> y a nivel mundial <sup>32,33,35</sup> el análisis de tratamiento solo ha sido explorado en población adulta.

Nuestros datos aún necesitan ser confirmados con otros estudios, esto dada la relativamente escasa población estudiada. Por ello, no pudimos alcanzar la significancia estadística para dar mayor apoyo a nuestras observaciones. Por otro lado, sería de utilidad completar el seguimiento de nuestros pacientes a dos años de inicio de tratamiento, ello porque estudios han considerado la posibilidad de recaídas hasta este año y su no presentación se ha relacionado con una remisión completa.

Por otro lado, dada la importancia al parecer de las condiciones histopatológicas hepáticas al diagnóstico, es necesario recomendar o bien realizar biopsia en todos los pacientes o buscar métodos no invasivos para determinar la frecuencia de fibrosis o cirrosis en este punto del tratamiento.

## **CONCLUSIONES**

Al momento podemos estimar que en pacientes con HAI, más de la mitad tendrán una adecuada respuesta a tratamiento con normalización de enzimas hepáticas.

Conforme a nuestros hallazgos, aquellos con una forma crónica de la enfermedad (más de 6 meses de evolución) y con evidencia de inflamación severa y un grado de fibrosis avanzado o cirrosis tendrán un riesgo mayor para presentar recaída o falla al tratamiento. Ante esto sugerimos un seguimiento estrecho y considerar un tratamiento alternativo si no se ha alcanzado una respuesta satisfactoria a los 6 meses; con ello, esperamos evitar la progresión del daño hepático y el desarrollo de complicaciones asociadas.

## REFERENCIAS

1. Update on Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015; 3 (1):42–52.
2. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Treatment. *Hepatitis Research and Treatment*. 2011; 1–11.
3. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M, Fujisawa T et al. Autoimmune hepatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49 (2): 158-164
4. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2013; 46 (1):7–16.
5. Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, Lammert F et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 63 (4): 971–1004.
6. Galicia G, Manzanares J. Hepatitis Autoimmune. *Asociación española de pediatría. Sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Protocolos diagnósticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 2010. 211-220.
7. Opistaleche M, Lagomarsino G, Pinchak C. Update on autoimmune hepatitis in pediatrics. Report of a clinical case and review of literature. *Archivos de Pediatría Uruguay*. 2016; 87 (2): 115-124.
8. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011; 60(12): 1–19.



9. Rodrigues AT, Liu PMF, Fagundes EDT, Queiroz TCN, de Souza Haueisen, Silva SLC, et al. Clinical Characteristics and Prognosis in Children and Adolescents With Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndrome: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 63 (1):76–81.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in childhood. *Clinical Liver Disease*. 2014; 3 (1):6–8.
11. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases*. 2015; 33 (2):25–35.
12. Al-Hussaini A, Alzharani M, Alenizi A, Suliman A, Kannan M, Alharbi S et al. Autoimmune hepatitis related autoantibodies in children with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014; 38 (1):1-5.
13. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso A-M, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Digestive and Liver Disease*. 2016; 48 (7):1-7.
14. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2016; 66 (2):98–107.
15. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51(6):1-31.
16. Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K, Heilmann C. Autoimmune Hepatitis in Children in Eastern Denmark: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 55 (4):376–379.
17. Bailloud R, Bertin D, Roquelaure B, Roman C, Ballot E, Johanet C, et al. Anti-mitochondrial-2 antibodies (anti-PDC-E2): A marker for autoimmune hepatitis of children? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36(4): 57–59.

18. Alvarez F et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31 (5): 929-38.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48 (1):169–176.
20. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and Modification of Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10 (4):417–421.
21. Ferri PM. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children: A challenge for pediatric hepatologists. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18 (33):4470-4473.
22. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis in Children: What is Different from Adult AIH? *Seminars in Liver Disease*. 2009; 29 (3):297–306.
23. Pniewska A, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawłowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Gastroenterology Review*. 2016; 11 (1):18–23.
24. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus Prednisone with Azathioprine for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2013; 163(5):1347–1353.
25. Cicalese MP, Iorio R. Management of Autoimmune Hepatitis in Children: How Many Steps Away From Common Agreement? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 55 (4):364.
26. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Hepatitis autoinmune en niños:

