

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente



**Determinación de los criterios diagnósticos para enfermedad
hepática autoinmune juvenil y de los genotipos HLA-DRB1 en
pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del
CMNO.**

Tesis para obtener el diploma de

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA

ALUMNA

ME. Melissa Karina Angulo Perea

INVESTIGADOR RESPONSABLE

MC. Yolanda Alicia Castillo de León

Guadalajara Jalisco, 24 de Febrero de 2020.



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.

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD

2019-1310-051

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

MELISSA KARINA ANGULO PEREA

"DETERMINACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE JUVENIL Y DE LOS GENOTIPOS HLA-DRB1 EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMNO"

DIRECTOR DE TESIS

DRA. YOLANDA ALICIA CASTILLO DE LEÓN

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN



ALUMNA

ME. Melissa Karina Angulo Perea

Residente de Segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 991433289. Teléfono: 33 19 76 51 90. Correo electrónico: melissa_160190@hotmail.com_

INVESTIGADOR RESPONSABLE

MC. Yolanda Alicia Castillo de León.

MNF Pediatra Gastroenterólogo adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 11634758 Teléfono: 33 18 01 13 77 Correo electrónico: yolicastdeleon@hotmail.com.

INVESTIGADOR ASOCIADO

DC. Rosa Ortega Cortés

MNF Pediatra Jefe de Educación en Salud. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 9951873 Teléfono: 33 33 99 16 58. Correo electrónico: dra.rosyortegac@hotmail.com_

ASESORES BÁSICOS

DC. Francisco Mendoza Carrera

Químico Farmacéutico Biólogo. División de Medicina Molecular, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Tel. 36683000, ext. 31975. Dirección electrónica: francisco.mendozac@imss.gob.mx.

ME. Francisco Abdías Calderón García.

MNF. Anatomopatólogo. Departamento de Patología, CMNO, Av. Belisario Domínguez 1000. Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 991411813. Correo electrónico: fco_calderon@outlook.com.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

HAI: Hepatitis autoinmune.

HAI-1: Hepatitis autoinmune tipo 1.

HAI-2: Hepatitis autoinmune tipo 2.

ASC: Colangitis esclerosante autoinmune.

PSC: Colangitis esclerosante primaria.

CBP: Cirrosis biliar primaria.

IAIHG: Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

Th1: Células colaboradoras 1.

Th2: Células colaboradoras 2.

Th17: Células colaboradoras 17.

CPA: Células presentadoras de antígenos.

NK: Células T “Natural Killer” “Asesinas naturales”.

TCR: receptores de las células T.

Treg: Células T reguladoras.

MMF: Mofetil micofenolato.

FHA: Falla hepática Aguda.

MPC: Complejo principal de histocompatibilidad.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ALT: Alanino aminotransferasa.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

LKM1: Autoanticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón tipo 1 (liver kidney microsome antibody).

ANA: Anticuerpos antinucleares.

SMA: Anticuerpos antimúsculo liso.

Anti LC: Anticitosol hepático 1.

SLA/LP: Antígeno soluble hepático (soluble liver antigen) / Antígeno hepatopancreático.

pANNA: Anticuerpos antinucleares periféricos de neutrófilos.

p-ANCA: Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos atípicos.

ASGP-r: Anticuerpo contra el receptor aislado de glicoproteína.

MMF: Mofetil micofenolato.

IgG: Inmunoglobulina G.

FA: Fosfatasa alcalina.

INR: International Normalization ration.

GPC: Guía de práctica clínica.

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.

ÍNDICE

I.	Abstract	7
II.	Marco teórico	8
	Antecedentes	40
III.	Justificación	45
IV.	Planteamiento del problema	47
V.	Objetivos	49
VI.	Material y métodos	50
	a) Tipo y diseño	50
	b) Universo y lugar de trabajo	50
	c) Cálculo muestral	50
	d) Criterios de selección	51
	e) Variables del Estudio	52
	f) Definición de variables	53
	g) Operacionalización de variables	57
	h) Desarrollo de estudio o procedimientos	60
	i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	63
VII.	Aspectos éticos	64
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	67
IX.	Cronograma de actividades	71
X.	Resultados	72
XI.	Discusión	86
XII.	Conclusiones	91
XIII.	Referencia bibliográfica.	93
XIV.	Anexos	97
	Anexo 1. Hoja de recolección de datos	97
	Anexo 2. Consentimiento informado (Grupo de hepatitis autoinmune)	100
	Anexo 3. Carta de asentimiento (Grupo Hepatitis Autoinmune)	103
	Anexo 4. Carta de confidencialidad	104
	Anexo 5. Genotipificación HLA-DRB	105

I. Abstract

Antecedentes: La hepatitis autoinmune (HAI) es una de las principales causas de hepatopatía en la edad pediátrica, con incremento en su incidencia en los últimos años, que sin un tratamiento oportuno la historia de natural de la enfermedad lleva a cirrosis. Se considera de origen multifactorial y existe evidencia que un defecto en el control inmunológico de autoreactividad juega un rol principal en el desarrollo de HAI en individuos genéticamente predispuestos. Los factores genéticos más relacionados con el desarrollo de HAI son los genes HLA-DRB1 encargados de la presentación de antígenos a las células T CD4, los cuales varían dependiendo la población estudiada. El alelo HLA-DRB1*1301 se ha relacionado con la susceptibilidad a HAI en niños y el alelo DRB1*0404 en mexicanos. Los alelos HLA-DRB1 pueden ser marcadores de susceptibilidad, abriendo nuevas posibilidades para diagnóstico, monitorización de la enfermedad, pronóstico e incluso base para terapia basada en el genotipo en un futuro.

Debido a la ausencia de un solo estudio diagnóstico para HAI se han creado algunos sistemas de puntuación en base a características objetivas, no aplicables en pediatría. En el año 2018 ESPGHAN publicó un sistema de puntuación aplicable para la enfermedad hepática autoinmune juvenil (EHAJ), que toma en cuenta el punto de corte menor para la positividad de los autoanticuerpos y permite la distinción entre HAI y ASC, siendo de gran relevancia para la población pediátrica.

Objetivos: Determinación de los criterios propuestos para el diagnóstico de EHAJ en los pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del CMNO, determinar la frecuencia de los genotipos para HLA-DRB1 y de un grupo de referencia.

Material y métodos:

Estudio transversal, descriptivo. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en seguimiento en el servicio de Gastroenterología hasta enero de 2020. Se utilizó un grupo de referencia conformado por niños sanos solo para el análisis de genotipificación para HLA-DRB1 con fines comparativos de frecuencias alélicas. Se caracterizó a la población por datos clínicos, bioquímicos, histológicos y genéticos.

Resultados: Se captaron 30 pacientes en seguimiento por la consulta con diagnóstico de HAI a los cuales se les tomó muestra sanguínea para la genotipificación del gen HLA-DRB1 y se recolectaron las variables a analizar. Posterior a aplicar los criterios diagnósticos, se excluyeron dos pacientes al descartarse el diagnóstico de HAI contar con 4 puntos, histología no compatible y alelos HLA no considerados de riesgo. Quedando una muestra de 28 pacientes para el análisis del resto de las variables. El grupo de referencia para las frecuencias alélicas fue de 22 niños, sin alcanzar la relación 1:1. Predominó el sexo femenino en 85.7% (24 pacientes), el debut fue de predominio en edad preescolar/escolar en HAI-1 y en etapa de lactante/preescolar en HAI-2. La presentación de la enfermedad fue predominantemente como hepatopatía crónica en HAI-1 y como falla hepática aguda en HAI-2. La enfermedad autoinmune extrahepática más frecuente fue colitis ulcerativa. Se presentó histología típica en el 34.6% (9 pacientes) y compatible en el 65.3% (17 paciente). Dos tercios debutaron con fibrosis severa o cirrosis. El alelo HLA-DRB1*03:01:01:01 (13.0 %) fue el de mayor frecuencia en el grupo de los pacientes. La prevalencia del alelo *03:01:01:01 fue mayor en el grupo de pacientes, respecto del grupo de referencia y de la población general, pero solo con esta última, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.023$).

Conclusiones: En base a los nuevos criterios para EHAJ propuestos por ESPGHAN en el 2018 se confirmó el diagnóstico en casi la totalidad de los pacientes. La prevalencia del alelo *03:01:01:010 fue mayor en el grupo de pacientes, respecto del grupo de referencia y de la población general, pero solo con esta última, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.023$). Lo cual sugiere que el tamaño de muestra de los controles fue menor a la requerida. Es importante solicitar el perfil HLA en todos los pacientes con diagnóstico o alta sospecha de HAI debido a que pueden orientar el diagnóstico en casos donde la presentación no sea la habitual o los datos sean inconclusos.

II. Marco Teórico

a) Definición

La enfermedad hepática autoinmune se caracteriza por histología inflamatoria en hígado, autoanticuerpos circulantes y niveles incrementados de inmunoglobulina G (IgG), en ausencia de una etiología conocida. Cuando se presenta en niños y adolescentes se denomina enfermedad hepática autoinmune juvenil. Existen 3 trastornos hepáticos en la forma juvenil en los cuales es probable que surja un daño hepático a raíz de un ataque autoinmune: hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante autoinmune (ASC) y HAI de novo después de un trasplante de hígado, las cuales pueden presentarse de forma insidiosa o con presentación de hepatitis aguda. Por lo general, responden al tratamiento inmunosupresor, el cual debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico para evitar la progresión de la enfermedad.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes cada vez son diagnosticadas con mayor frecuencia por varias razones, entre ellas un índice mayor de sospecha de parte del clínico, un incremento real en su prevalencia y/o disminución de la hepatitis relacionada con causas virales secundario al éxito en las campañas de vacunación para hepatitis B y al contar con tratamiento efectivo para hepatitis C. (1)

Existen pocos datos de la prevalencia de estas enfermedades. Se ha reportado una prevalencia de HAI de 1:10,000 en población caucásica y japonesa, sin embargo el carácter subclínico de la enfermedad en una proporción considerable de pacientes orienta a una frecuencia considerablemente mayor. (2)

Colangitis esclerosante autoinmune

La colangitis esclerosante es una patología inflamatoria crónica que afecta al árbol biliar intra o extrahepático ocasionando fibrosis del ducto biliar e hígado.

La colangitis esclerosante autoinmune es una hepatopatía inflamatoria progresiva con características clínicas, serológicas, autoinmunes e histológicas idénticas a una hepatitis tipo 1 (HAI-1) en donde solo es posible el diagnóstico diferencial con estudios de colangiografía, que puede muestra evidencia de enfermedad del ducto biliar usualmente desde el inicio de la enfermedad. Hasta en un cuarto de los pacientes con ASC a pesar de contar con una colangiografía anormal con afectación a los ductos biliares la histología se reporta sin afectación ductal. (1)

Se publicó un estudio prospectivo con el objetivo de definir la prevalencia de ASC contra la de HAI en niños, concluyendo que cuando se realizan estudios de colangiografía al debut de la enfermedad, ASC es tan prevalente como HAI-1, describiendo como resultados secundarios las similitudes y diferencias clínicas encontradas entre ambas patologías: en ASC la presentación clínica más frecuente fue dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia intermitente y todos fueron serológicamente positivos para ANA y SMA, el 90% de los pacientes presentaron elevación de IgG, no encontraron predominio de género, pero si una mayor relación con desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal hasta un 45% comparado con un 20% en HAI, pANCA estuvo presente en 75% de pacientes con ASC, 45% en HAI-1 y 10% en HAI-2, no hubo diferencias entre ambas patologías en las pruebas de función hepática en el debut de la enfermedad y los sistemas de puntuación diseñados por el grupo internacional de hepatitis autoinmune no permitieron discriminar entre ambas enfermedades. (3)

Debido a que las escalas de puntuación diagnósticas para enfermedad hepática autoinmune no eran aplicables a la forma juvenil y no permitían una distinción entre HAI y ASC, recientemente el comité de hepatología de ESPGHAN propuso un nuevo sistema de puntuación diseñado para la edad pediátrica que permite diferenciar entre ambas patologías, con puntos de corte para la detección de autoanticuerpos menores que en pacientes adultos, del cual se hablará a profundidad más adelante. El tratamiento de elección se basa en el mismo algoritmo que en HAI, iniciando con prednisona/azatioprina añadiendo al manejo ácido ursodesoxicólico. El daño al ducto

biliar progresa hasta en un 50% de los pacientes a pesar del tratamiento, particularmente en aquellos con asociación a enfermedad inflamatoria intestinal de difícil control. (1)

Hepatitis autoinmune de novo después del trasplante hepático

La aparición HAI de novo en pacientes post trasplante hepático por otras causas distintas a enfermedad autoinmune afecta del 2 a 6% de los niños. Reportándose una prevalencia de 4% en una cohorte pediátrica trasplantada en un solo centro por condiciones no autoinmunes. Estos pacientes desarrollaron disfunción del injerto con características idénticas a HAI, descartándose otras causas de disfunción del injerto como rechazo, infección o trombosis, no respondieron al tratamiento convencional antirechazo y se encontraban con niveles de inhibidor de calcineurina dentro de rangos terapéuticos. (4) El tratamiento con predisolona/prednisona sola o en combinación con azatioprina o mofetil micofenolato (MMF) es exitoso en estos casos, permitiendo una supervivencia excelente del injerto y del paciente. (1)

Hepatitis autoinmune

La Hepatitis Autoinmune (HAI) se define como una enfermedad inflamatoria del hígado, secundaria a pérdida de la tolerancia inmune contra los antígenos hepáticos resultando en una destrucción progresiva del parénquima hepático. (5)

Se caracteriza bioquímicamente por un incremento en transaminasas, hipergammaglobulinemia policlonal, títulos séricos altos de autoanticuerpos no órgano-específicos y específicos de hígado, en ausencia de otra enfermedad hepática, caracterizada histológicamente por un infiltrado linfocítico o linfoplasmático crónico que típicamente se presenta como hepatitis de interfase. Con tratamiento responde adecuadamente en la mayoría de los pacientes, pero sin él evoluciona a cirrosis. (6,7)

Se ha confirmado predilección por el sexo femenino en relación 3:1 alrededor del mundo. La edad de presentación es muy amplia desde el primer año de vida hasta los 80 años; en pediatría en hepatitis autoinmune tipo 1 el debut es entre los 10-11 años y para el tipo 2 es entre 6-7 años. La ocurrencia universal de HAI, el amplio rango de edad y forma de presentación y la afectación a ambos sexos obliga a considerarla en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas. (2)

b) Antecedentes históricos

La HAI fue descrita por primera vez hace más de 50 años, en la década de 1950 por Jan Gösta Waldenström y Henry George Kunkel y los pacientes fueron referidos como "chicas Kunkel-Waldenström". Posteriormente en 1959 debido a la observación de células de lupus eritematoso en pacientes con HAI se denominó hepatitis lupoide ya que se creía que era una forma de Lupus eritematoso. A medida que el conocimiento avanzó acerca de los síntomas, el curso natural de la enfermedad, la patogénesis y el tratamiento, se eligió el nombre "hepatitis crónica activa" y finalmente se adoptó "hepatitis autoinmune" en la primera reunión del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG), proponiendo en 1993 los primeros criterios diagnósticos, siendo un reto para su aplicación clínica debido a su complejidad al evaluar 13 categorías, algunas de ellas imprácticas en la población pediátrica, por lo cual en el año 2008 se creó una versión simplificada de los mismos. (6,8)

c) Clasificación

La HAI se clasifica en dos subtipos principales según el tipo de autoanticuerpos séricos detectados en el momento del diagnóstico:

- HAI tipo 1 (HAI-1). Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o anti músculo liso (SMA), el cual puede detectarse solo o en compañía de los ANA.
- HAI tipo 2 (HAI-2). Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón tipo 1(LKM1) o anticitosol hepático tipo 1 (anti LC-

1).

Tabla 1. Características representativas entre HAI-1 y HAI-2.

	HAI-1	HAI-2
Edad predominante	Adolescencia	Escolares y preescolares
Forma de inicio más frecuente	Crónica e insidiosa	Hepatitis aguda
Hipergammaglobulinemia	Frecuente	Menos frecuente
Lesiones biliares	Posibles	Ausentes
Manifestaciones extrahepáticas	Artritis, purpura autoinmune	Enfermedad de graves, tiroiditis autoinmune vitíligo, alopecia
Autoanticuerpos típicos	ANA, SMA	LKM-1
Otros autoanticuerpos	SLA/LP, p-ANCA, ASGP-r.	LC-1

Se ha propuesto también la HAI tipo 3, caracterizada por la presencia de anticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*Soluble Liver Antigen*, SLA), también denominado antígeno hepatopancreático (*Liver/Pancreatic Antigen*, L/P). Puede presentarse solo o en asociación con otros autoanticuerpos, principalmente SMA, por lo que algunos autores lo consideran una variante de la HAI tipo 1. Recientemente se ha descrito la hepatitis autoinmune seronegativa en niños con datos clínicos o bioquímicos de enfermedad hepática crónica de causa desconocida con histopatología compatible de HAI, en los cuales se debe iniciar manejo a pesar de no contar con autoanticuerpos.(7)

d) Epidemiología

La HAI tiene una distribución geográfica universal, la prevalencia en niños se desconoce. El pico de incidencia se presenta en la edad prepuberal, aunque puede ser diagnosticada en cualquier edad. Cerca del 40% de los pacientes con HAI-1 y 80% de los HAI-2 se diagnostican en la infancia. En niños mexicanos la edad promedio al momento del diagnóstico es de 10 años para HAI-1 y de 6 años para HAI-2, con predominio del sexo femenino 3:1. En la última década se ha reportado

una incidencia creciente de esta enfermedad en niños y adolescentes. (7)

La estimación de la frecuencia de HAI en niños fue inexacta hasta antes de la década de 1990, debido a que no existía un método estándar de diagnóstico. Debido a esta falta de estandarización, los estudios incluyeron otras enfermedades hepáticas en sus estimaciones de prevalencia. El IAIHG creó un sistema estándar de puntuación para diagnosticar a los adultos con HAI, y este sistema de puntuación se adoptó rápidamente en el mundo pediátrico. Desde que se publicó el sistema de puntuación de IAIHG, diferentes países han calculado la incidencia y la prevalencia a nivel nacional, pero los estudios epidemiológicos todavía son limitados.

De acuerdo a Verma y colaboradores la prevalencia a nivel mundial de HAI es de 2-17 por 100, 000 niños, aunque las manifestaciones clínicas y los resultados de la HAI varían entre grupos étnicos, por ejemplo, parece ser una patología poco frecuente en niños asiáticos comparados con niños caucásicos. (9)

Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes existe una mayor incidencia en el sexo femenino, con un índice Mujer: Hombre de 3:1 en HAI-1 y 9:1 en HAI-2. La discrepancia podría explicarse como resultado de las diferencias que existen en la respuesta inmune entre mujeres y hombres; las mujeres tienen números absolutos más altos de células T CD4 y producen mayores niveles de citocinas Th1 que los hombres.

La edad también es un factor que influye en la incidencia de las enfermedades autoinmunes, sugiriendo que las hormonas tienen efecto en la patogénesis de estas enfermedades. La HAI es principalmente una enfermedad pediátrica; 40% de HAI - 1 y 80% de HAI - 2 se diagnostican antes de los 18 años. Es conocido que las hormonas sexuales modulan directamente la respuesta inmune y alteran el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

En cuanto a los factores ambientales se han identificado como “desencadenantes” algunos virus, drogas o químicos. (8)

e) Etiopatogenia

Debido a su localización, anatomía y funciones, el hígado está expuesto continuamente a antígenos, toxinas, células malignas y antígenos alimentarios ante los cuales el sistema inmune hepático debe tolerar o iniciar una respuesta. Los sinusoides hepáticos permiten la migración de esas células y mediadores inmunes a través del parénquima hepático. La inflamación crónica del hígado es consecuencia de la retención de linfocitos, macrófagos y células estromales que van a secretar interferón gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y otras citocinas proinflamatorias. El proceso de reclutamiento de células reguladoras (Treg) y efectoras es mediado por la interacción de linfocitos con las moléculas de superficie de las células endoteliales. Las citocinas juegan un papel crítico en el proceso de retención de linfocitos como desencadenantes de adhesiones estables mediadas por integrinas y migración directa. La fisiopatología de las enfermedades autoinmunes hepáticas se basa en la destrucción celular mediada por linfocitos T secundario a una respuesta inmune deficiente.(10)

La etiología aun es desconocida, se considera es de origen multifactorial con asociación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Existe evidencia que un defecto en el control inmunológico de autoreactividad juega un rol principal en el desarrollo de HAI. (11)

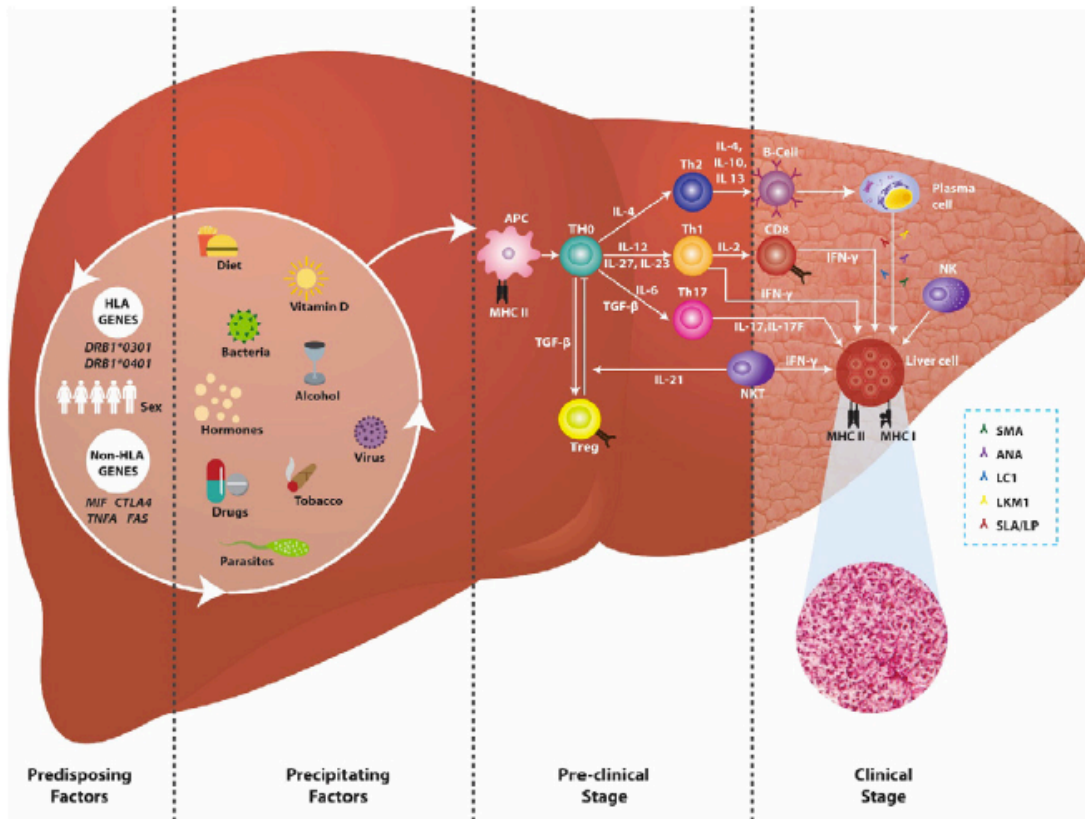
En la Ilustración 1 se muestra la historia natural de la enfermedad. Existen factores predisponentes para el desarrollo de HAI, una de ellas es el género, ésta patología se presenta más frecuentemente en mujeres, así como también se ha asociado la influencia de factores genéticos como los genes HLA y algunos genes no HLA en la patogénesis de la enfermedad. Existen también factores precipitantes que se pueden dividir en factores protectores o de riesgo, entre los protectores se ha descubierto el tabaquismo, el alcohol y la vitamina D, y de riesgo como la exposición a drogas, hormonas, dieta y patógenos como virus, bacterias y parásitos. (10)

La influencia de factores precipitantes en individuos genéticamente predispuestos permiten que el estado preclínico en el cual las células presentadoras de antígenos (CPA) reconocen a los antígenos o autoantígenos, los cuales son presentados a los receptores de las células T (TCR) de las células T colaboradoras (Th0) permitiendo su activación. Este evento va a permitir el reclutamiento células Th1, Th2 o Th17 en el tejido hepático dependiendo del tipo de citocinas presentes. Éstas células efectoras inician una cascada de reacciones inmunes dependiendo las citocinas que ellas liberan. (10)

Las células Th1 secretan IL-2 y INF γ , estimulando a las células CD8, la expresión de HLA clase I y clase II en los hepatocitos y mediando la activación de macrófagos que liberan IL-1 y TNF α . Las células Th2 secretan IL-4, IL-10 e IL-13 que inducen la maduración de las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos que van a producir autoanticuerpos SMA, ANA, LC1, LKM1 o SLA/LP dependiendo del subtipo de HAI. Los anticuerpos se unen a las células hepáticas y contribuyen a la citotoxicidad mediada por complemento y células T Natural Killer (NK). Las células Th17 secretan citocinas proinflamatorias IL-17, IL-22, TNF α y un ligando de citocina (CCL-20). (10)

Las células Th0 se diferencian a células Treg bajo el estímulo de TGF-B, ese proceso es mediado por IL-21 secretada por las células T NK. La placa histológica muestra un infiltrado inflamatorio, principalmente células T citotóxicas y células plasmáticas alrededor de los tractos portales característico de HAI. (10)

Ilustración 1. Historia natural de la hepatitis autoinmune. Obtenido: Secchi M, etiopathogenesis of autoimmune hepatitis, 2018. (10)



Factores genéticos

La comprensión de los genes que pueden predisponer a las enfermedades autoinmunes ha aumentado en los últimos años. Se han implementado estudios de asociación de genoma, lo que demuestra que la mayoría de las asociaciones son específicamente con la región HLA, aunque se han identificado varios loci que no son HLA. Las enfermedades hepáticas autoinmunes han mostrado un claro componente genético basado en las observaciones realizadas en parejas de gemelos, estudios familiares y estudios poblacionales. (10)

La HAI no sigue un patrón de herencia mendeliano, no se ha identificado un *locus* genético responsable de la patología. La susceptibilidad genética está parcialmente

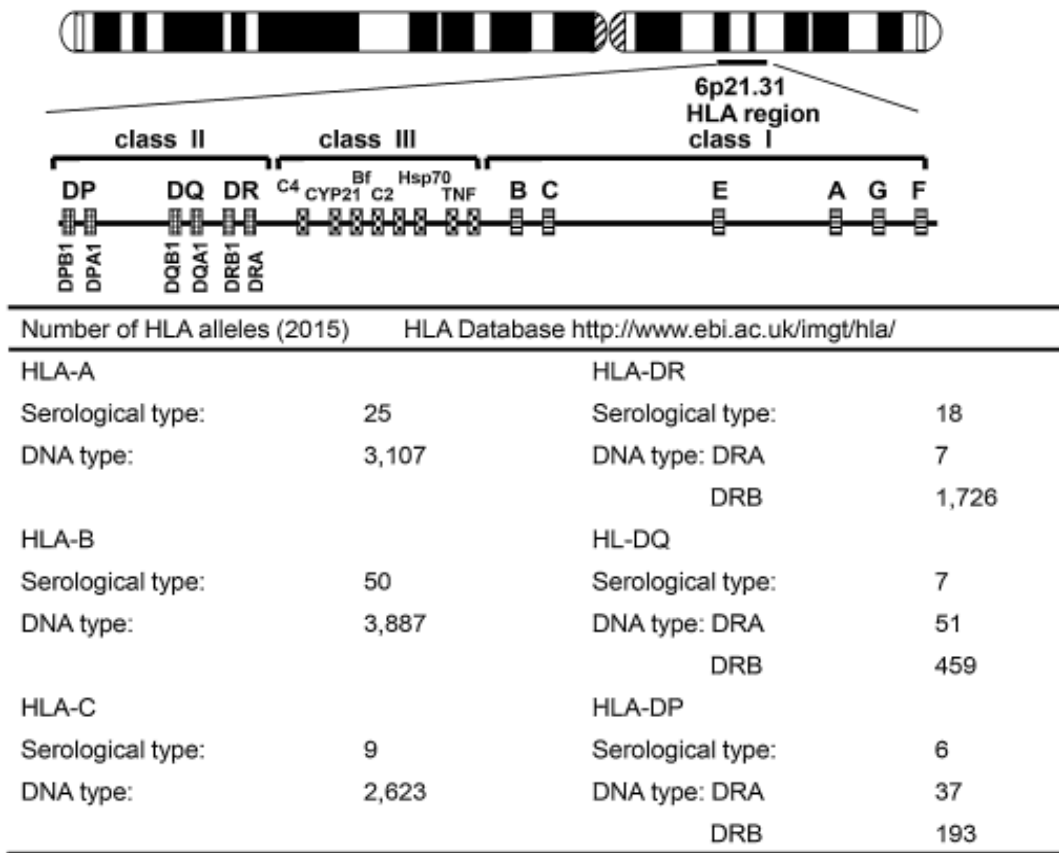
determinada por la presencia de moléculas específicas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II y más directamente con el HLA-DRB1.

Las moléculas CPH, también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), son las principales mediadoras del proceso de reconocimiento entre lo propio y lo extraño de un organismo. Estas moléculas participan en la inducción de la respuesta inmune específica a través de la presentación de los antígenos, ya sea intra o extracelular, a los linfocitos T. Estos marcadores moleculares, ubicados en la superficie celular le confieren al individuo una identidad tisular propia. (12)

El loci del HLA es el más diverso genéticamente en todo el genoma humano. La secuencia genómica del HLA fue una de las primeras regiones grandes en ser descifrada y se han encontrado aproximadamente 260 genes dentro de un lapso de aproximadamente 4 Mb en la región 6p21.3 (Ilustración 2). Los genes altamente polimórficos que codifican para los aloantígenos clásicos HLA de clase I y II juegan un papel importante en las respuestas inmunitarias adaptativas, la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciosas y el resultado en caso de trasplante. (13)

Ilustración 2. Localización y números de genes HLA. Obtenido: Umemura T, Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and aoutcome of autoimmune hepatitis, 2015. (13)

Location of the HLA Genes and Number of HLA alleles



- HLA Clase I: Presentan antígenos citoplasmáticos o endógenos a las células (sintetizados intracelularmente y procesados por el proteosoma) T CD8 (citotóxicas). Las moléculas clásicas con HLA-A, -B, -C y se expresan en la superficie de todas las células a excepción del trofoblasto, eritrocitos y neuronas. Su función principal es la presentación de antígenos a los CD8.
- HLA clase II: Presentan antígenos intravesiculares o exógenos (sintetizados extracelularmente y procesados por lisosomas). Las moléculas clásicas son DR, DP y DQ y son expresadas en la superficie de las células participantes en la respuesta inmune (fagocitos y linfocitos). (12). Se han reportado alteraciones en el HLA clase II que resulta en la presentación aberrante de autoantígenos.

La serología HLA ha sido estudiada extensamente en pacientes con HAI desde los años 80's. La tipificación de HLA se llevó a cabo inicialmente mediante análisis serológico. Sin embargo, después de la introducción y evolución de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de secuencia de los exones que codifican para el surco de unión al antígeno ha permitido identificar un mayor número de alelos respecto de lo alcanzado con métodos serológicos. Esta tipificación por métodos basados en secuencias de ADN ha resultado más compleja, por lo que se han establecidos criterios de nomenclatura específicos para estos genes. La designación de los antígenos/alelos HLA son descritos en una convención recomendada y estandarizada (<http://hla.alleles.org>):

- a. Inicia con el prefijo HLA denotando la región HLA, seguido de un guion para separar el locus particular HLA del prefijo HLA.
- b. Un asterisco (Por ejemplo HLA-DRB1*) se usa para separar el siguiente set de dígitos.
- c. Los uno o más números siguientes de dos dígitos están separados por dos puntos (es decir, separadores de campo). El primer conjunto de dígitos describe la familia de alelos que corresponde al antígeno serológico transportado por el alotipo (campo 1).
- d. El segundo conjunto de dígitos especifica una o más sustituciones de nucleótidos que cambian la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada (es decir, sustitución no sinónimo; campo 2).
- e. El tercer conjunto de dígitos distingue los alelos que denotan cualquier mutación sinónima dentro del marco de codificación del gen (campo 3). Las mutaciones fuera de la región de codificación se distinguen por el uso de un cuarto conjunto de dígitos (campo 4).
- f. También se puede agregar un sufijo para especificar el nivel de expresión u otros datos no genómicos indicando 'A' (expresión 'Aberrante'), 'C' (presente en el 'Citoplasma' pero no en la superficie de la célula), 'L' ('Low'/baja expresión de la superficie celular], 'N' (alelo 'nulo'),' Q '(expresión 'cuestionable') o ' S '(expresada como una molécula 'secretada' soluble pero no presente en la superficie celular). (13)

Ilustración 3. Definición de la nomenclatura HLA. Obtenido: Umemura T, Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis, 2015. (13)

Definitions of HLA nomenclature and typing resolution

<http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>

HLA-B*44:02:01:02S



A: Aberrant, C: Cytoplasm, L: Low, N: Null, Q: Questionable, S: Secreted

>Low resolution or generic:

Defines groups of alleles corresponding to serologic specificities (HLA-DRB1*02) in field 1.

>Intermediate resolution:

Resolves HLA types beyond serologic specificities but does not achieve the allele level.

>High resolution:

Resolves all known alleles (HLA-DRB1*02:101) in field 2.

>Super high resolution:

Resolves a synonymous DNA substitution within the coding region in field 3 and/or non-coding region in field 4.

Genes HLA

El mecanismo de la asociación de HAI con enfermedades autoinmunes aun no esta claramente dilucidado. El mecanismo más probable es una pérdida de la tolerancia inmunológica a autoantígenos presentadas por moléculas HLA aberrantes asociadas a enfermedad.

Las principales asociaciones reportadas entre HAI y HLA son los alelos DRB1 encargados de la presentación de antígenos a las células T CD4. Las principales asociaciones son HLA-DR3 y HLA-DR4 (DRB1*03 y DRB1*04) en europeos y norteamericanos. DRB1*13 y DRB1*14 en Pakistán. En Japón, Argentina y México, la susceptibilidad está relacionada principalmente con DRB1*0405 y DRB1*0404. El

HLA-DRB1*1301 se relaciona con la susceptibilidad a HAI en niños, determinando el pronóstico y la respuesta al tratamiento. (7,14)

Se han reportado en algunos alelos que sugieren ser protectores para el desarrollo HAI. Fortes y colaboradores reportaron al gen DQB1 como protección para desarrollo de HAI-1 en niños venezolanos. Elffaramawy y colaboradores encontraron asociación significativa entre HLA DRB1*12 y HAI desencadenada por Hepatitis A, aunque en estos dos últimos puntos es necesario realizar más estudios a futuro. (15)

La asociación entre HAI-2 y los genes HLA ha sido estudiada solo de forma parcial debido a su baja prevalencia. Sin embargo se ha sugerido una asociación con HLA-DRB1*0701, -DRB1*0301 y -DQB1*0201, así como una enfermedad más agresiva con un pronóstico más severo se ha asociado con -DRB1*0701, DRB1*03 y DRB1*04. (10).

Tabla 2. Tabla asociación de hepatitis autoinmune y HLA en niños a nivel mundial.

Autor	Año	País	Asociación de riesgo HLA clase II	Asociación de protección HLA clase II
Fainboim (16)	1994	Argentina	HLA-DRB1*13	–
Pando (17)	1999	Argentina	HLA-DRB1*13 y *03.	HLA-DRB1*12
Bittencourt (18)	1999	Brasil	HLA-DRB1*13 y *03	–
Elffaramawy (11)	2010	Egipto	HLA DRB1*13 HAI-2: HLA DRB1*07 y *15.	–
Geylani (19)	2011	Turquía	HLA DRB1*04, *07, *11, *14 y *15.	–
Hassan (14)	2013	Pakistan	HLA DRB1*13 y *14.	–
Junge (20)	2016	Alemania	HLA DRB1*13 y *03.	–
Ylilen (21)	2017	Finlandia	HLA-B*08 HLA-DRB1*13 y *03.	–

HLA-BRB1*03:01

Pando reportó en su estudio realizado en Brasil la susceptibilidad genética para desarrollar HAI-1 esta relacionada con el alelo HLA-DRB1*03:01 en HAI-1 comparado con controles sanos (70% vs 30%, $p=0.0001$) al igual que el HLA-DRB1*13:01, asociando diferentes alelos HLA para el desarrollo de HAI-2. (18)

En un estudio en Argentina realizado por Pando se encontró como principal asociación al alelo HLA-DRB1*13:01, pero al excluir este alelo de los pacientes pediátricos y controles, se encontró como asociación secundaria al alelo HLA-DRB1*03:01, dentro de esta población pediátrica se observó una remisión completa de la enfermedad en todos los casos HLA-DRB1*03-Positivos, sugiriendo que en HAI en la edad pediátrica este alelo puede estar asociado con mejores resultados.(17)

Wang reportó que la homocigosidad para HLA-DRB1*03:01 (DR3) fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad hepática autoinmune juvenil que en los controles, en este caso familiares de primer grado de pacientes con HAI, concluyendo que la homocigosidad juega un rol mayor en la predisposición para desarrollar enfermedad hepática autoinmune juvenil. (22)

HLA-DRB1*13:01

Junge y colaboradores asociaron el alelo HLA-DRB1*13:01 de manera significativa con HAI-1 (29.2%, $p=0.032$) y PSC (38.9%, $p=0.005$) comparado con el grupo control (8%), además de mostrar una sensibilidad de 39% y especificidad de 92% para el diagnóstico de PSC. (20)

La asociación de PSC y HLA-DRB1*13:01 ha sido descrito a nivel mundial, pero la mayor asociación con HAI es descrita en Sudamérica. Bittencourt en Brasil encontró una asociación significativa para HAI-1 y HLA-DRB1*13:01 comparado con controles (70 vs 25% $p<0.00001$). (18) Pando encontró en su estudio realizado en Argentina que el HLA-DRB1*13:01 fue el principal alelo de susceptibilidad para el desarrollo de HAI en niños (66.4% vs 10.6%). (17)

HLA BRB1*04

Se publicó un rol de protección del alelo HLA-DRB1*04 para el desarrollo de hepatitis autoinmune en un estudio británico en donde se encontró una frecuencia mucho menor comparado con controles 13% vs 40% respectivamente ($p = 0.004$). (23) Mientras que Junge no encontró asociación con los alelos y subalelos HLA DRB1*04 con HAI. (20) En contraste en Japón se describió la presencia de este alelo con un riesgo mayor para desarrollar HAI-1. No existen datos suficientes para explicar esta contradicción, pero puede ser resultado de las diferencias étnicas o diferente nivel de análisis de la tipificación alélica. (20).

En mexicanos se encontró una asociación significativa con el alelo DRB1*0404, principalmente encontrada en el análisis de subgrupos, en el cual se asoció este alelo a un inicio tardío de la enfermedad (después de los 30 años). (24)

HLA BRB1*07

En distintos estudios realizados en varios países se ha encontrado asociación de este alelo con el desarrollo de HAI-2, entre ellos Brasil, Canadá, Francia. (18,25) Junge publicó un estudio en el año 2015 que reportó una alta frecuencia del alelo HLA DRB1*07 en el grupo de HAI-2 (37.5 vs 16% en el grupo control), pero dicha asociación no fue significativa probablemente debido a una pequeña muestra en ese grupo. (20)

Genes no HLA

Los estudios genéticos realizados fuera del HLA han encontrado polimorfismos como genes de susceptibilidad potencial para la AIH-1, entre ellos en el gen del antígeno-4 del linfocito T citotóxico (CTLA4), del gen TNF α (TNFA) y del FAS. El gen de la proteína 3 inducida por TNFA (TNFAIP3) codifica una enzima modificadora de la ubiquitina que se ha asociado con el desarrollo de trastornos autoinmunes. Un estudio en una población china que evaluó cinco polimorfismos TNFAIP3 encontró que el alelo rs10499194 T y el genotipo CT se asociaron significativamente con un mayor riesgo de desarrollar AIH. Esta asociación se ha encontrado positiva para

otras EA como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. La asociación entre CTLA4 y AIH-1 se evaluó en un metaanálisis que incluyó siete estudios con un total de 1270 pacientes y 1614 controles. De los estudios incluidos, solo uno mostró una asociación positiva entre CTLA4 y AIH-1, sin embargo, el metaanálisis no mostró asociación significativa. (10)

Estos alelos pueden ser marcadores de susceptibilidad, abriendo nuevas posibilidades para diagnóstico, monitorización de la enfermedad, pronóstico e incluso base para terapia génica en un futuro.

Factores Ambientales

Se han implicado diversos fármacos e incluso algunos productos herbolarios en el desarrollo de HAI, probablemente por su efecto hepatotóxico, aunque su mecanismo de acción exacto se desconoce, entre ellos: nitrofurantoína, metildopa, diclofenaco, atorvastatina, propiltiuracilo, isoniacida, antirretrovirales y anti-factor de necrosis tumoral alfa. Así como también se han relacionado como factores desencadenantes la infección por virus como CMV, VHA VHB, VHC, virus de Sarampión y virus de Ebstein Barr. (7,26) Los virus con tropismo hepático tienen gran potencial de inducir enfermedades autoinmunes hepáticas debido a la reacción inflamatoria local y en la mayoría de los casos a la respuesta inmune citotóxica para erradicar al patógeno. Una proporción significativa de pacientes con infección por VHC y VHB desarrollan autoanticuerpos positivos y en algunos casos el nivel de autoanticuerpos se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Se han descrito casos de reacción cruzada con anticuerpos anti LKM-1 con regiones homologas de VHC, herpes 1 y CMV. (10)

En un reciente estudio de casos y controles en búsqueda de asociaciones entre la exposición a factores ambientales y el desarrollo de HAI realizado en Nueva Zelanda se reportó como hallazgos que el uso de antibióticos en el año previo al diagnóstico de HAI fue un factor de riesgo independiente, al igual que el consumo de una dieta

vegetariana por más de un año. Mientras que se encontró como factor protector para el desarrollo de HAI el consumo de alcohol y el crecimiento de un niño en un ambiente con exposición al humo de leña, cuyos mecanismo es desconocido. La dieta vegetariana como factor de riesgo debe tomarse con cautela, ya que se reportó que los pacientes con dieta vegetariana eran personas con un consumo de alcohol bajo. (27)

Tenca y colaboradores realizaron un estudio para evaluar factores de riesgo ambientales para el desarrollo de enfermedades hepáticas autoinmunes en la edad pediátrica, mostrando que los niños con contacto estrecho con gatos tienen más alto riesgo de desarrollar enfermedad hepática autoinmune, sugiriendo el involucro de un agente no identificado como toxina o microbio como desencadenante de estas enfermedades. (28)

Factores inmunológicos

La fisiopatología de la enfermedad se basa en una respuesta inflamatoria desencadenada por factores aún no conocidos, dada principalmente por linfocitos T (T colaboradoras), linfocitos B, macrófagos y células NK. Algunos estudios han comprobado que existe una disminución en número y función de los linfocitos T CD4+ y CD25+, siendo estas células las encargadas de suprimir la proliferación y respuesta de las citocinas de los linfocitos efectores CD4+ y CD8+. Así como también en estos pacientes se ha encontrado una disminución de las células NK, así como incremento hasta 10 veces que en la población sana de las células T CD4 y CD 8 autorreactivas, ocasionando autoagresión hepática. (7,29–31).