- evolución de 20 casos del norte de México. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79 (4):238–243.
27. Díaz S, Montijo E, Cervantes R, Zárate F, Mora I, Bacarreza D, y cols. Tratamiento de la hepatitis autoinmune en niños y adolescentes: análisis cualitativo de la evidencia. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2008; 86 (1):48-55
28. Quiróga A. Hepatitis Autoinmune en niños: clínica y manejo. *Revista Gastrohnup*. 2010; 2 (1):14-19.
29. Cuarterolo M, Ciocca M, Cañero C, Ramonet M, González T, López S et al. Follow up in children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2006 Nov; 43 (5): 635-639.
30. Najafi Sani M, Zeghebizadeh F, Jafari A, Aghaee M, Ahanchian A, Kianifar H. Characteristics and Outcome of three forms of Autoimmune Hepatitis in Iranian Children. *International Journal of Pediatrics*, 2013; 1 (1): 19-24.
31. Deghani SM, Haghighat M, Imanieb M, Honar N, Negarestani A, Malekpour M et al. Autoimmune Hepatitis in Children: Experiences in a Tertiary Center. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2013; 23:302-308.
32. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CH, Stedman C. Predictor of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-base study. *Hepatology*, 2013; 57 (6): 2399-406.
33. Kirstein M, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns M et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2015; 62 (5): 1524-535.
34. Li Y, Ma H, Zhou L, Zhang J, Guo L, Li S et al. Autoimmune hepatitis-related cirrhosis: clinical features and effectiveness of immunosuppressive treatment in chinese patients. *Chin Med J* 2016; 129 (20):2434-40.

35. Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M y Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2016; 48 (9): 1078-81.

## ANEXOS

### ANEXO NO.1

#### Histology Activity Index (HAI-Knodell score)

<i>Necrosis Periportal</i>	<i>Puntaje</i>	<i>Degeneración intralobular y necrosis focal</i>	<i>Puntaje</i>	<i>Inflamación portal</i>	<i>Puntaje</i>	<i>Fibrosis</i>	<i>Puntaje</i>
No	<b>0</b>	No	<b>0</b>	No	<b>0</b>	No	<b>0</b>
Necrosis fragmentaria ligera	<b>1</b>	Mínima (Cuerpos acidófilos, degeneración y/o focos de necrosis hepatocelular dispersa en 1/3 del lobulillo)	<b>1</b>	Mínima (inflamación <1/3 del espacio portal)	<b>1</b>	Expansión fibrosa del espacio portal	<b>1</b>
Necrosis fragmentaria moderada (<50% del espacio porta)	<b>3</b>	Moderada (1/3 a 2/3 del lobulillo)	<b>3</b>	Moderada (1/3-2/3 del espacio portal)	<b>3</b>	Fibrosis porto-portal o porto-centrolobulillar	<b>3</b>
Necrosis fragmentaria marcada (>50% del espacio porta)	<b>4</b>	Marcada (>2/3 del lobulillo)	<b>4</b>	Marcada (denso infiltrado inflamatorio >2/3 del espacio portal)	<b>4</b>	Cirrosis	<b>4</b>
Necrosis fragmentaria moderada más puentes de necrosis	<b>5</b>						
Necrosis fragmentaria marcada más puentes de necrosis	<b>6</b>						
Necrosis multilobular	<b>10</b>						

*0 puntos=hígado sin inflamación*

*1-4 puntos= inflamación mínima*

*5-8 puntos= inflamación leve*

*9-12 puntos= inflamación moderada*

*> 13 puntos inflamación severa*

**Score Knodell:** puntuación máxima 22

## ANEXO No. 2

### Hoja de recolección de datos

#### Antecedentes sociodemográficos

<b>Nombre:</b>	
<b>Número de seguridad social:</b>	
<b>Edad:</b>	
<b>Sexo:</b>	

#### Manifestaciones clínicas y hallazgos en biopsia hepática

<b>Signos y síntomas:</b>          	<b>Índice de Knodell:</b>  Inflamación mínima ____  Inflamación leve ____  Inflamación moderada ____  Inflamación severa ____
<b>Tiempo de inicio de los síntomas:</b> ____ meses	<b>Grado de fibrosis:</b> F0 __ F1__ F2__ F3__ F4__
<b>Evolución de hepatitis:</b>  Aguda ____  Crónica ____  Falla hepática aguda ____	

## Hallazgos bioquímicos

	Diagnóstico	6 meses	12 meses
AST (U/L)			
ALT (U/L)			
BT (mg/dL)			
BD (mg/dL)			
BI (mg/dL)			
Albúmina (gr/dL)			
INR (seg)			
IgG (mg/dL)			

## Tratamiento

<b>Inducción a la remisión con:</b> <b>Prednisona</b> _____ <b>Azatioprina</b> _____ <b>Micofenolato</b> _____ <b>Tacrolimus</b> _____ <b>Mercaptopurina</b> _____ <b>Duración:</b> _____ meses	<b>Medicamentos de segunda elección</b> <b>Cuales:</b> _____
<b>Suspensión: Si</b> _____ <b>No</b> _____	<b>Motivo de indicación:</b> _____
<b>Se clasifica como:</b> <b>Remisión</b> _____ <b>Recaída</b> _____	