En la ilustración 2 se muestran las vías celulares que resultan en daño de hepatocitos en HAI.

- 1) Los precursores de células T están sometidos a selección tanto positiva como negativa, principalmente en el timo.
- 2) Se seleccionan contra antígenos presentados en el epitelio tímico; algunos de estos antígenos están restringidos a tejidos específicos, y la presentación de estos antígenos por el complejo principal de histocompatibilidad de clase II

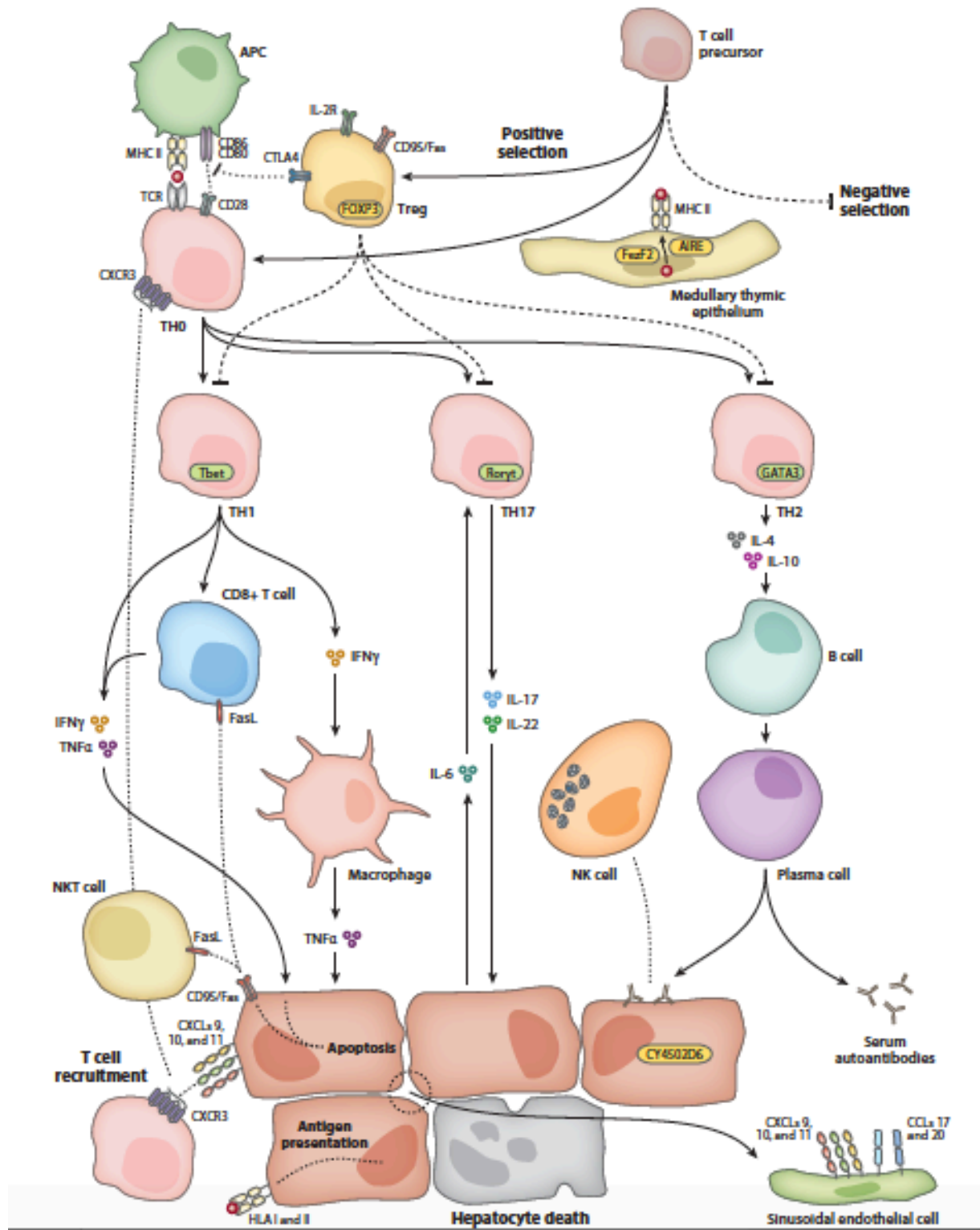
(CPH II) está mediada por el regulador autoinmune (AIRE) y las proteínas FezF2.

- 3) Las células Treg demuestran actividad supresora contra todos los linajes de células T y se han implicado en la patogénesis de la HAI.
- 4) Las células presentadoras de antígenos periféricos (APC) presentan antígenos propios y exógenos a las células Th0.
- 5) Esas células Th0 son activadas mediante su receptor de células T específicas de antígeno (TCR) y pueden diferenciarse en células efectoras. La activación efectiva requiere la ligadura coestimuladora del receptor CD28 por sus ligandos CD86 y CD80.
- 6) Las células T efectoras consisten principalmente en tres linajes (Th1, Th2, Th17), cada uno de los cuales ha sido implicado en la patogénesis de la hepatitis autoinmune. Las células T pueden migrar al tejido inflamado en la hepatitis autoinmune a través de las interacciones del motivo 3 del receptor de quimiocinas C-X-C (CXCR3) y sus ligandos, las quimiocinas C-X-C CXCL9, 10 y 11, todas expresadas por daño en los hepatocitos.
- 7) Las células Th1 se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Tbet y secretan el TNF α y el IFN γ , que pueden inducir necrosis de hepatocitos y activar células T CD8 + y macrófagos. Los macrófagos pueden inducir directamente la necrosis a través del TNF α , al igual que las células T CD8 + activadas, que también producen IFN γ .
- 8) Tanto las células T CD8 + como las células T NK pueden inducir la apoptosis de los hepatocitos a través del sistema Fas / FasL.
- 9) Las células Th17 caracterizadas por la expresión del factor de transcripción Ror γ t secretan las interleucinas proinflamatorias IL-17 e IL-22, que pueden causar la muerte de los hepatocitos. Los hepatocitos lesionados secretan IL-6, lo que promueve la diferenciación de Th17.
- 10) Las células Th2 se caracterizan por el factor de transcripción GATA-tipo 3 (GATA3) y secretan IL-4 e IL-10 y apoyan la activación y maduración de las células B. Las células B que experimentan maduración de afinidad pueden madurar y convertirse en células plasmáticas y segregar anticuerpos

específicos contra el antígeno contra dianas de hepatocitos como el CY4502D6. Su unión puede activar los mecanismos citotóxicos y fagocíticos, incluidas las células asesinas naturales (NK), y los anticuerpos secretados se manifiestan en pruebas de laboratorio.

- 11) Los hepatocitos inflamados secretan una variedad de sustancias que causan una regulación positiva de las moléculas que potencian aún más el reclutamiento de leucocitos en el epitelio sinusoidal hepático, incluidos CXCL9, 10 y 11; CCL17; y CCL20. (32)

Ilustración 4. Vías celulares del daño del hepatocito en Hepatitis Autoinmune. Obtenido: Rodrigues, Clinical characteristics and prognosis in children and adolescents with autoimmune hepatitis and overlap syndrome, 2017. (32)



g) Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro de signos y síntomas, que van desde leves a graves, presentando o no manifestaciones a nivel extrahepático. A continuación, se enumeran las formas de presentación más frecuentes en pediatría:

1. Presentación aguda (40-50% en HAI-1 y HAI-2): similar a una hepatitis viral, con síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, seguido de ictericia, coluria y acolia.
2. Falla hepática aguda (FHA) con encefalopatía (3% en HAI-1 y 25% HAI-2): desarrollada desde 2 semanas a 2 meses posteriores al inicio de los síntomas.
3. Inicio insidioso (40% en HAI-1 y 25% en HAI-2): síntomas inespecíficos desde 6 meses a pocos años antes del diagnóstico, como fatiga, ictericia, amenorrea, cefalea, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso.
4. Complicaciones de cirrosis e hipertensión portal (10% de ambos tipos de HAI): sangrado de tubo digestivo, esplenomegalia.
5. Hallazgo incidental de transaminasemia sin otra sintomatología.

En dos terceras partes de los niños se reporta fibrosis al momento en biopsia y en un tercio de los pacientes se presenta cirrosis al diagnóstico, independientemente del modo de presentación. La severidad es similar en ambos tipos de HAI, sin embargo, HAI-2 tiene mayor tendencia a desarrollar FHA. La afectación familiar de HAI y otras enfermedades autoinmunes se encuentra hasta un 40% y 20% respectivamente. (1,5)

Se debe de considerar la posibilidad de HAI en niños con transaminasemia y cualquier enfermedad autoinmune. Es frecuente observar niveles aumentados de transaminasas al diagnóstico, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal como Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa. (5)

Gregorio y colaboradores, propusieron el término colangitis esclerosante autoinmune

(ASC) o síndrome de sobreposición para referirse a pacientes pediátricos con datos manifestaciones clínicas de HAI, biopsia con presencia de hepatitis de interfase, niveles elevados de autoanticuerpos e inmunoglobulina G sérica y datos radiológicos de colangitis esclerosante. (3)

Aún no se ha dilucidado si la HAI y el síndrome de sobreposición son diferentes enfermedades o son presentaciones clínicas distintas de la misma patología. (33)

h) Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la combinación de características clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas, además de exclusión de otras causas conocidas de enfermedad hepática que pueden compartir características con HAI. No existe un método diagnóstico individual. Se requiere de biopsia para confirmar diagnóstico y evaluar la severidad del daño hepático. (1)

Histología

HAI es caracterizada por no contar con alteraciones histopatológicas específicas o patognomónicas, el patrón histológico clásico es el de una hepatitis crónica.

Características típicas o clásicas: hepatitis de interfase, emperipolesis y hepatocitos en roseta. Estas características no son específicas y se pueden observar en distintas patologías hepáticas.

- Características clásicas

El infiltrado portal en HAI varía desde leve a severo e incluye linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, incluso pueden observarse algunos eosinófilos y neutrófilos. El predominio de las células plasmáticas en el infiltrado portal es típico para HAI pero solamente está presente en 2/3 de las biopsias y su ausencia no excluye el diagnóstico.

La hepatitis de interfase es un infiltrado portal con células inflamatorias mononucleares que se extiende dentro del lóbulo.

Emperipolesis se caracteriza por la presencia de un linfocito o rara vez una célula plasmática dentro del citoplasma de hepatocitos, reportado en un 65-78% de los casos, puede inducir apoptosis del hepatocito y se ha propuesto como un mecanismo de daño hepático. Pacientes con emperipolesis en la biopsia hepática se relacionan con un mayor incremento de los niveles de transaminasas, más actividad necroinflamatoria y fibrosis más avanzada.

Las rosetas hepatocelulares son pequeños grupos de hepatocitos acomodados alrededor de un lumen central pequeño, en ocasiones no visible. Esta presente hasta en 49% de los casos de HAI y es más común comparado con la hepatitis crónica viral.

- Características no clásicas o adicionales

Daño centrolobular: El daño centrolobular con importante necrosis e inflamación linfoplasmacítica apoya el diagnóstico de una HAI, con misma frecuencia en hígado cirrótico y no cirrótico. Probablemente representa un estadio temprano de HAI, en transición a la hepatitis portal/perportal.

Daño al ducto biliar: Se observa destrucción del ducto biliar interlobular hasta en un 12% de las biopsias de HAI, mientras que colangitis (infiltración linfocítica en el epitelio del ducto biliar) puede estar presente hasta un 12-29% adicional, dichas características biliares no son diagnósticas de síndrome de sobreposición con CBP, y su presencia no excluye el diagnóstico de HAI.

Granulomas: se pueden observar granulomas poco definidos hasta en 9-11% de los casos de HAI, pero los más definidos son raros, solo 4.8% de las hepatitis granulomatosas se relacionan a HAI, mientras que la etiología más común es CBP en 23.8%. Son más frecuentes en síndromes de sobreposición.

Células gigantes multinucleadas: se pueden observar muy rara vez en HAI como una respuesta regenerativa idiosincrática al daño tisular. (34)

Tabla 3. Histología típica y compatible para el diagnóstico de HAI. (34)

Categoría diagnóstica	Características histológicas
Típica 2 puntos	1) Hepatitis de interfase con infiltrado inflamatorio portal linfoplasmacítico o linfocítico que se extiende dentro del lóbulo. 2) Formación de rosetas 3) Emperipolesis
Compatible	Hepatitis crónica con infiltración linfocítica sin todas las características consideradas típicas.
Atípica	Evidencia de otro diagnóstico.

Para ser considerado típica, las tres características histológicas deben estar presentes.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de HAI se basa en una combinación de características clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas y la exclusión de otras etiológicas conocidas de enfermedad hepáticas que puedan compartir similitudes con HAI.

Debido a la ausencia de un solo estudio diagnóstico para HAI, el IAIHG ha creado sistemas de puntuación diagnósticos basados en puntaje de acuerdo a presencia o ausencia de distintas características objetivas. Los primeros criterios diagnósticos se propusieron en el año 1993 por IAIHG, diseñados para pacientes adultos, los cuales fueron revisados en 1999. Los criterios mencionados eran complejos e insuficientemente validados, por lo cual el IAIHG realizó una revisión en el año 2008 con el objetivo de crear una modificación del sistema de puntuación para aplicación en la práctica clínica diaria, el estudio mostró que una puntuación basada en cuatro mediciones (histología hepática, títulos de autoanticuerpos, niveles de gammaglobulina y ausencia de hepatitis viral) puede diferenciar entre pacientes con o sin HAI con alto porcentaje de sensibilidad y especificidad que corresponde a 88% y 97% respectivamente, con un corte de 6 puntos y 81% de sensibilidad con 99% de especificidad con un corte de 7 puntos. (9,35). En 2019 se publicó un estudio en Rumania donde se evaluó la eficacia del diagnóstico de HAI en niños, comparando los sistemas de puntuación de adultos (los criterios del IAIHG revisados en 1999 y

los criterios simplificados del 2007, en donde se aplicó los dos sistemas de puntuación a 20 niños con diagnóstico de HAI previo al inicio de tratamiento y 28 niños controles con infección por hepatitis B, donde se concluye que los criterios de puntuación simplificados tienen menor sensibilidad comparado con los criterios clásicos, permitiendo falsos positivos especialmente cuando se acompañan de otras enfermedades autoinmunes o cuando no se ha realizado biopsia hepática . (36)

Ninguno de esos sistemas es totalmente aplicable para la forma juvenil de la enfermedad, donde se considera un punto de corte de autoanticuerpos menor que el considerado positivo en adultos y tampoco permite distinción entre HAI y ASC, la cual solo es posible con colangiograma. (1)

Como se ha mencionado previamente, ASC es también una enfermedad inflamatoria crónica hepática autoinmune, que tiene afectación del árbol biliar intra y extrahepático y desarrolla fibrosis hepática, clínica y bioquímicamente comparte características con HAI, además de compartir seropositividad para ANA y SMA. Por lo anterior ASC es frecuentemente diagnosticada y tratada como un caso de HAI-1 y la presencia de colangitis esclerosante es descubierta en el seguimiento, después de la aparición de un perfil bioquímico de colestasis corroborado por estudio de imagen.

En vista de que los sistemas de puntuación diseñados para diagnosticar HAI son inadecuados para distinguir entre HAI y ASC, en su más reciente publicación de guías de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática autoinmune pediátrica, ESPGHAN ha diseñado un sistema de puntuación aplicable para la enfermedad hepática autoinmune juvenil.

Esta guía se publicó en febrero de 2018, siendo de gran relevancia para la población pediátrica, ya que previamente se adoptaban los criterios utilizados para la población adulta, en este documento se establece una modificación de criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil en la cual se ajusta el punto de corte de los autoanticuerpos y se agregó como criterio la realización de

colangiografía para distinción entre HAI y ASC, aunque aun es necesaria validación. (1) Evalúa los siguientes parámetros:

- ANA/SMA. Marcadores para HAI-1. En adultos se considera como positivo una dilución $>$ o igual a 1:40, mientras que en niños, en quienes rara vez son positivos en población sana, solamente es necesario para positividad una dilución $>$ 1:20 para ANA/SMA. (1)
- Anti LKM. Marcador para HAI-2. En base a los mismos principios de lo comentado previamente solamente es necesario la presencia de una dilución $>$ 1:10 para considerarse positivo. Se debe tomar en cuenta que los autoanticuerpos pueden estar a títulos más bajos o incluso negativos al inicio de la enfermedad principalmente durante presentaciones agudas fulminantes, siendo detectados durante el seguimiento.(1)
- Anti-LC: Marcador adicional para HAI-2. Frecuentemente ocurre en asociación con anti-LKM. Solamente es necesaria su positividad. (1)
- Anti-SLA. Altamente específico para diagnóstico de HAI y su presencia indica enfermedad más severa y peores resultados. Solamente es necesaria su positividad. Se debe solicitar en pacientes que son negativos a autoanticuerpos convencionales. (1)
- pANCA o pANNA: Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (pANCA) son frecuentemente detectados en HAI-1, pero estos son atípicos, reportados reactivos con componentes periféricos de la membrana nuclear por lo que son llamados anticuerpos antinucleares de neutrófilos (pANNA). Se encuentran ausentes en HAI-2. Solamente es necesaria su positividad. Se debe solicitar en pacientes que son negativos a autoanticuerpos convencionales. (1)
- IgG: Solamente es necesario detectar su valor por encima de la normalidad para la edad. En caso de elevación del valor normal para la edad otorga puntuación de 1 punto, en caso de sobrepasar $>$ 1:20 da una mayor puntuación, de dos puntos. (1)

- Histología: Características ya mencionadas en apartado previo, dividiendo la puntuación de 1 o 2 puntos dependiendo si las características son compatibles o típicas, respectivamente.
- Ausencia de hepatitis viral, NASH, Enfermedad de Wilson, exposición a drogas.
- Autoinmunidad extrahepática.
- Historia familiar de autoinmunidad.
- Colangiografía: El diagnóstico diferencial entre HAI y ASC se realiza solamente mediante estudio de imagen, que muestra evidencia de afectación de la vía biliar intra o extrahepática como estrechez, dilatación o irregularidad, usualmente desde el inicio de la enfermedad en caso de ASC. Debe solicitarse al debut de la enfermedad. Suma dos puntos para HAI en caso de contar con resultado normal y resta 2 puntos en caso de estar presente alteración en ductos biliares. (1)

Recientemente se publicó un estudio que evaluó en población pediátrica los criterios propuestos por el IAIHG en 1999, los criterios simplificados de 2008 y los propuestos para la forma juvenil por ESPGHAN en 2018. Los resultados mostraron que los tres sistemas de puntuación fueron igualmente competentes en diagnosticar enfermedad hepática autoinmune juvenil, el estudio fue solamente realizado en un centro, por lo que es necesario realizar estudios multicéntricos para otorgar evidencia definitiva.(37)

Tabla 4. Criterios de calificación propuestos por ESPGHAN para el diagnóstico de la enfermedad hepática autoinmune juvenil. (1)

Variable	Punto de corte	HAI	ASC
ANA o SMA	> 1:20	1	1
	> 1:80	2	2
Anti LKM 1	> 1: 10	1	1
	> 1:80	2	2
Anti LC-1	Positivo	2	1
Anti SLA	Positivo	2	2
pANNA (pANCA)	Positivo	1	2
IgG	>Límite superior normal	1	1
	>1:20 Límite superior normal	2	2
Histología hígado	Compatible HAI	1	1
	Típica HAI	2	2
Ausencia de hepatitis viral (A, B, E, Epstein Barr), Hígado graso no alcohólico, Wilson	Si	2	2
Presencia de autoinmunidad extrahepática	Si	1	1
Historia familiar de enfermedad autoinmune	Si	1	1
Colangiografía	Normal	2	-2
	Anormal	-2	2

Calificación: Igual o >7: Probable HAI. Igual o >8: Definitivo HAI.

Igual o >7: Probable ASC. Igual o >8: Definitivo ASC.

i) Tratamiento

En la edad pediátrica se define “remisión” a la recuperación clínica completa con niveles de transaminasas e IgG dentro de rango normal, títulos de autoanticuerpos muy bajos o negativos y resolución histológica. Se observa en el 60-90% de los pacientes. Pero, debido a que una biopsia no debe realizarse de manera frecuente por ser un procedimiento invasivo, se considera remisión completa cuando los niveles de transaminasas e IgG son normales, ANA y SMA negativos o <1:20 y anti LKM1 y anti LC negativo o <1:10.

Se considera “recaída” al incremento de las transaminasas séricas después de una remisión. Ocurre hasta en un 40%.

HAI tiene una respuesta satisfactoria a la terapia inmunosupresora hasta un 90%, a excepción de la presentación como falla hepática aguda con encefalopatía.

Tratamiento estándar/ primera línea

- El tratamiento convencional consiste en prednisolona o prednisona 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día), con decremento gradual durante 4-8 semanas, en paralelo a la disminución de las transaminasas, hasta llegar a dosis de mantenimiento de 2.5 a 5 mg/día. Se observa disminución de un 80% del nivel de las transaminasas en los primeros dos meses de tratamiento, pero la normalización completa puede tomar varios meses. Se debe monitorizar la función hepática semanalmente.
- Azatioprina 0.5-2 mg/kg/día. Su introducción varía de acuerdo a protocolos, puede iniciarse gradualmente si los niveles de transaminasas se estancan o incrementan, también puede iniciarse de manera generalizada en todos los niños con HAI a las dos semanas del inicio de la prednisona.

De acuerdo a la Guía de ESPGHAN 2018 para manejo de enfermedades hepáticas autoinmunes en la edad pediátrica, se puede valorar la suspensión del tratamiento al cumplir con criterios de remisión por 3 años y contar con biopsia hepática de seguimiento que no muestre cambios inflamatorios. (1)

Tratamiento de segunda línea

La mayoría de los niños con HAI responde a la terapia estándar, sin embargo, un 10% a 20% requiere fármacos de segunda línea para conseguir remisión. Los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos, presentan enfermedad hepática más severa al momento del debut con rápida progresión a cirrosis, lo que pudiera sugerir que los primeros tienen enfermedad más agresiva requiriendo dosis relativamente mayores para mantener adecuados niveles terapéuticos del fármaco, influyendo en la elección del tratamiento.

Tratamiento de segunda línea para inducción a la remisión

Budesonida: Es un fármaco utilizada para inducción y mantenimiento de la remisión con un aclaramiento hepático de primer paso de más de 90% de la dosis oral y menos efectos adversos que prednisolona, que representa un tratamiento ideal “tópico”. Con el inconveniente que es inefectivo en pacientes con cirrosis y es menos efectivo que como primera línea de tratamiento comparado con el tratamiento estándar.

Ciclosporina A: Es un potente inmunosupresor, con amplia experiencia en el área de trasplantes. No se ha demostrado beneficio claro sobre el tratamiento comparado con el tratamiento estándar.

Tratamiento segunda línea para casos refractarios

Una opción prometedora en pacientes con falla a la terapia estándar es el mofetil micofenolato (MMF) a dosis de 20 mg/kg dos veces al día, combinado con prednisolona. En un metaanálisis reciente se evaluaron los tratamientos de segunda línea, sugiriendo que los inhibidores de la calcineurina tienen una respuesta mayor tras 6 meses de tratamiento, con el inconveniente de mayor tasa de efectos adversos, apoyando la noción que el MMF debe ser considerado como primera elección en terapia de segunda línea en niños con HAI por ser el segundo fármaco más eficaz con un bajo perfil de efectos adversos.

Otros fármacos considerados de segunda línea son tacrolimus, sirolimus, rituximab. (1,38)

j) Antecedentes

Estudios clínicos de HAI en pacientes pediátricos en México

En México existen dos estudios acerca de HAI en niños que describen la evolución de un grupo de pacientes pediátricos con diagnóstico de HAI, sin mencionar las características genéticas de los pacientes. Fueron elaborados por Sotelo et al. en el año 2002 y Nares et al. en 2014, ambos realizados al norte del país. Concluyendo que la HAI se presenta en forma aguda y con un curso más agresivo en niños comparado con adultos por lo cual es necesario realizar un diagnóstico temprano y así establecer el tratamiento oportuno, ya que el retraso del mismo puede concluir en cirrosis e insuficiencia hepática, así como determinar el tipo de HAI nos permitirá establecer el diagnóstico adecuado y elaborar un mejor pronóstico respecto a tasas de recaídas y complicaciones. En nuestro conocimiento no hay estudios registrados en México que reporten el perfil genético en pacientes pediátricos con HAI. (39,40)

Tabla 5. Resumen de los principales estudios clínicos HAI en pacientes pediátricos en México.

Nombre	Autor/ Año/ País (Estado)	Metodología	Objetivos	Resultados
Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos.	Sotelo et al. 2002 México (Sonora)	Estudio retrospectivo. 20 pacientes pediátricos de 1978-2002.	Dar a conocer la evolución que tuvieron 20 niños con hepatitis crónica activa autoinmune en el hospital infantil del estado de Sonora.	11 masculinos. Los signos predominantes fueron hiporexia, fatiga, hepatomegalia e ictericia, al 100% se realizó biopsia hepática, 4 presentaron cambios pre-cirróticos. Los 20 niños se trataron con prednisona entre 3-9 años, en 4 se agregó azatioprina al manejo, 6 presentaron remisión clínica, bioquímica e histológica. Supervivencia de 60% a 5 años en los casos con seguimiento. Concluyendo la importancia de no suspender el tratamiento por tiempos prolongados para lograr remisión y ofrecer mejor calidad de vida.
Hepatitis autoinmune en	Nares et al.	Estudio retrospectivo	Reportar las variables asociadas	75% HAI-1 y 25% HAI-2. HAI-1 con ANA/SMA presente en 100%. HAI-2

niños: evolución de 20 casos del norte de México.	2014	20 niños	a evolución clínica, diagnóstico y respuesta al tratamiento en niños atendidos en UMAE 71 en Torreón Coahuila entre 1992 y 2012.	con anti LKM-1 presente en 100%. Todos con hepatitis de interfase en reporte histológico.
	México (Coahuila)			HAI-2 ,mostraron mayores alteraciones en su perfil bioquímico, respondieron más rápidamente al tratamiento y tuvieron mayor tasa de recaídas. Concluyó que se requieren más estudios genéticos y de marcadores inmunológicos que ayuden a determinar susceptibilidad a presentar HAI, establecer factores pronósticos y respuesta al tratamiento.

Estudios de asociación de Hepatitis autoinmune con HLA a nivel mundial

En Latinoamérica existen algunos reportes de la asociación con HAI y los distintos alelos HLA tanto en niños como en adultos.

Fainboim et al, (Argentina, 1994) observó un incremento significativo de HLA DR6 en niños con HAI comparado con los controles y dentro de la tipificación del DNA el alelo DRB1*1301 estuvo presente en 32 de los 33 pacientes del estudio. (16)

Concordante con lo reportado por Pando et al. (Argentina 1999), es decir, HLA*1301 como el principal alelo de susceptibilidad para el desarrollo de HAI, además de encontrar baja respuesta terapéutica en niños, mientras que en adultos se asoció al HLA DRB1*0405(17). Bittencourt et al. (Brasil 1999) además de reportar la asociación en niños de HAI-1 con los alelos HLA DRB1*13 / DRB1*03 y en el caso de HAI-2 con los alelos DRB1*07/DRB1*03, encontraron un efecto protector contra HAI-1 por DQB1*0301. (18) Fortes et al (Venezuela 2007) confirmó que en la población venezolana al igual que lo reportado en otros países de Latinoamérica existe asociación para el desarrollo de HAI con los alelos HLA BRB1*1301 y DRB1*0301. (15)

En un estudio más reciente de 2016 elaborado por Ylinen et al. (Finlandia) reportó una asociación significativa entre B*08, DRB1*03 y DRB1*13 en HAI, ASC y síndrome de solapamiento (HAI/ASC). (21)

En el año 1998 Vázquez et al. (México) encontraron una asociación significativa con DRB1*0404 con el desarrollo de HAI en población adulta, sugiriendo presencia de gen de susceptibilidad en el locus DRB1. (24)

Tabla 6. Resumen de los principales estudios que relacionan los alelos HLA con el desarrollo de HAI.

Nombre	Autor/ Año/ País	Metodología	Objetivos	Resultados
Hepatitis crónica autoinmune en niños. Fuerte asociación con un haplotipo particular HLA-DR6 (DRB1*1301). (16)	Fainboim et al. 1994 Argentina	Casos y controles 52 niños	Determinar asociación de antígenos HLA y HAI-1 en niños argentinos caucásicos.	Se observó un incremento significativo de HLA DR6 comparado con los controles (p 0.00001). La tipificación de DNA mostró que HLA-DRB1*1301 estuvo presente en 32 de 33 pacientes con HL-DR6 (p>0.00001). Concluyó que la asociación de HAI-1 con HLA-DR6 que no había sido encontrada en adultos, junto con el hecho que la forma adulta se relaciona con enfermedades autoinmunes más frecuentemente, sugiere que los mecanismos inmunopatológicos involucrados en el desarrollo de la forma adulta y la pediátrica de HAI puede ser distinta.
Secuencias del HLA clase II de susceptibilidad y protección en mexicanos con HAI. (24)	Vázquez et al. 1998 México (Cd. de México)	Casos y controles 30 pacientes con HAI-1 170 controles Adultos	Analizar la inmunogenética (BDB1/DQA1/ DQB1) en Mexicanos con HAI-1.	Asociación significativa con DRB1*0404 (P 0.002), sugiriendo presencia de un gen de susceptibilidad localizado en el locus DRB1. En el análisis por subgrupos mostró una relación significativa con DRB1*0404 y un inicio tardío de la enfermedad (> 30 años), con P 0.02. Concluyó que el posible mecanismo de la asociación HLA es debido a epítopes compartidos.
Formas pediátrica y adulta de HAI-1 en Argentina: Evidencia de	Pando et al. 1999	Casos y controles 122 pacientes pediátricos	Comparar la susceptibilidad de CPH clase II para HAI-1 entre niños y adultos del mismo grupo	En niños HLA*1301 fue el principal alelo de susceptibilidad (66.4% pacientes vs 10.6% en controles, p <) HLA DRB1*1302 parece ser protector. HLA DRB1*1301 se asoció a baja respuesta

predisposición genética diferencial. (17)	Argentina	84 adultos 208 controles	étnico. (HLA-DRB3, HLA-DQA1 y HLA-DQB1).	terapéutica, mientras que en adultos se asoció HLA-DRB1*0405 (p<0.005). Concluyo que diferentes alotipos HLA-DRB1 confieren susceptibilidad para HAI en niños y adultos, con la posibilidad que la enfermedad pediátrica y del adulto sea desencadenada por diferentes factores.
Heterogeneidad genética en susceptibilidad a HAI-1 y HAI-2. (18)	Bittencourt et al. 1999 Brasil	Casos y controles 139 pacientes con HAI 129 controles sanos. Niños y adultos.	Evaluar la asociación de HAI-1 y HAI-2 con HLA-DR y DQ en pacientes del área metropolitana de Sao Paulo.	67% fueron niños < 16 años al debut. Observaron un incremento significativo de DRB1*13 (70% vs 26% de controles, p<0.0001) en HAI-1. Concluyó que la predisposición a desarrollar HAI tipo 1 y 2 se asoció con DRB*13 o DRB1*03 y DRB1*07 y DRB1*03 respectivamente. Sugieren efecto protector contra HAI-1 por DQB1*0301. Se observó un incremento de BRB1*13 en niños con HAI-1, (p 0.0001) que apoya la teoría que ciertos alelos HLA pueden influir en la edad de inicio de la enfermedad.
Contribución genética del HLA clase II para HAI-1 en Venezuela. (15)	Fortes et al. 2007 Venezuela	Casos y controles 41 pacientes 111 controles Niños y adultos.	Analizar las bases moleculares de la asociación HLA-A-B-C- DQ-BR en 9 centros de distintas regiones de Venezuela.	La frecuencia de DRB1*1301 (P<0.0001) y DRB1*0301 (P 0.005) fue significativamente alta comparada con los controles. Además se observó una fuerte asociación con el alelo DRB3 (P <0.01). En conclusión se confirmó que en la población venezolana al igual que en otras zonas de subamérica existe asociación para desarrollo de HAI con los alelos DRB1*1301 y DRB1*0301, además se sugiere que el alelo HLA DRB1*04 tiene efecto protector.
HLA-DRB1 como factor de riesgo en niños con hepatitis autoinmune y su	Elfaramawy 2010 Egipto	Casos y controles 25 niños 548 controles sanos de otro estudio	Determinar la frecuencia de HLA-DRB1 en niños con hepatitis autoinmune como factor de riesgo de	HLA-DRB1*13 puede ser un alelo de susceptibilidad para ocurrencia de hepatitis autoinmune. HLA-DRB1*07 y HLA-DRB1*15 pueden ser alelos de susceptibilidad para la ocurrencia de HAI-2. HLA-DRB1 se asoció con HAI desencadenada por hepatitis A, pero es necesario realizar más estudios para confirmar

relación con infección por hepatitis A. (11)			ocurrencia y su relación con infección por hepatitis A.	ese hallazgo.
Relación entre HLA y hepatitis autoinmune en niños turcos. (19)	Geylani 2011 Turquía	Casos y controles 32 niños 160 controles adultos	Identificar los factores genéticos asociados con incremento en la tendencia de HAI en niños	Comparado con controles encontraron un incremento en las frecuencias HLA DRB1*04, *07, *11, *14 y *15. Específicamente DRB1*15 en HAI-1 y DRB1*11 en HAI-2. Sugieren un rol para los factores ambientales debido a las variaciones genéticas dependiendo las distintas zonas geográficas.
HLA y enfermedad hepática autoinmune juvenil: Diagnóstico y pronóstico. (20)	Junge 2016 Alemania	Casos y controles 76 niños 50 controles	Examinar cuales alelos HLA de clase II pueden servir como marcadores diagnósticos y su correlación con los parámetros clínicos.	Asociación significativa de HLA-DRB1*03 con HAI-1 y ASC, así como con tasas menores de remisión. Asociación significativa de HLA-DRB1*13 con PSC y HAI-1. Los alelos HLA-DRB1 proveen información para apoyar el diagnóstico en pacientes con enfermedad hepática autoinmune, pero no son aplicables para la diferenciación dentro de este grupo de patologías.
Asociación significativa de los alelos HLA-B*08, DRB1*03 y DRB1*13 con enfermedades hepáticas autoinmunes en niños finneses. (21)	Ylinen et al. 2016 Finlandia	Estudio de Cohorte 19 niños 19 807 registros de donadores de médula ósea	Caracterizar los genotipos HLA de niños con enfermedad hepática o biliar autoinmune en Finlandia. Se evaluó HLA-B y HLA DRB1.	Todos los pacientes con enfermedad hepática o biliar autoinmune tuvieron haplotipo B*08, DRB1*03 y DRB1*13. Significativamente mayor en los niños con HAI, colangitis esclerosante primaria y Síndrome de solapamiento comparado con la población control. HLA DRB1*04 no fue encontrado en este estudio. Concluyó que B*08, DRB1*03 y DRB1*13 se asocian de manera significativa a enfermedad hepática o biliar autoinmune en niños finlandeses.

III. Justificación

Las enfermedades crónicas y terminales del hígado se encuentran entre las primeras 10 causas de morbilidad y mortalidad en México de acuerdo a INEGI. De acuerdo a un censo interno en el HP CMNO las enfermedades crónicas del hígado corresponden a una tercera parte de la consulta e ingresos hospitalarios (378 en 2014). HAI usualmente responde al tratamiento inmunosupresor, revirtiendo en gran porcentaje el daño hepático, pero sin un tratamiento oportuno la enfermedad progresa a enfermedad hepática terminal y requieren trasplante hepático. El 40% de los pacientes con HAI-1 y 80% de los HAI-2 se diagnostican en la infancia, teniendo una presentación más aguda y curso más agresivo en este grupo de edad. En los últimos años se ha reportado una incidencia creciente de esta enfermedad en niños y adolescentes. Actualmente se cuenta con grupo de aproximadamente 30 niños con diagnóstico actual de hepatitis autoinmune en seguimiento por nuestro servicio en los últimos 5 años y corresponde al 17% de las hepatopatías crónicas en el HP CMNP MSS de acuerdo a un trabajo de investigación realizado en 2018 (aún no publicado).

Tabla 7. Principales etiologías de hepatopatía crónica pediátrica en el hospital de pediatría del CMNO 2013-2019. Obtenido de: (Rodriguez F, Rev Gastroenterol Mex 2018;83. Num. S2).

Principales etiologías de la Hepatopatía Crónica en Pediatría CMNO 2013-2019	
Patología	Porcentaje (%)
Atresia de vías Biliares	37
HAI	17
Alteraciones genéticas	13
Quiste de Colédoco	6
Alteraciones metabólicas	4
Otras: Infecciosas o tumores	2
Sin etiología	20

En nuestro hospital la HAI es la primera causa de hepatopatía crónica/cirrosis en adolescentes y de acuerdo a un trabajo de investigación presentado en la Semana Nacional de Gastroenterología 2018 por el servicio de Gastroenterología y Nutrición (no publicado), se reportó como la principal etiología identificable en los niños que

debutan como Falla Hepática Aguda a la HAI en el HP CMNO IMSS, con un 28%. Con tratamiento oportuno el 90% de los pacientes son respondedores. Sin tratamiento todos progresan a hepatopatía crónica y terminal. (15)

La susceptibilidad genética está determinada en parte por genes HLA de Clase II. Principalmente por ciertos alelos HLA DRB1, existiendo alelos predisponentes para la enfermedad como el HLA-DRB1*04 y muchos otros que varían de acuerdo a la zona geográfica estudiada. El conocimiento de estos alelos contribuirá a contar con nuevas posibilidades para diagnóstico, monitorización de la enfermedad, pronóstico e incluso base para terapia basada en el genotipo en un futuro.

Debido a que no existen estudios diagnósticos específicos para HAI, a lo largo del tiempo se han diseñado y modificado sistemas de puntuación o criterios diagnósticos basado en la suma de diversas características sugestivas, todos diseñados para población adulta con la desventaja de no lograr diferenciar entre HAI (tipo 1) y ASC debido a que las manifestaciones clínicas, bioquímicas e incluso histológicas se superponen, cuya diferenciación solamente es posible si se realiza un estudio de imagen (Colangografía/Colangiografía) al diagnóstico de la enfermedad. ASC es frecuentemente diagnosticada como HAI-1, en base al sesgo en los criterios diagnósticos utilizados. En Base a lo anterior en 2018 ESPGHAN diseño un nuevo sistema de puntuación para la enfermedad hepática autoinmune juvenil y así lograr diferenciar entre HAI y ASC, ese punto toma importancia ya que es importante diferenciar entre ambas patologías ya que el curso de la enfermedad y el tratamiento difiere uno de otro, ASC tiene mayor relación con el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal, lo cual se relaciona con una menor remisión de la enfermedad, incluso a pesar del tratamiento el 50% progresará a cirrosis, lo contrario a HAI que respone favorablemente al tratamiento en el 90% de los casos.

Por ser su diseño descriptivo, los resultados obtenidos tienen un nivel de evidencia menor que los diseños analíticos (ej.: cohorte, casos y controles, experimentales), no se evaluó causalidad, se trató de un estudio no experimental, en el que se realizó análisis de variables documentadas en el expediente clínico de los niños con HAI. Además de realizarse el estudio genético de los niños con HAI y el grupo de referencia conformado por niños sanos.

Fue factible realizar este estudio debido a que el HP de CMNO es un Hospital de tercer nivel de referencia para pacientes derechohabientes del occidente del país, para patologías de hígado incluyendo programa de trasplante hepático, el hospital tiene con un grupo de pacientes diagnosticados con enfermedad hepática autoinmune, principalmente HAI, y cuenta con los recursos necesarios para la determinación de todas las variables de interés, incluido el genotipo HLA.

Esta investigación cumplió con las políticas, lineamientos y objetivos del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría.

IV. Planteamiento del problema

La HAI sin tratamiento evoluciona a cirrosis, insuficiencia hepática y muerte, por lo cual es primordial realizar un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento oportuno. En la actualidad las enfermedades hepáticas autoinmunes se diagnostican con mayor frecuencia que en el pasado, lo cual puede ser secundario a múltiples factores, entre ellos: un mayor conocimiento de la enfermedad y unificación de criterios para el diagnóstico y por lo tanto un mayor índice de sospecha por parte del clínico, un incremento real en la prevalencia, un decremento de las causas infecciosas hepáticas, mayor control y detección de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, al éxito de la vacunación para hepatitis B, tratamiento efectivo para hepatitis C.

La etiología es desconocida, pero múltiples factores genéticos y ambientales parecen tener un rol dominante en la predisposición a desarrollar la enfermedad. La

mayor asociación genética es con los alelos HLA, principalmente HLA-DRB1, con variación de acuerdo a grupos étnicos y etarios de los pacientes y se han relacionado con la severidad de la enfermedad, presentación clínica y respuesta al tratamiento. La tipificación HLA en hepatitis autoinmune se ha investigado en diferentes poblaciones y grupos étnicos, pero no contábamos con datos disponibles en pacientes pediátricos en México.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la puntuación de los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil y la determinación de los genotipos HLA-DRB1 en pacientes con hepatitis autoinmune en el Hospital de Pediatría del CMNO?

V. Objetivos

Objetivo General

Determinar los nuevos criterios propuestos para el diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune juvenil y la frecuencia de los genotipos HLA-DRB1 en pacientes con hepatitis autoinmune Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Objetivos Específicos

- 1.- Determinar los nuevos criterios de diagnóstico para enfermedad hepática autoinmune juvenil en los niños con diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- 2.- Determinar la frecuencia de los genotipos para HLA-DRB1 en los pacientes con hepatitis autoinmune y en un grupo de referencia.
- 3.- Identificar el grado de fibrosis hepática con el índice de METAVIR en el grupo de niños con hepatitis autoinmune.

Hipótesis

Por su naturaleza descriptiva, este protocolo no tiene hipótesis.

VI. Material y Métodos

a) **Tipo y diseño:** Estudio transversal, descriptivo.

Temporalidad: Posterior a ser aceptado el proyecto, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de HAI en seguimiento vigente en el servicio de gastroenterología hasta enero de 2020.

b) **Universo de Trabajo:** Pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente.

c) Cálculo Muestral

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con la fórmula para estudios de prevalencia considerando la proporción de presencia del alelo HLA-DRB1*13 del gen HLA-DRB1 en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune y la presencia del mismo alelo en la población general que representan porcentajes de 36% y 16% respectivamente, esto referido en el artículo del Dr. Elfaramawy (11). Se consideró un valor alfa de 0.05% y un beta de 95%. Tomando en cuenta una pérdida de 30%, con resultado de 20 pacientes por grupo.

$$\bullet \frac{(p_1q_1)(p_2q_2)(K)}{(p_1-q_2)^2} = N$$

$$(p_1-q_2)^2$$

$$\bullet \frac{(0.36*0.64)(0.16*0.84)(17.8)}{(0.36-0.16)^2} = N$$

$$(0.36-0.16)^2$$

$$\bullet \frac{(0.2304)(0.1344)(17.8)}{(0.2)^2} = N$$

$$(0.2)^2$$

$$\bullet \frac{(0.0309)(17.8)}{(0.2)^2} = N$$

0.04

• $\frac{0.5500}{0.04} = N$

0.04

*N = 13.75

• 14 Pacientes por grupo más 30% en caso de pérdidas 20 pacientes.

d) Criterios de selección

Grupo con hepatitis autoinmune

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de 1 mes a 15 años 11 meses de edad, de cualquier sexo con diagnóstico de hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría, CMNO.
2. Pacientes cuyos padres autorizaron la participación en el estudio bajo consentimiento informado.
3. Pacientes mayores de 8 años que otorgaron su firma en Asentimiento.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes cuyos padres no autorizaron la participación en el estudio.
2. Pacientes con transfusión de hemoderivados en las últimas 4 semanas previas al estudio.
3. Pacientes en los que la muestra sanguínea fue insuficiente para la determinación del estudio genético HLA.

Grupo de referencia

Muestras sanguíneas de pacientes pediátricos de la consulta externa del servicio de Gastroenterología del hospital de pediatría del CMNO con diagnóstico de estreñimiento funcional, mismos que por definición de la enfermedad no es de tipo orgánico sino funcional, los cuales no cursan hepatopatía crónica u otro trastorno orgánico de fondo. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas de dos estudios previos titulados: "Determinación de los polimorfismos del gen de ECA, TGF-B1 y nivel sérico de la TGF-B1 en pacientes con hepatopatía crónica del Hospital de

Pediatría CMNO” a cargo del Dr. Francisco José López Rodríguez con No. De autorización 2018-1302-078, y “Genotipo y niveles de IL-6, TNFa y su correlación con PUCAI, RFA y características histopatológicas de mucosa intestinal en los pacientes pediátricos con CUCI” a cargo del Dr. Felipe de Jesús Álvarez Chávez con No. De autorización 2018-1302-079, en los cuales los padres autorizaron a través de consentimiento informado la utilización del resto de la muestra utilizada para estudios posteriores. Cabe resaltar que al grupo de referencia solo se realizó la determinación de los alelos HLA BRB1.

e) Variables del estudio

Variable dependiente: Hepatitis Autoinmune.

Variables independientes:

- 1.- Puntuación en base a los criterios de calificación propuestos por ESPGHAN para el diagnóstico de la enfermedad hepática autoinmune juvenil .
- 2.- Genotipificación HLA BRB1
- 3.- Variables demográficas: Sexo, edad, lugar de origen, edad al diagnóstico.
- 4.- Variables clínicas: tipo de presentación de la enfermedad, tiempo de evolución, manifestaciones autoinmune extrahepáticas, historia familiar de enfermedad autoinmune, ausencia de otra etiologías de hepatopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, ascitis, falla al crecimiento.
- 5.- Variables de laboratorio y gabinete: ALT, AST, GGT, bilirrubina total, bilirrubina directa, albúmina, tiempos de coagulación, creatinina, sodio. Inmunoglobulina G, ANA, SMA, LKM, anticuerpos anti-mitocondriales, Colangiografía.
- 6.- Variables histológicas: Características típicas, compatibles, atípicas y adicionales, METAVIR.

f) Definición de las variables

Variables demográficas

- Género: Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.
- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.
- Edad al diagnóstico: Tiempo transcurrido desde su nacimiento al momento de establecer el diagnóstico.

Variables clínicas, serán evaluadas al diagnóstico de la enfermedad.

- Sistema de puntuación para diagnóstico de la forma juvenil HAI: Sistema de puntuación propuesto en 2018 por el IAIHG basado en la presencia de autoanticuerpos ANA, SMA, anti LKM, pANNA, IgG, histología hepática, ausencia de otras causas de hepatopatía, presencia de autoinmunidad extrahepática, historia familiar de enfermedad autoinmune y colangiografía normal.
- Tiempo de evolución: Tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la actualidad.
- Presentación: Forma clínica en la que debuta la enfermedad.
- Historia familiar de enfermedad autoinmune: Existencia de enfermedad autoinmune en la familia de primer grado (padres, hermanos).
- Manifestaciones extrahepáticas: Presencia de signos y síntomas en otros órganos diferentes a hígado.
- Ausencia de otras causas de hepatopatía: Se descartó presencia de otras causas frecuentes de hepatopatía entre ellas: Infecciosas (A, B, C, TORCH, Ebstein Barr), Metabólicas (Deficit de Alfa 1 antitripsina, Enfermedad de Wilson, hígado graso no alcoholico). Tóxicas (ausencia de exposición a drogas).
- Hepatomegalia: Aumento de tamaño del hígado mayor a 2 cm por debajo del borde costal, determinado por exploración física.
- Esplenomegalia: Aumento del tamaño del bazo por debajo del borde costal, determinado por exploración física.

- Ictericia: Coloración amarilla de la piel y mucosas que se produce por un aumento en la bilirrubina en la sangre como resultado de la hepatopatía.
- Falla al crecimiento: Talla para la edad menor de 2 desviaciones estándar o menor al percentil 3.

Variables de laboratorio y gabinete, serán evaluados al diagnóstico de la enfermedad:

- ANA: Autoanticuerpos dirigidos hacia ciertos componentes del núcleo o del citoplasma celular principalmente histonas, ribonucleoproteínas y centrómeros de los cromosomas. Los ANA pueden presentarse en varias enfermedades hepáticas y no hepáticas y constituyen el marcador prototipo de la reactividad inmunológica. Su elevación sugiere HAI-1.
- SMA: Anticuerpos dirigidos a proteínas del citoesqueleto de las células del músculo liso, principalmente contra actina, tubulina y los filamentos intermedios. Su elevación en HAI sugiere la presencia de HAI-1.
- Anti LKM: Autoanticuerpos dirigidos contra las monooxigenasas dependientes del citocromo P-450 (CYP2D6), que constituye un sistema enzimático localizado en el citosol de los hepatocitos. Su elevación sugiere la presencia de HAI-2.
- Anticuerpos antimitocondriales: Autoanticuerpos dirigidos contra las mitocondrias. Su elevación en sangre sugiere la presencia de colangitis esclerosante autoinmune.
- pANCA (También llamado pANNA): ANCA se define como anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos. Son un grupo de autoanticuerpos, principalmente IgG, dirigidos contra antígenos que se encuentran presentes en el citoplasma de los neutrófilos y contra el citoplasma de monocitos. Su presencia se relaciona con presencia de un gran número de enfermedades autoinmunes. Fueron divididos en dos clases: p-ANCA o patrón de fluorescencia perinuclear y los c-ANCA o patrón de fluorescencia citoplasmático. En HAI-1 al igual que en colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal, los pANCA son frecuentemente detectados. Mientras que en HAI-2 se encuentran ausentes.

- ALT: Enzima que se encuentra principalmente en las células del hígado. Se localiza casi exclusivamente en citosol del hepatocito. Es más específica de daño hepático que AST.
- AST: Es una enzima distribuida por las células de todo el organismo en citosol y mitocondrias, principalmente en células del hígado y corazón, y en pequeñas cantidades riñón y músculos. Los niveles séricos se elevan cuando existe lesión hepática o muscular. Vida media 48 horas.
- GGT: Enzima microsomal que cataliza la transferencia de un grupo gamma glutamil de péptidos o a aminoácidos. Se localiza en el epitelio biliar y hepatocitos. Es inespecífica. Su elevación se asocia a obstrucción biliar o enfermedades colestásicas intrahepáticas.
- Albúmina: Proteína sintetizada en hígado que sirve de parámetro de la capacidad del metabolismo hepático.
- Gammaglobulina: Es uno de las 5 clases de anticuerpos humorales del ser humano. Constituyendo la inmunoglobulina más abundante del suero. HAI se caracteriza por niveles elevados.
- Bilirrubina total: Es la suma de la bilirrubina directa e indirecta en sangre. La bilirrubina es un pigmento biliar originado de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados.
- Bilirrubina indirecta: Bilirrubina unida a albúmina, liposoluble, no se excreta por orina.
- Colangiografía: Estudio de imagen utilizado en las enfermedades autoinmunes hepáticas para distinguir entre HAI y ASC, las cuales solo pueden ser diferenciadas por la afectación o no a los ductos biliares.

Variables histológicas, de acuerdo a su primera biopsia hepática:

- Histología: Descripción anatómica a nivel microscópico de los tejidos y sus células.
- Las características histológicas en HAI se dividen en típicas y compatibles.
 - Histología típica: Presencia de todas las siguientes: Hepatitis de interfase con infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico o linfocítico, formación de rosetas y emperipolesis.

-Histología compatible: Hepatitis crónica con infiltración linfocítica sin todas las características consideradas típicas.

-Atípica: Evidencia de otro diagnóstico.

- Hepatitis de interfase: Infiltrado portal con células inflamatorias mononucleares que se extiende dentro del lóbulo.

- Emperipolesis: La presencia de un linfocito o rara vez una célula plasmática dentro del citoplasma de hepatocitos.

- Rosetas hepatocelulares: Pequeños grupos de hepatocitos acomodados alrededor de un lumen central pequeño.

Características histológicas adicionales:

-Daño centrolobular: Inflamación y necrosis importante centrolobular. Probablemente representa un estadio temprano de HAI.

-Daño al ducto biliar: Se puede observar destrucción del ducto biliar interlobular o infiltración linfocítica en el epitelio del ducto biliar (colangitis).

-METAVIR: Se refiere al grado de fibrosis o cirrosis hepática y al grado de actividad histológica.

- Fibrosis: F0: Sin fibrosis. F1: Fibrosis portal sin septos. F2 Fibrosis portal con algún septo. F3: Fibrosis en puente. F4 Cirrosis.

- Actividad: A0: No actividad. A1: Actividad leve. A2: Actividad moderada. A3: Actividad grave.

Variables genéticas:

- Genotipos HLA-DRB1: Combinación de los alelos heredados del padre y de la madre. Moléculas que participan en la inducción de la respuesta inmune específica a través de la presentación de los antígenos. Las principales asociaciones reportadas entre HAI y HLA son los alelos DRB1. BRB1*0404 es el alelo de riesgo identificado en población mexicana, DRB1*1301, *0301 y *0701 son los más reportado en niños. A la fecha existen 2690 alelos DRB1 aproximadamente.

g) Cuadro de operacionalización de variables

Tabla 8. Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidades de Medición	Prueba estadística
Género	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino	Frecuencias y porcentajes
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana y rango
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana y rango
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Continua	Meses	Mediana y rango
Presentación	Cualitativa	Ordinal	1. Hepatitis Aguda 2. Falla hepática aguda 3.- Hepatopatía Crónica	Frecuencias y porcentajes
ANA	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente >1:20 2.- Ausente < 1:20	Frecuencias y porcentajes
SMA	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente >1:20 2.- Ausente <1:20	Frecuencias y porcentajes
Anti LKM	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente >1:10 2.- Ausente < 1:10	Frecuencias y porcentajes
Anticuerpos antimitocondriales	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
pANCA	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Historia familiar de enfermedad autoinmune	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Manifestaciones extrahepáticas	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Ausencia de otras causas de	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Si	Frecuencias y porcentajes

hepatopatía			2.- No	
Genotipo HLA DRB1	Cualitativa	Nominal	1. Genotipo de riesgo: Presencia DRB1*0404 /*1301/*0701/*0301 2. Genotipo de no riesgo: Cualquier otro	Frecuencias y porcentajes
*				
Colangiografía	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Normal 2. Anormal	Frecuencias y porcentajes
Sistema de puntuación para diagnóstico de la forma juvenil HAI	Cualitativa politómica ordinal	Ordinal	1. Definitivo: 8 puntos o más 2.- Probable: 7 puntos o más 3. No probable: menos de 7 puntos	Frecuencias y porcentajes
Hepatomegalia				
Hepatomegalia	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Esplenomegalia				
Esplenomegalia	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Ictericia				
Ictericia	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Falla al crecimiento				
Falla al crecimiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
ALT	Cuantitativa	Continua	U/L	Mediana y rango
AST	Cuantitativa	Continua	U/L	Mediana y rango
GGT	Cuantitativa	Continua	U/L	Mediana y rango
Albúmina	Cuantitativa	Continua	g/dl	Mediana y rango
Gammaglobulina	Cuantitativa	Continua	g/dl	Mediana y rango
Bilirrubina total	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Mediana y rango
Bilirrubina directa	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Mediana y rango
Bilirrubina indirecta	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Mediana y rango
Histología				
Histología	Cualitativa	Ordinal	1.- Típica 2.-Compatible 3.- Atípica	Frecuencias y porcentajes
Hepatitis de interfase				
Hepatitis de interfase	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Emperipolesis				
Emperipolesis	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.- Presente	Frecuencias y porcentajes

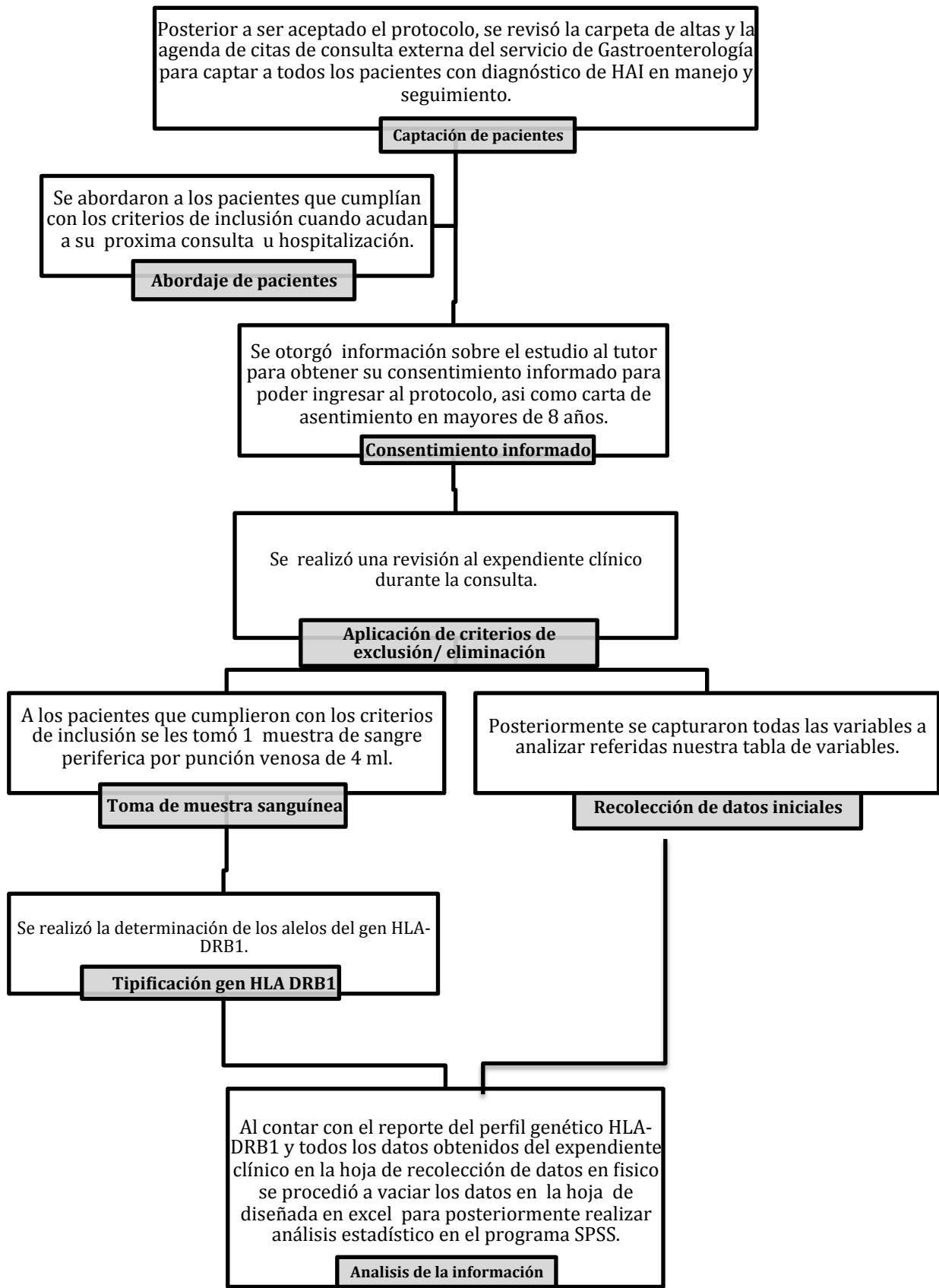
				2.- Ausente	
Rosetas hepatocelulares	Cualitativa dicotómica	Nominal		1.- Presente	Frecuencias y porcentajes
				2.- Ausente	
Características histológicas adicionales	Cualitativa dicotómica	Nominal		1.- Presente	Frecuencias y porcentajes
				2.- Ausente	
Daño centrolobular	Cualitativa dicotómica	Nominal		1.- Presente	Frecuencias y porcentajes
				2.- Ausente	
Daño al ducto biliar	Cualitativa dicotómica	Nominal		1.- Presente	Frecuencias y porcentajes
				2.- Ausente	
METAVIR: Fibrosis	Cualitativa	Nominal	1.- F0 , 2.- F1 , 3.- F2 , 4.- F3, 5.- F4.		Frecuencias y porcentajes
METAVIR Actividad	Cualitativa	Nominal	1.- A0 2.- A1 3.- A2 4.-A3		Frecuencias y porcentajes

h) Desarrollo del estudio

- 1) Captación de pacientes: Se revisó la carpeta de altas del servicio y la agenda de citas de consulta externa en el programa ECE en el tiempo previamente mencionado para captar a la población en manejo y seguimiento y se seleccionaron aquellos con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune, los cuales se registraron en un censo con el nombre y número de afiliación.
- 2) Se abordaron a los pacientes al momento de acudir a consulta externa o área hospitalaria en nuestra unidad. Fue realizado por Dra. Melissa Karina Angulo Perea y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.
- 3) Consentimiento informado: Se otorgó información sobre el estudio al tutor para obtener su consentimiento por escrito para poder ingresar al protocolo, y de asentimiento en los niños mayores de 8 años. Fue realizado por Dra. Melissa Karina Angulo Perea y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.
- 4) Recolección de datos iniciales: Después de firmar la hoja de consentimiento informado y la hoja de asentimiento en mayores de 8 años se revisó el expediente para ver si cumplía con los criterios de inclusión y/o exclusión. En los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión posteriormente se llenó la hoja de recolección de datos con la información del paciente, las variables a investigar se tomaron de los datos previos al inicio de tratamiento de los pacientes, de los cuales posteriormente se obtuvieron los datos para la aplicación de los criterios diagnósticos para la enfermedad hepática autoinmune juvenil. Fue realizado por Dra. Melissa Karina Angulo Perea.
- 5) Obtención de muestra sanguínea: En la misma consulta se solicitó que donaran una muestra de sangre periférica (4 ml) para procesamiento de los alelos HLA. La muestra fue obtenida por Dra. Melissa Karina Angulo Perea.
- 6) La muestra sanguínea fue codificada alfanuméricamente y colectada en un tubo con anticoagulante EDTA (tapón morado). La muestra se transportó inmediatamente laboratorio para su procesamiento.

- 7) Extracción de DNA: los genomas fueron extraídos a partir de sangre periférica con kits comerciales para este fin. Una vez obtenido el material genético, se determinó su concentración mediante espectrofotometría de luz ultravioleta y se hicieron diluciones de trabajo a concentraciones de 50 ng/ uL, las cuales fueron almacenadas a 4°C hasta su uso para la genotipificación. El resto de la solución concentrada de ADN fue almacenado a -80°C.
- 8) Genotipificación (Ver Anexo 5): La determinación del perfil genético se realizó mediante amplificación del exón 2 del gen HLA-DRB1 por reacción en cadena de la polimerasa, seguida por secuenciación nucleotídica con oligonucleóticos iniciadores específicos del gen. Para la asignación de alelos se compararon las secuencias obtenidas con las reportadas en la base de datos IMGT-HLA (www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/) con la función de “alineamiento” (BLAST). En esta página se almacenan todos los alelos HLA reportados a nivel mundial. La extracción del DNA y la genotipificación fueron realizadas por Químico que apoyó el proyecto.
- 9) Para la genotipificación como control de calidad en todas las reacciones se incluyeron muestras con genotipo conocido y que, al final de la genotipificación, se seleccionó un 10% de las muestras al azar para repetir tipificación y comprobar la reproducibilidad de los datos obtenidos.
- 10) Análisis de la información: Recolección de resultados y análisis de la información. Se Realizó por Dra. Melissa Karina Angulo Perea, Dra. Rosa Ortega Cortés y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.

Algoritmo 1. Desarrollo del estudio.



i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

La información obtenida de la hoja de recolección de datos en físico, se registró en la hoja de recolección de datos elaborada previamente para dicho fin en Excel para Mac de Microsoft Office para posteriormente vaciarse a una base de datos diseñada en el programa SPSS versión 23.0 para Mac.

Los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico descriptivo que consistió en agrupar, ordenar y clasificar los datos con el propósito de construir gráficos y cuadros. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas se analizaron con mediana y rangos por ser una distribución es no simétrica. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23.0 para Mac.

Los resultados se presentaron a través de tablas y gráficos.

VII. Aspectos éticos

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud (RLGSMIS), vigente (última reforma 2014), título segundo, capítulo I, artículo 17, esta investigación se consideró como de riesgo mínimo, debido a que se requirió de una toma muestra de sangre periférica para análisis genético. En esta investigación el beneficio potencial para el paciente superó el riesgo. Para ser incluidos en el estudio, se solicitó la autorización por escrito, bajo la forma de una carta de consentimiento informado, de los padres o tutores de los pacientes, previa explicación de los objetivos del estudio, de sus derechos como participante de la investigación y de los posibles beneficios derivados de la participación en el estudio. Además, se solicitó la firma de una carta de asentimiento de los pacientes de 8 años o más para participar en el estudio, de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Genómica y Genética Médica, para la toma del consentimiento informado para investigaciones que incluyen a menores de edad. Antes de las firmas de autorización y asentimiento, se respondió a cualquier duda que surgió sobre la participación en el estudio. Una vez que se les aclararon todas sus dudas y se firmaron las cartas de consentimiento y asentimiento, se les extrajo a los pacientes un volumen máximo de 4 mL de sangre periférica por punción venosa por personal debidamente capacitado.

Para salvaguardar la privacidad y confidencialidad de la información de los pacientes, la información obtenida del expediente clínico se registró en una hoja de recolección de datos, la cual no cuenta con información de identificación, las hojas se registraron con el número del participante, sin contar con nombre ni número de afiliación. La muestra sanguínea fue codificada alfanuméricamente, de acuerdo al número de participante, sin contar con ningún registro de información personal. Los datos colectados se resguardaron en una base de datos protegidas con contraseñas y acceso restringido a personal ajeno a la investigación.

En el caso del análisis genético y, sólo para fines comparativos de frecuencias alélicas, se realizó la genotipificación para HLA-DRB1 en un grupo de muestras de ADN tomadas de derechohabientes pediátricos sanos captados en dos estudios previos con número de registro 2018-1302-078 y 2018-1302-079. Estas muestras fueron anonimizadas y se desligaron de toda información personal y clínica que los identificara, de manera que se salvaguarda el principio de no-maleficiencia para los sujetos que, en su momento, donaron tales muestras.

Participar en el estudio tuvo los siguientes beneficios y riesgos:

- Obtuvieron en beneficio de conocer el resultado de los análisis genéticos realizados con la muestra sanguínea obtenida.
- No se otorgó remuneración económica ni material por la participación en el estudio.
- La obtención de la muestra de sangre fue en una vena del brazo, por lo cual en ocasiones pudo haber causado alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le causara molestias por unos días.
- Se entregaron resultados del análisis de sangre y en caso de alguna anomalía se otorgó la asesoría médica correspondiente a los padres y al paciente se le otorgó la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.
- La participación de los pacientes en este estudio fue completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectó su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe.
- Los padres o tutores tuvieron el derecho de retirar a su hija (o) del estudio si así lo consideraran oportuno, sin embargo, se les notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén y se perderá la identidad de la misma por lo que ya no se podría eliminar dicha muestra.

De acuerdo con lo antes mencionado, se consideró esta investigación cumplió con los principios contenidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el RLGSMIS y las Pautas del Código para Investigación en Salud de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS). El protocolo fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación CLIS 1310 y Comité Local de ética en investigación de la UMAE Hospital de Ginecología del CMNO.

VIII. Recursos, financiamiento y factibilidad

Humanos:

NOMBRE	CARGO	FUNCIÓN
Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. Gastroenterólogo Pediatra. UMAE HP CMNO	Investigador principal Director de tesis	Apoyó a la captación de los pacientes, supervisó la realización de la investigación en su contenido temático. Asesoró en la creación del reporte final, interpretación de resultados y discusión.
Dra. Melissa Karina Angulo Perea Residente de Gastroenterología Pediátrica. UMAE HP CMNO	Alumno	Captó a los pacientes, realizó la toma de muestras, revisó los resultados de laboratorio, recopiló la información del expediente clínico. Recopiló y analizó los resultados y elaboró el informe final.
Dra. Rosa Ortega Cortés Jefe de Educación en Salud UMAE HP CMNO	Asesor metodológico	Apoyó con la metodología del estudio y asesoró en el análisis estadístico e interpretación de datos.
Dr. Francisco Mendonza Carrera Medicina Molecular CMNO IMSS	Asesor básico	Apoyó con el procesamiento de las muestras para la obtención del HLA-DRB1.
Dr. Francisco Abdías Calderón García Patología CMNO IMSS	Asesor básico	Apoyó con la revisión y reporte de las biopsias hepáticas.

Materiales

Los recursos y materiales fueron proporcionados por la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO del IMSS, sin inferirle un costo adicional al instituto.

El equipo de cómputo y la papelería, así como los programas estadísticos para realizar el análisis de los datos, fueron proporcionados por los investigadores.

El estudio se llevó a cabo en el área del servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, con domicilio en Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco. Teléfono: 36 17 00 60, extensión 31739.

Para la genotipificación de los pacientes para el gen HLA-BRB1, se solicitó el apoyo de laboratorios dentro del IMSS sin fines de lucro o apropiación de los resultados.

Tubos con sistema de vacío y EDTA 10% con tapón morado fueron proporcionados por laboratorio dentro del IMSS, se necesitó un tubo y 4 ml de sangre por cada paciente.

Expediente clínico, hoja de recolección de datos, computadora, Software Microsoft Office, Windows XP (Word, Excel y Power Point), programa para análisis estadístico SPSS en su versión 21.0, impresora, hojas, bolígrafos, escritorio, sillas.

Financiamiento o recursos financieros

No se requirió de financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

Infraestructura

Se contó en la unidad con áreas adecuadas para la toma y procesamiento de las muestras como son el Laboratorio del Hospital de Pediatría y área de consulta externa.

Factibilidad

El estudio fue factible ya que la UMAE, Hospital de Pediatría del CMNO se contó con una población activa de personal clínico y no clínico suficiente para la muestra del presente estudio. Por lo cual se tuvieron todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

El Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría CMNO cuenta con médicos adscritos especialistas, con amplia experiencia en diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes con hepatopatías, incluyendo hepatitis autoinmune, así como en interpretación de estudios de gabinete, necesarios para el análisis de los datos requeridos para este estudio. Los investigadores asociados cuentan con experiencia en haber dirigido y asesorado múltiples trabajos de investigación, siendo las enfermedades del hígado una línea de investigación.

- Dra. Melissa Karina Angulo Perea. Investigador principal: Médico Pediatra, residente de segundo año de la subespecialidad en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

- Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. Director de Tesis: Médico Pediatra, Subespecialista en Gastroenterología Pediátrica y Maestra en Ciencias, es profesor titular del curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del HP CMNO IMSS. Ha desempeñado actividades de investigación y docencia, cuenta con diversas publicaciones de artículos científicos en el área de Gastroenterología Pediátrica y ha dirigido diversas tesis de la especialidad y subespecialidad, algunas de ellas merecedoras de premios nacionales e internacionales.

- Dra. Rosa Ortega Cortés. Investigador asociado. Médico Pediatra, Jefe de la división de Educación en Salud del HP de la UMAE del CMNO IMSS. Maestra en ciencias. Doctora en ciencias. Ha dirigido diversas tesis de la especialidad, algunas de ellas merecedoras de premios nacionales, así como ha participado como investigadora asociada en numerosas tesis de distintas subespecialidad.

-DC. Francisco Mendoza Carrera. Asesor Básico. Químico Farmacéutico Biólogo. División de Medicina Molecular, Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. Tel.

36683000, ext. 31975. Dirección electrónica: francisco.mendozac@imss.gob.mx. Ha dirigido diversas tesis de posgrado.

IX. Cronograma de actividades

Tabla 9. Cronograma de actividades.

Actividades	Septiembre- Octubre 2018	Noviembre -Diciembre 2018	Enero- Febrero 2019	Marzo- Agosto 2019	Septiembre- Noviembre 2019	Diciembre 2019 Enero 2020	Febrero 2020
Revisión bibliográfica							
Elaboración de protocolo							
Revisión por el comité							
Recopilación de datos o trabajo de campo							
Codificación, procesamiento y análisis de información							
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados							

X. Resultados

Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de HAI en seguimiento por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, fueron vistos en su cita de consulta externa, se captaron las variables en la hoja de recolección de datos y se tomó muestra sanguínea para la determinación de los alelos HLA BRB1.

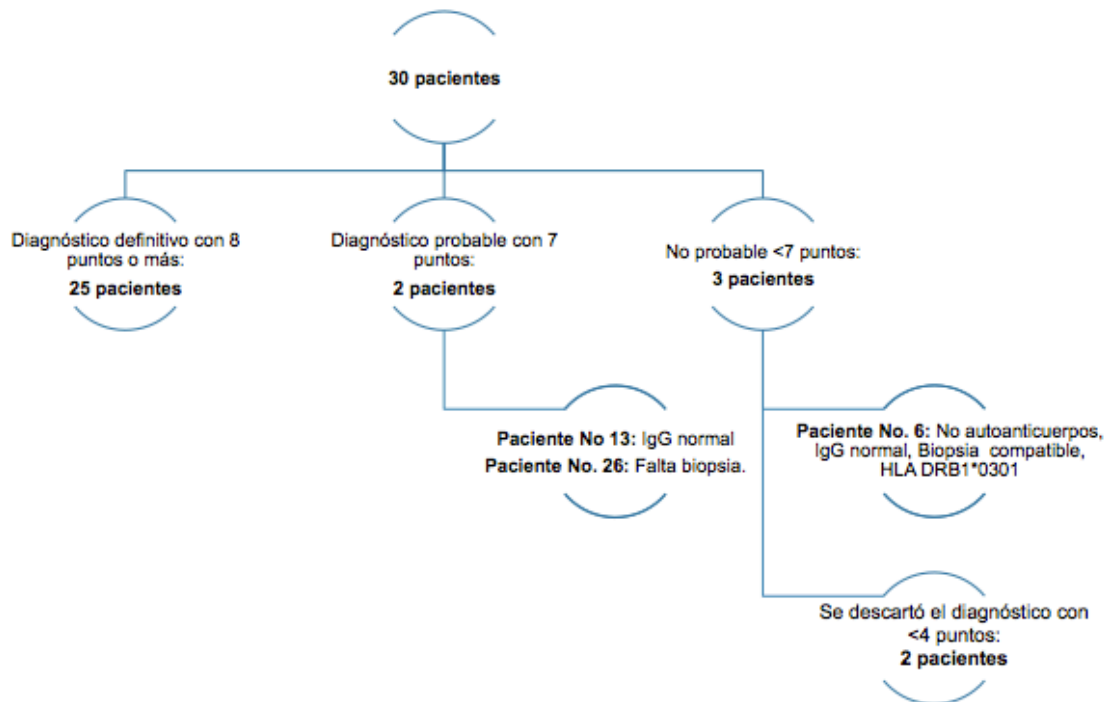
Posteriormente, se aplicaron los criterios para enfermedad hepática autoinmune juvenil propuestos por ESPGHAN en 2018. De los 30 pacientes, dos casos no cumplieron criterios para HAI con una puntuación de 4 puntos, que los catalogó como *no probable* y los alelos HLA reportados para estos pacientes no fueron considerados de riesgo en nuestra población, por lo cual se excluyeron del resto del análisis estadístico. Una de ellas debutó con falla hepática aguda e hipergammaglobulinemia en el periodo de lactante, que posterior un abordaje inicial sin determinar etiología respondió de manera adecuada al esteroide, durante su seguimiento se identificó infección por CMV, remitiendo alteraciones clínicas y bioquímicas tras tratamiento. La otra paciente nunca presentó positividad a autoanticuerpos, no elevó IgG, la biopsia no fue compatible y permanecía en vigilancia debido a que la madre nunca aceptó tratamiento, la paciente mostró remisión espontánea.

Por lo cual nos queda una $n=28$ pacientes para el procesamiento del resto de las variables.

En base a las manifestaciones clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas se confirmó el diagnóstico de HAI en los 28 pacientes, de los cuales de acuerdo a los criterios diagnósticos mencionados el 89.2% (25 pacientes) cumplió con la definición de diagnóstico definitivo, el 7.1% (2 pacientes) se consideró diagnóstico probable, mientras que en uno de ellos la puntuación lo clasificó como *no probable*. Es importante señalar que en este último paciente clasificado como *no probable* no ha sido posible clasificar el tipo de HAI ni alcanzar el puntaje requerido para diagnóstico definitivo debido a la negatividad a los autoanticuerpos realizados en esta unidad, pero se debe tomar en cuenta que existen otros autoanticuerpos a los que aun no

tenemos acceso y esta paciente podría ser positiva, así como a lo largo la evolución de la enfermedad los autoanticuerpos que estaban negativos al inicio pueden llegar a positivar hasta en un 10%, por lo cual es necesario repetirlos periódicamente.

Ilustración 5. Algoritmo de selección de pacientes en base a Criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil.



Para el análisis de las frecuencias alélicas además se excluyó a la paciente HAP No. 26 por ser hermana de la paciente HAP No. 9, ya que puede ser un sesgo al evaluar frecuencias alélicas.

El grupo de referencia del estudio estuvo conformado por 22 pacientes, sin lograr llegar a la proporción 1:1.

De manera adicional también se analizaron las frecuencias alélica de nuestro grupo de pacientes con HAI comparandolas con las frecuencias alélicas y prevalencias de los alelos de población general de Jalisco.

Variables sociodemográficas

Predominó el sexo femenino en el 85.7% (24 pacientes), mientras que solo 14.3% (4 pacientes) fueron sexo masculino (gráfico 1).

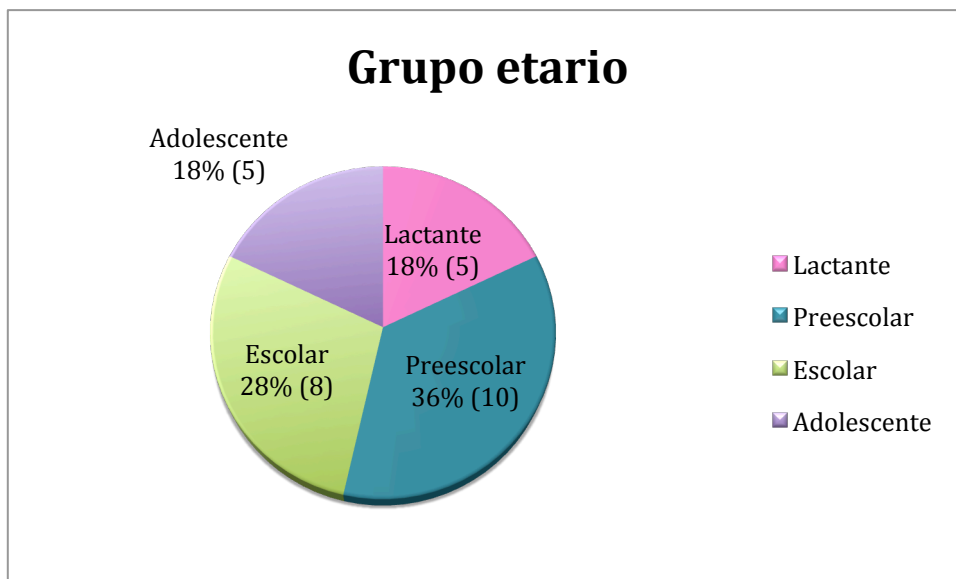
Gráfico 1. Distribución por sexo.



La mediana de edad fue 11.62 años (Rango 3.16 -16). La mediana de edad al diagnóstico fue 5.66 años (Rango 0.75- rango 14.33 años). Con un tiempo de evolución desde el diagnóstico de 3.5 años (Rango 0.08-13 años).

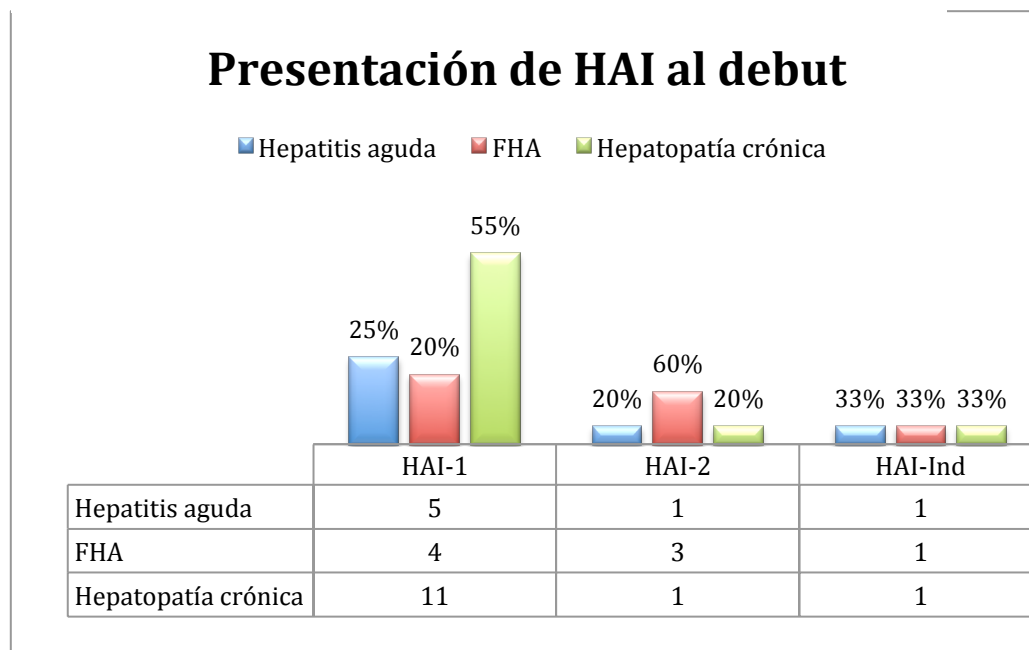
Por grupo etario, predominó el debut de la enfermedad en etapa preescolar en 35.7% (10 pacientes), seguido de la etapa escolar en 28.6% (8 pacientes) y finalmente lactante y adolescente en 17.9% (5 pacientes) cada uno (gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución por grupo etario.



De manera general el tipo de debut de la enfermedad fue agudo en 25% (7 pacientes), falla hepática aguda en 28.6 pacientes (8 pacientes) y como hepatopatía crónica en 46.4% (13 pacientes) (gráfico 3).

Gráfico 3. Tipo de presentación de la enfermedad de acuerdo a tipo de HAI.



El 21.4% (6 pacientes) tuvo antecedente familiar (padres, hermanos o abuelos) de patología autoinmune, de las cuales se reportó 1 caso de vitiligo, 1 caso de síndrome poliglandular, 1 caso de artritis reumatoide, 1 caso de espondilitis anquilosante y un caso de hermanas con HAI (ambas incluidas en el estudio).

Se reportó enfermedad autoinmune extrahepática en el 21.4% (6 pacientes, 4 hombres y 2 mujeres). Las enfermedades asociadas fueron CUCI en 14.3% (4 pacientes), vitiligo en 3.6% (1 paciente) e hipoparatiroidismo en 3.6% (1 paciente). Es importante mencionar que el 100% de los pacientes masculinos presentaron una enfermedad autoinmune a nivel extrahepático, a diferencia en las mujeres que solamente estuvo presente en 8.3%.

Tabla 10. Diferencias clínicas por sexo.

Características	Masculino	Femenino
	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 24
HAI-1	50% (2)	75% (18)
HAI-2	50% (2)	12% (3)
Indeterminado	0	12% (3)
Enfermedad extrahepática autoinmune	100% (4)	8.3% (2)
CUCI	75% (3)	4.1% (1)
Historia familiar autoinmunidad	25% (1)	16.6% (4)

En la exploración física al debut se presentó hepatomegalia en 67.9% (19 pacientes), ictericia en en 64.3% (18 pacientes), esplenomegalia en 60.7% (17 pacientes) y falla al crecimiento en 10.7% (3 pacientes).

De acuerdo a los autoanticuerpos reportados, el 71.4% (20 pacientes) se clasificaron como HAI-1 y el 17.9 % (5 pacientes) como HAI-2. En el 10.7 % (3 pacientes) no fue posible determinar el tipo de HAI, ya que no hubo positividad para los autoanticuerpos a los que se tienen acceso en el servicio, clasificandolo como de tipo indeterminado. Es importante mencionar que se ha reportado la posible presencia de una HAI-3 y una HAI seronegativa, la primera caracterizada por positividad a SLA o tambien llamado L/P, mientras que la segunda consiste en ausencia de positividad para todos los autoanticuerpos conocidos para HAI, de momento siendo imposible clasificar a nuestros pacientes en estos dos últimos tipos debido a que en nuestra institución no contamos con toda la gamma de autoanticuerpos que se utilizan para clasificar en cada tipo de HAI, por lo cual los considerados como indeterminados podrian ser parte de una HAI-1, HAI-2, HAI-3 o seronegativa.

Tabla 11. Caracterización por tipo de HAI.

Características	HAI-1 <i>n</i> = 20	HAI-2 <i>n</i> = 5	HAI-Indeterminada <i>n</i> = 3
Edad (mediana)	6.25 años (0.75- 14.33)	5 años (1.58-12.9)	8 años (4-8)
	Preescolar/escolar	Lactante/preescolar	Escolar
Debut	Hepatopatía crónica 55% (11) Hepatitis aguda 25 % (5) Falla hepática 20% (4)	Falla hepática 60% (3) Hepatitis aguda 20%(1) Hepatopatía crónica 20% (1)	Hepatopatía crónica 33.3% (1) Hepatitis aguda 33.1 % (1) Falla hepática 33.3% (1)
Hipergamma-globulinemia	90% (18)	100% (5)	66.6% (2)
Autoinmunidad extrahepática	20% (4) Hipoparatiroidismo, CUCI,	40% (2) Vitiligo, CUCI	0% (0) HAI
Historia familiar autoinmunidad	20% (4)	20% (1)	33.3% (1)

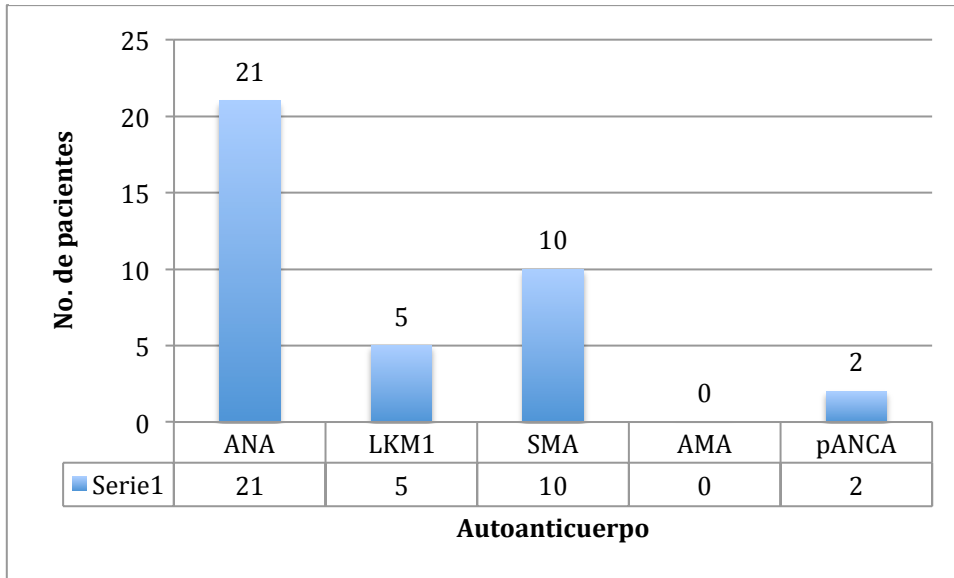
Variables bioquímicas

En el apartado de autoanticuerpos lo encontrado fue lo siguiente:

Tabla 12. Relación de autoanticuerpos en pacientes con HAI.

Autoanticuerpo	Positivos	Negativos	No se realizó	Total
ANA	21	7	-	28
LKM1	5	22	1	28
SMA	10	13	5	28
AMA	0	20	8	28
pANCA	2	10	16	28

Tabla 13. Frecuencia de positividad a autoanticuerpos.



De los autoanticuerpos solicitados el más común fue ANA en 75.0% (20 pacientes), seguido de SMA en 35.7% (5 pacientes), LKM en 17.8% (5 pacientes), pANCA 7.1% (2 pacientes), mientras que no hubo ningún paciente con positividad para AMA. Es importante mencionar que solamente se solicitó en todos los pacientes ANA, no se solicitó pANNA en 57.1%, AMA en 33.33% SMA en 17.8% y LKM1 3.5%.

En cuanto a los autoanticuerpos que nos ayudan a clasificar a los tipos de HAI, el 3.5% (1 paciente) presentó positividad para 3 autoanticuerpos (ANA, LKM y SMA) y a 7.1% (dos pacientes) presentaron positividad para dos ANA y LKM. Los tres pacientes mencionados contaban con enfermedad autoinmune extrahepática concomitante.

Al momento de su debut el 96.4% de los pacientes presentaron elevación de las transaminasas con una mediana de ALT de 458.5 U/L (rango 31-2196 U/L), AST 604 U/L (rango 55-2556 U/L), GGT 108.5 U/L (rango 42-885 U/L), Albúmina 3.75 gr/dl (rango 1.7- 4.6 gr/dl).

El 46.4% (13 pacientes) presentaron colestasis al debut de la enfermedad. Las medianas para BT 3.75 fue mg/dl (rango 0.3-24.1 mg/dl), BD 2.79 mg/dl (rango 0.3-24.1 mg/dl), BI 1.3 mg/dl (rango 0- 5.4 mg/dl).

El 89.3% (25 pacientes) presentó hipergammaglobulinemia, tomando en cuenta los valores de referencia específicos por edad, con una mediana de 1907 mg/dl (rango 1120- 4380 mg/dl).

Tabla 14. Variables bioquímicas.

Variable	Mediana	Rango
ALT	458.5 U/L	31 - 2196 U/L
AST	604 U/L	55 - 2556 U/L
GGT	108.5 U/L	42-885 U/L
Albúmina	3.75 gr/dl	1.7- 4.6 gr/dl
IgG*	1907 mg/dl	1120- 4380 mg/dl.

*98.3% hipergammaglobulinemia de acuerdo el rango por edad.

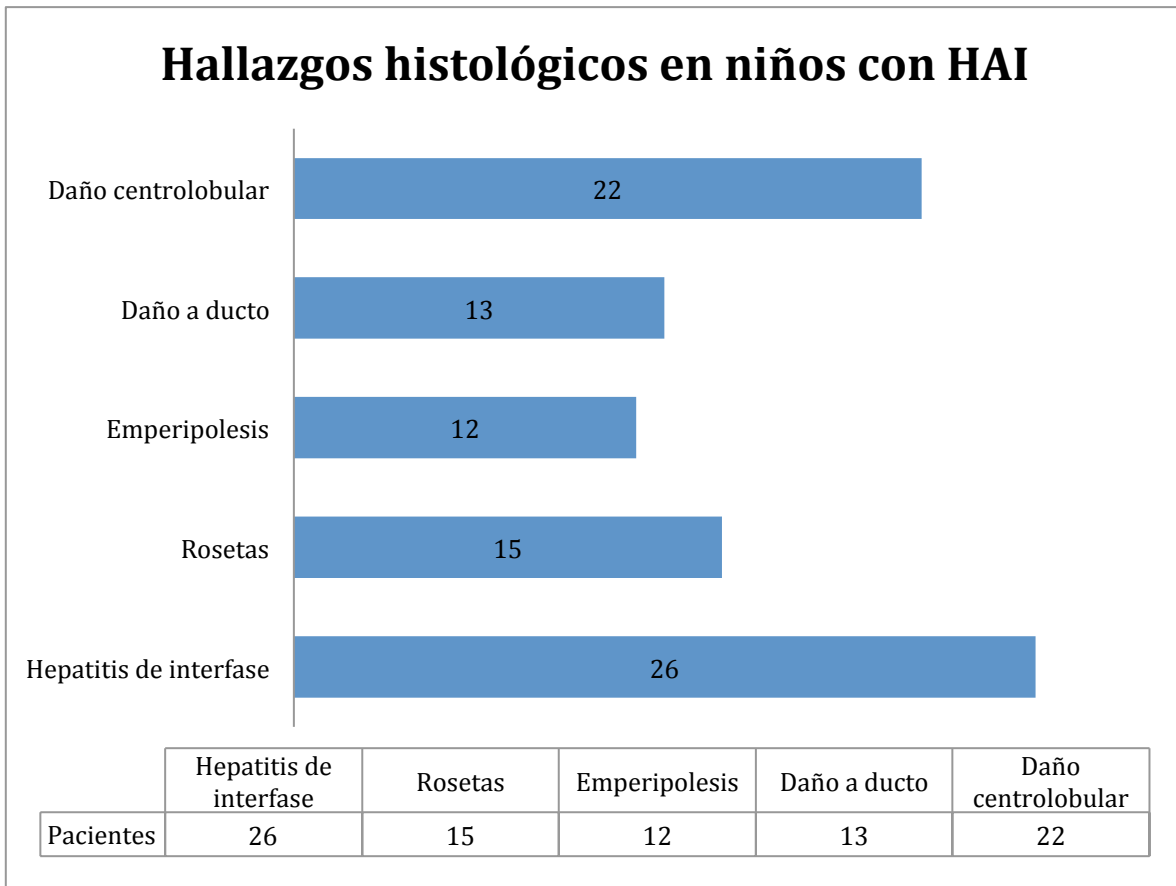
Se realizó colangiografía en 26 pacientes (92.8%), de los cuales solamente se reportó alteración referida como estenosis a nivel de los ductos en 1 paciente, sin embargo, ante la sospecha de una colangitis esclerosante autoinmune como diagnóstico diferencial, se realizó revisión de estudio de imagen con radiólogo experto en el área, descartándose alteración a nivel de la vía biliar.

Histología

Se realizó biopsia hepática en el 92.8% (26 pacientes), en el 7.2% restante (2 pacientes) aun no se ha realizado por pérdida temporal de la derechohabencia.

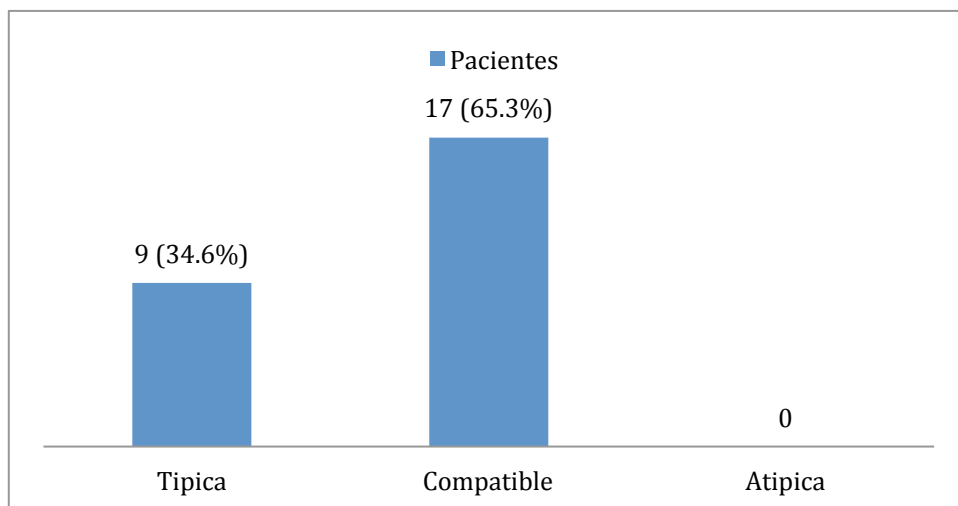
De las biopsias realizadas, el hallazgo histológico más común fue la hepatitis de interfase en el 100% (26 pacientes), seguido de la formación de rosetas en el 57.6% (15 pacientes), emperipolesis en el 46.1% (12 pacientes). Como características adicionales se reportó daño centrolobular en 84.6% (22 pacientes), caracterizada como necrosis centrolobular y hubo afectación leve a ducto en 50% (13 pacientes) (gráfico 4).

Gráfico 4. Características histológicas generales.



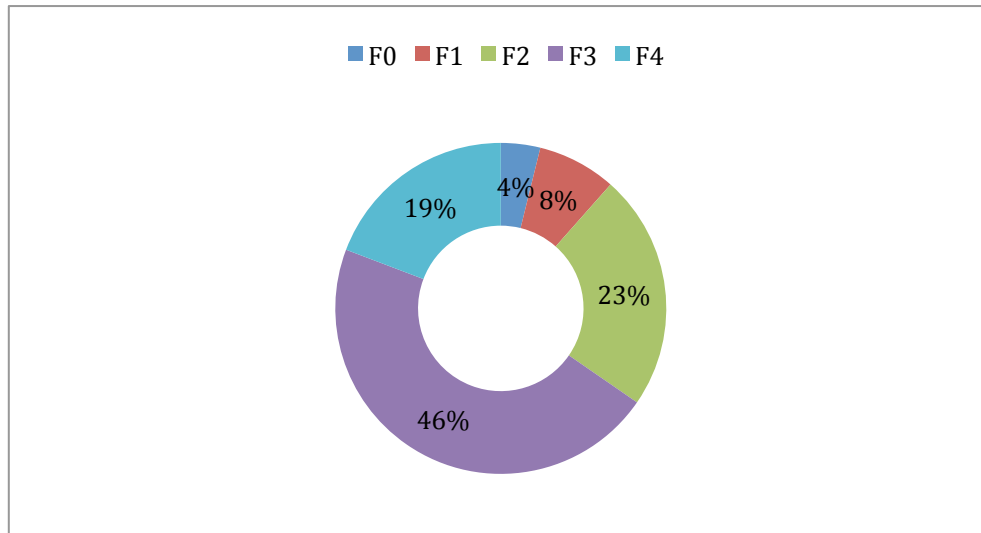
De acuerdo a la Clasificación de los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil, se reportó histología típica en 9 pacientes (34.6%); fue compatible en 17 pacientes (65.3%), mientras que en ningún paciente se reportó histología atípica (gráfico 5).

Gráfico 4. Hallazgos histológicos de acuerdo a los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil.



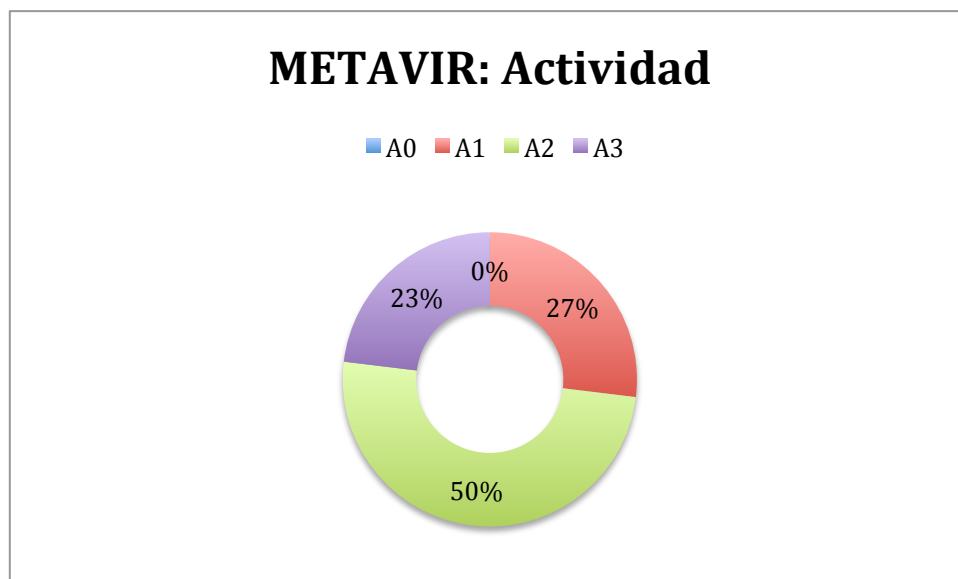
La mayoría de los pacientes presentaron un daño hepático severo al momento del debut de la enfermedad. Prácticamente dos tercios de los pacientes debutaron con fibrosis severa o cirrosis. De acuerdo a la escala METAVIR el 46% (12 pacientes) se presentó como F3, 19% (5 pacientes) como F4, 23% (6 pacientes) como F2; mientras que 8% (2 pacientes) presentó F1 y solo 4% (1 paciente) como F0 (gráfico 6).

Gráfico 6. Porcentaje de niños con HAI de acuerdo a grado de fibrosis en base a METAVIR.



En cuanto al grado de actividad histológica al momento del diagnóstico de acuerdo a la escala METAVIR, el 100% presentó algún grado de actividad, en 13 (50%) de los pacientes se reportó actividad moderada, en 7 (27%) pacientes actividad leve y en 6 (23%) actividad severa (gráfico 7).

Gráfico 5. Porcentaje de niños con HAI de acuerdo a actividad histológica en base a METAVIR.



Al analizar de manera individual cada característica histológica, encontramos mayor frecuencia de fibrosis severa y cirrosis en los los pacientes que tuvieron la presencia de emperipolesis. El 91% de ellos presentaron fibrosis severa o cirrosis, mientras que en los niños que no presentaban esta característica solamente se presento fibrosis severa o cirrosis en el 42% (gráfico 7).

Gráfico 8. Grado de fibrosis hepática en pacientes con emperipolesis.

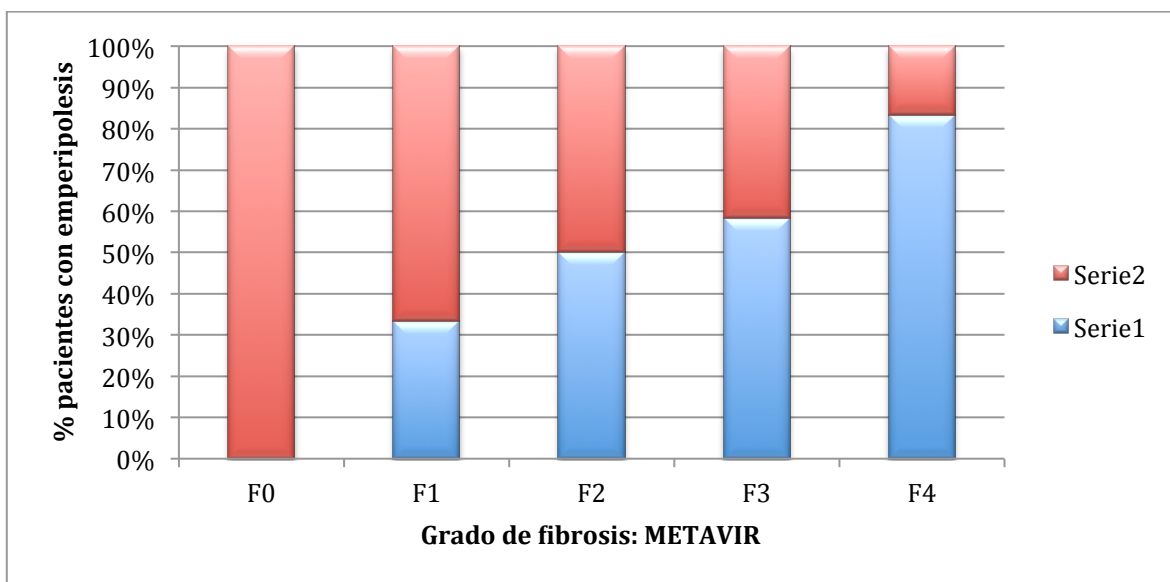


Tabla 15. Grado de fibrosis hepática en pacientes con emperipolesis.

Emperipolesis	Si	No	p
	n=12	n=14	
F0	0	1	-
F1	1	2	-
F2	5	5	-
F3	7	5	0.00
F4	5	1	0.00

Separando los hallazgos histológicos por tipo de HAI, parece no haber una diferencia en la frecuencia entre ambos tipos de HAI, solamente llamando la atención, la presencia de cirrosis al debut exclusivamente en los niños con HAI-1.

Tabla 16. Hallazgos histológicos en niños con HAI-1 y HAI-2.

Hallazgos histológicos	HAI-1 <i>n</i> =24	HAI-2 <i>n</i> =5
Hepatitis de interfase	100% (20)	100% (5)
Emperipolesis	40% (8)	60% (3)
Rosetas	55% (11)	60% (3)
Cirrosis	25% (5)	0 (0%)

HLA-DRB1

Frecuencias alélicas

Solo para el análisis de las frecuencias alélicas se tomaron en cuenta los 54 cromosomas de los pacientes, 44 cromosomas del grupo de referencia y 230 cromosomas de la población general (el gen HLA-DRB1 se encuentra en el cromosoma 6 y cada individuo tiene dos). Las frecuencias alélicas se compararon por Chi cuadrada y exacta de Fisher.

Los alelos HLA-DRB1 observados, tanto en pacientes HAI como en controles, se muestran en la tabla 17. De los 24 alelos diferentes, solo 8 se observaron más de una vez y de estos, el de mayor frecuencia fue el HLA-DRB1*03:01:01:01 (13.0 %) seguido del *04:07:01:01 (11.1%) en el grupo de los pacientes; mientras que en los controles, los alelos más frecuentes fueron el *07:01:01:01 (11.4%) y el 04:07:01:01

(9.1%) y el 14:06:01 (9.1%). En general, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos para la distribución de los alelos observados. Sin embargo, cuando se comparó con los datos reportados para la población general de Jalisco, se observó que la frecuencia del alelo *03:01:01:01 fue significativamente menor, comparada con la observada en los pacientes.

Tabla 17. Frecuencia de alelos HLA-DRB1 en pacientes pediátricos con HAI.

Alelo	Pacientes n (%)	Grupo de referencia n (%)	<i>P</i>^a *	Población General n (%)	<i>P</i>^b *
*03:01:01:01	7 (13.0)	1 (2.3)	0.068	8 (3.5)	0.012
*04:04:01	5 (9.3)	3 (6.8)	0.723	8 (3.5)	0.083
*04:07:01:01	6 (11.1)	4 (9.1)	0.999	16 (7.0)	0.394
*07:01:01:01	2 (3.7)	5 (11.4)	0.238	19 (8.3)	0.386
*08:02:01:01	4 (7.4)	3 (6.8)	0.999	25 (10.9)	0.478
*13:01:01:01	3 (5.6)	2 (4.5)	0.999	8 (3.5)	0.694
*14:06:01	3 (5.6)	4 (9.1)	0.681	13 (5.7)	0.999
*16:02:01:01	2 (3.7)	2 (4.5)	0.998	8 (3.5)	0.999
Otros	22 (40.7)	20 (45.5)		125 (54.3)	
Total Chromosomas	54 (100)	44 (100)		230 (100)	

^aPacientes (54) vs Grupo de referencia (44)

^bPacientes (28) vs Población General (230)

*Chi cuadrada

Prevalencia de alelos

Para evaluar la asociación de los alelos HLA-DRB1 con la presencia de hepatitis autoinmune, se compararon las prevalencias de los alelos considerados de riesgo para otras poblaciones, en particular, los alelos *03:01:01:01, *04:04:01, *07:01:01:01 y *13:01:01:01 (Tabla 18). La prevalencia del alelo *03:01:01:01 fue

mayor en el grupo de pacientes, respecto de los controles y de la población general, pero solo con esta última, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.023$)

El 04:04:01, reportado como de riesgo para hepatitis tipo 2 en población mexicana, se observó en 2 de los 4 pacientes con HAI-2.

Tabla 18. Positividad para los alelos de riesgo en pacientes pediátricos con HAI.

Alelos	Pacientes n (%)	Grupo Referencia n (%)	P^a*	Población General n (%)	P^b*	Razón de momios (95% IC)^c
*03:01:01:01	6 (22.2)	1 (4.5)	0.121	8 (7.0)	0.023	3.8 (1.2-12.2)
*04:04:01	5 (18.5)	3 (13.6)	0.458	8 (7.0)	0.071	
*07:01:01:01	2 (7.4)	4 (18.2)	0.267	19 (16.5)	0.243	
*13:01:01:01	3 (11.1)	2 (9.1)	0.817	8 (7.0)	0.47	

^aPacientes (28) vs Grupo de referencia (22)

^bPacientes (28) vs Población General (115)

^cPara los valores significativos

* Chi cuadrada

XI. Discusión

En la actualidad no existe una sola prueba diagnóstica para HAI, por lo cual el diagnóstico es basado en criterios diagnósticos creados por el IAIHG, que evalúan múltiples características entre ellas la presencia de autoanticuerpos organoespecíficos y no específicos, elevación de IgG, antecedentes familiares y personales positivos para enfermedad autoinmune, histología hepática compatible y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica. Siendo la histología un punto clave para el diagnóstico (34). Estos criterios han sufrido modificaciones desde su publicación original, no siendo totalmente aplicables a la edad pediátrica, debido a que esta población requiere de un punto corte menor en los niveles de autoanticuerpos para ser considerados positivos además de no diferenciar entre ASC y HAI, solamente diferenciable a través de estudio de imagen de la vía biliar como la colangiografía. Por lo anterior fue relevante crear unos criterios aplicados a la edad pediátrica, los cuales fueron publicados en el año 2018 por ESPGHAN, que permite diferenciar lo anterior mencionado(1). Siendo uno de nuestros objetivos principales la aplicación de estos criterios a grupo de pacientes catalogados como HAI en el servicio de Gastroenterología.

Se contó con un total de 30 pacientes en seguimiento por el servicio con diagnóstico de HAI, de los cuales después de aplicar los nuevos criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil, se confirmó el diagnóstico en 25 pacientes que en base a la puntuación calificaron como *definitivo*. Del restante de la muestra en 2 pacientes que calificaron como *probable* y en uno como *no probable* la histología y los alelos HLA fueron de relevancia para confirmar el diagnóstico. Solamente se descartó el diagnóstico en dos pacientes que tuvieron una puntuación baja de 4 puntos clasificando como no probable, en donde la evolución después del debut y la biopsia no fue compatible además de cursar con normalización de las transaminasas sin cursar con tratamiento inmunosupresor, haciendo el diagnóstico no probable.

Quedando una muestra total de 28 pacientes para el resto de las variables, pequeña comparada con estudios internacionales, pero un logro a nivel nacional en pediatría

debido a que es el mayor número de casos con HAI analizados en la literatura mexicana y el primer estudio en determinar la frecuencia de los alelos HLA-DRB1.

No fue posible comparar la puntuación obtenida con algún estudio nacional o internacional ya que dentro de la literatura realizada, no se encontró ningún estudio que haya aplicado los criterios mencionados hasta el momento.

La población en nuestro grupo fue predominantemente del sexo femenino al igual que lo reportado en la literatura a nivel internacional, aunque en esta ocasión al doble de lo descrito en México en relación 6:1 (39,40).

Fue posible clasificar el 89.2% de los casos entre HAI-1 y HAI-2. Predominó HAI-1 en más de tres cuartas partes, concidiendo con lo reportado a nivel internacional, donde se espera que al menos dos tercios de los casos sean HAI-1. Aunque la positividad a los autoanticuerpos es importante para el diagnóstico, se ha descrito que del 5-15% de los casos pueden no ser detectables al momento de presentación de la enfermedad y ser detectables durante la evolución, solamente siendo un 5% los que permanecen negativos (40,41). Es importante mencionar que en nuestro hospital no se cuenta con todos los autoanticuerpos asociados a HAI, por lo cual no se pueden considerar como HAI senegativas, por lo que sugerimos referirnos a ellos como indeterminados hasta contar con todo el abordaje serológico completo.

La edad de presentación fue menor a la reportada en la literatura en la caracterización de ambos tipos de HAI, ya que habitualmente HAI-1 suele debutar en adolescentes mientras que en nuestro grupo predominó en preescolares y escolares y en el caso de HAI-2 lo esperado es debutar durante la etapa preescolar o escolar, mientras que en nuestro grupo hubo predominio de lactantes y preescolares.

La forma de presentación de la enfermedad coincide con lo observado a lo largo del tiempo, en el que los niños con HAI-1 suelen cursar con una evolución incidiosa y debutar como una hepatopatía crónica, mientras que los niños con HAI-2 comúnmente debutan con FHA.

En cuanto a las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas la proporción fue similar a lo descrito en la literatura, alrededor del 20%, siendo la más común CUCI también en porcentaje similar a lo descrito, solamente con presencia de CUCI, vitiligo e hipoparatiroidismo. Durante la revisión de los expedientes no encontramos otras enfermedades autoinmunes que han sido reportadas en la literatura internacional como anemia hemolítica, enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo I, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, urticaria pigmentosa, enfermedad de Behcet o enfermedad de Addison, pero cabe aclarar que estas enfermedades no se han buscado de manera intencionada. Consideramos necesario reforzar la importancia de hacer tamizaje intencionado al menos de las enfermedades más comunes como hipotiroidismo reportado hasta en un 23% de los pacientes, o enfermedad celíaca que se ha visto en un 5-10% de los casos, debido a que el comportamiento o pronóstico de la enfermedad puede variar dependiendo la asociación. En el caso de enfermedad celíaca y HAI curiosamente se ha observado una remisión sostenida sin tratamiento en una proporción significativamente mayor de casos, en comparación con pacientes con AIH sin enfermedad celíaca, lo que sugiere un posible efecto adyuvante a largo plazo de la dieta sin gluten (1,42).

El 21.4% tuvo antecedente familiar de patología autoinmune, que concide con la literatura similar a lo descrito por Arcos-Machancoses (2018), que reportó la presencia de antecedentes familiares desde 21-38%.

Dentro de nuestro grupo llama la atención que las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas fueron más comunes en el sexo masculino, presentándose en el 100% de los casos comparado con el 8.3% del sexo femenino.

Como se ha comentado previamente a lo largo del trabajo, el diagnóstico se basa en una combinación de criterios, en los que la histología tiene un papel clave, ameritando por lo menos encontrar un patrón de hepatitis crónica. La lesión histológica clásica se caracteriza por infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas que pasan la placa limitante entre el espacio porta y el lobulillo hepático, llamado hepatitis de interfase y fue observada en el 100% de nuestros pacientes. De acuerdo a la Clasificación histológica de los criterios diagnósticos para

enfermedad hepática autoinmune juvenil, se reportó histología *típica* en 34.6% y *compatible* 65.3%.

Es importante hacer la aclaración que de manera inicial ningún paciente contaba con la presencia de histología *típica* debido a que en ningún reporte histológico se describía la presencia de emperipolesis y solo algunas hacían referencia a formación de rosetas, siendo una de las tres características necesarias para considerarse como *típica*, por lo cual se solicitó revisión de laminillas por patólogo experto en el área para búsqueda intencionada de las características mencionadas.

La importancia de lo anterior radica en que la puntuación que se le asigna a cada paciente en cuanto a los hallazgos histológicos difiere de acuerdo si es *típica* o *compatible* y en caso de no buscarse ni reportarse de manera intencionada pueden infradiagnosticarse casos de HAI.

La emperipolesis se ha asociado con inducción de apoptosis y se ha propuesto como un mecanismo de daño inmunomediado al hepatocito (34). Se reportó la presencia de emperipolesis en el 46.1% de los casos en los que se realizó biopsia hepática, encontrando una mayor frecuencia de fibrosis severa y cirrosis comparado con los pacientes que no tenían la presencia de la emperipolesis en 91% y 46% respectivamente. Compatible con lo reportado por Miao y colaboradores (2015) (43). En el estudio realizado por Miao y colaboradores también se encontró mayor relación entre emperipolesis y mayor grado de transaminasemia comparado con los pacientes sin emperipolesis, hallazgo no encontrado en nuestros pacientes. Hasta el momento en algunos estudios realizados en población pediátrica de México no se ha descrito la emperipolesis dentro de los hallazgos histopatológicos en pediatría.

En cuanto al grado de fibrosis se encontró que en 46% de los pacientes cursaban con un grado de fibrosis severo y un 19% con evidencia de cirrosis al diagnóstico, concluyendo que dos terceras partes de nuestro grupo debutó con afectación hepática grave.

Se reportó cirrosis solo en los niños con HAI-1, a diferencia de lo reportando en la literatura nacional en el trabajo realizado por Nares y colaboradores (2014), en el que ambos grupos presentaron cirrosis, aunque con predominio del grupo de HAI-1.

Los genes HLA son regiones del DNA altamente variables dentro de una misma población, que contribuye a la identidad propia de cada persona. En nuestra muestra de pacientes se observaron 24 alelos distintos, de los cuales solo 8 se observaron más de una vez y de estos, el de mayor frecuencia fue el HLA-DRB1*03:01:01:01 (13.0 %) en el grupo de los pacientes; mientras que en los controles, los alelos más frecuentes fueron el *07:01:01:01 (11.4%) y el 04:07:01:01 (9.1%) y el 14:06:01 (9.1%). En general, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos para la distribución de los alelos observados. Sin embargo, cuando se comparó con los datos reportados para la población general de Jalisco, se observó que la frecuencia del alelo *03:01:01:01 fue significativamente menor, comparada con la observada en los pacientes.

Para evaluar la asociación de los alelos HLA-DRB1 con la presencia de HAI, se compararon las prevalencias de los alelos considerados de riesgo para otras poblaciones latinoamericanas y europeas, en particular, los alelos *03:01:01:01, *04:04:01, *07:01:01:01 y *13:01:01:01, encontrando quea prevalencia del alelo *03:01:01:010 fue mayor en el grupo de pacientes, respecto de los controles, pero sin considerarse estadísticamente significativa, pero que al comparla con la población general de Jalisco fue estadísticamente significativa ($p = 0.023$) (15–18). Lo cual hace referencia que nuestro tamaño de muestra del grupo control no fue suficiente, al no alcanzar al menos la relacion 1:1 con los pacientes.

Consideramos que probablemente la falta de significancia de los resultados de los niños con HAI y nuestro grupo control fue debido a que la muestra del grupo de referencia fue pequeña, no alcanzando la relación 1:1, mientras que la muestra de la población general fue 4 veces mayor que nuestro grupo de pacientes con HAI.

XII. Conclusiones

1. En base a los nuevos criterios para enfermedad hepática autoinmune juvenil propuestos por ESGPHAN en el 2018 se confirmó el diagnóstico en casi la totalidad de los pacientes en base a la calificación como diagnóstico probable o definitivo. Solamente un paciente con diagnóstico de HAI su puntuación fue catalogada como no definitivo.
2. De los casos catalogados como probable o definitivo en base a los criterios mencionados, el 100% correspondió si tratarse de HAI.
3. HLA-DRB1*03:01:01:01 (13.0%) fue el alelo con mayor frecuencia en el grupo de los niños con HAI. En general, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos para la distribución de los alelos observados. Sin embargo, cuando se comparó con los datos reportados para la población general de Jalisco, se observó que la frecuencia del alelo *03:01:01:01 fue significativamente menor.
4. La prevalencia del alelo *03:01:01:01 fue mayor en el grupo de pacientes, respecto de los controles y de la población general, pero solo con esta última, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.023$).
5. Consideramos que resultados obtenidos en base al alelo *03:01:01:01 se debió a que la muestra de nuestro grupo de referencia fue pequeña, no alcanzando la relación 1:1, mientras que la muestra de la población general fue 4 veces mayor que nuestro grupo de pacientes con HAI.
6. Es importante solicitar el perfil HLA en todos los pacientes con diagnóstico o alta sospecha de HAI debido a que pueden orientar el diagnóstico en casos donde la presentación no sea la habitual o los datos sean inconclusos.
7. La afección histológica al debut fue grave debido a que en dos tercios de los pacientes presentaron fibrosis severa o cirrosis al diagnóstico, principalmente observado en los pacientes que presentaron emperipolesis.
8. El conocimiento por parte del equipo de Gastroenterología acerca del abordaje de los pacientes con sospecha de HAI es bueno, pero se cuenta con áreas de oportunidad para mejorar.

Propuestas para el servicio:

- Utilizar de manera rutinaria los criterios propuestos por ESPGHAN 2018 en cada paciente con sospecha de HAI o hepatopatía sin etiología definida.
- Todo paciente con sospecha de enfermedad hepática autoinmune juvenil solicitar el perfil completo de autoanticuerpos que incluye: ANA, LKM1, SMA, pANNA y AMA. Solicitar al diagnóstico y de manera periódica debido a que en la evolución pueden llegar a positivizar hasta un 10% de los considerados seronegativos inicialmente, además de ser necesaria su negativización como uno de los criterios de remisión.
- Investigar si es posible ampliar la gama de autoanticuerpos con anticitosol hepático tipo 1 (anti LC-1) y antígeno soluble hepático (*Soluble Liver Antigen*, SLA), también denominado antígeno hepatopancreático (*Liver/Pancreatic Antigen*, L/P).
- Búsqueda intencionada de enfermedades extrahepáticas autoinmunes, al menos con calprotectina fecal, perfil celíaco y perfil tiroideo.
- Búsqueda intencionada de las características histológicas típicas para HAI ante la sospecha de HAI.
- Aunque nuestro grupo fue pequeño y se requiere un mayor tamaño de muestra para poder emitir conclusiones, recomendamos determinar los alelos HLA-DRB1 en todo paciente con HAI o sospecha del diagnóstico.
- Continuar con esta línea de investigación, para aumentar tanto el número de pacientes como el del grupo de referencia para tener cifras más precisas.

XIII. Referencia bibliográfica

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN*. 2018;66(2):345–60.
2. Lohse A, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55(1):171–82.
3. Gregorio G, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson P, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544–53.
4. Kerkar N, Hadzic N, Davies E, Bernard P, Donaldson P, Rela M, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351(9100):409–13.
5. Alvarez F. Autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;DOI:10.101:Revisado el día 09/09/18 en la página <https://doi>.
6. Arcos J, Molera C, Julio E, Victoria M, Quintero J, Juampérez J, et al. Accuracy of the 2008 Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(2):118–26.
7. Peña R, Almanza E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(5):324–33.
8. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(9):1025–34.
9. Saumya P, Deepak K. Autoimmune hepatitis in children. *Pediatr Ann*. 2018;47(2):81–6.
10. Secchi M, Bowlus C, Anaya J, Leung P, Krawitt E, Gershwin M, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2018;95:133–43.
11. Elfaramawy A, Elhossiny R, Abbas A, Aziz H. HLA-DRB1 as a risk factor in children with autoimmune hepatitis and its relation to hepatitis A infection. *Ital J Pediatr*. 2010;36(1):73.
12. Vega G. Complejo mayor de histocompatibilidad. *Artemisa medigraphic*. 2009;52(2):86–9.
13. Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8(6):360–6.
14. Hassan N, Siddiqui A, Abbas Z, Hassan S, Soomro G, Mubarak M, et al. Clinical profile and HLA typing of autoimmune hepatitis from Pakistan. *Hepat*

Mon. 2013;13(12):e13598.

15. del Pilar Fortes M, Machado I, Gil G, Fernández-Mestre M, Dagher L, León R, et al. Genetic contribution of major histocompatibility complex class II region to type 1 autoimmune hepatitis susceptibility in Venezuela. *Liver Int.* 2007;27(10):1409–16.
16. Fainboim L, Marcos Y, Pando M, Capucchio M, Reyes G, Galoppo C, et al. Chronic Active Autoimmune Hepatitis in Children Strong Association with a Particular HLA-DR6. *Hum Immunol.* 1994;6:146–50.
17. Pando M, Larriba J, Fernandez G, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology.* 1999;30(6):1374–80.
18. Bittencourt P, Goldberg A, Caçado E, Porta G, Carrilho F, Farias A, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1906–13.
19. Geylani S, Urganci N, Polat T, Demirel E, Yilmaz E. Relations between human leukocyte antigens and autoimmune hepatitis in Turkish children. *Turkish J Gastroenterol.* 2011;22(1):42–6.
20. Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, et al. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(4):527–37.
21. Ylinen E, Salmela L, Peräsaari J, Jaatinen T, Tenca A, Vapalahti O, et al. Human leucocyte antigens B*08, DRB1*03 and DRB1*13 are significantly associated with autoimmune liver and biliary diseases in Finnish children. *Acta Paediatr.* 2017;106(2):322–6.
22. Wang P, Su H, Underhill J, Blackmore L, Longhi M, Grammatikopoulos T, et al. Autoantibody and human leukocyte antigen profiles in children with autoimmune liver disease and their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):457–62.
23. Gregorio G, Portmann B, Reid F, Donaldson P, Doherty D, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541–7.
24. Vázquez M, Alaéz C, Olivo A, Debaz H, Pérez E, Burguete A. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with. *J Hepatol.* 1998;28(13):985–90.
25. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA Class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2006;45(6):844–50.
26. Higuera de la Tijera M, Servín A, Alexanderson E. Toxicidad hepática inducida

por fármacos y herbolaria. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2012;75(4):230–7.

27. Ngu J, Gearry R, Frampton C, Stedman C. Autoimmune hepatitis: The role of environmental risk factors: A population-based study. *Hepatol Int*. 2013;7(3):869–75.
28. Tenca A, Farkkila M, Jalanko H, Vapalahti K, Arola J, Jaakkola T, et al. Environmental risk factors of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):437–42.
29. Lapierre P, Béland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. *Transl Res*. 2007;149(3):107–13.
30. Longhi M, Hussain M, Mitry R, Arora S, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Functional Study of CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Health and Autoimmune Hepatitis. *J Immunol*. 2006;176(7):4484–91.
31. Cava A, Kaer L, Fu-Dong S. CD4+CD25+Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. *Trends Immunol*. 2006;27(7):322–7.
32. Webb G, Hirschfield G, Krawitt E, Gershwin M. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2017;13(1):247–92.
33. Rodrigues A, Liu P, Fagundes E, Queiroz T, De Souza P, Silva S, et al. Clinical characteristics and prognosis in children and adolescents with autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):76–81.
34. Tiniakos D, Brain J, Bury Y. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis*. 2015;33(2):53–64.
35. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, Parés A, Dalekos G, Krawitt E, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169–76.
36. Niță A, Păcurar D. Adequacy of scoring systems in diagnosing paediatric autoimmune hepatitis: retrospective study using a control group children with Hepatitis B infection. *Acta Paediatr*. 2019;1–8.
37. Sood V, Lal B, Rawat D, Khanna R, Rastogi A, Bihari C, et al. Spectrum of Pediatric Autoimmune Liver Disease and Validation of Its Diagnostic Scores in Indian Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):e65–72.
38. Zizzo A, Valentino P, Shah P, Kamath B. Second-line Agents in Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):6–15.

39. Sotelo N, López G. Trabajo original Hepatitis crónica activa autoinmune en niños . Experiencia en 20 casos. *Rev Mex Pediatría*. 2002;69(4):133–8.
40. Nares J, Jaramillo Y. Hepatitis autoinmune en niños: Evolución de 20 casos del norte de México. *Rev Gastroenterol México*. 2014;79(4):238–43.
41. Miyake Y, Iwasaki Y, Haruhiko K, Tetsuya Y, Ikeda F, Akinobu T, et al. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2009;39:241–6.
42. Najmeh A, Farshad AS. Extra Intestinal Manifestations of Celiac Disease and Associated Disorders. *Int J Celiac Dis*. 2017;5(1):1–9.
43. Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S. Emperipolesis Mediated by CD8 T Cells Is a Characteristic Histopathologic Feature of Autoimmune Hepatitis. 2014.

Características Laboratorio y Gabinete

Tipos de HAI					
1. HAI 1		2. HAI 2		3. Indeterminada	
ALT	U/L	AST	U/L	GGT	U/L
Albúmina	gr/dl	IgG	mg/dl		
BT	mg/dl	BD	mg/dl	BI	mg/dl
Autoanticuerpos					
Anti LKM	ANA	SMA	Anticuerpos antimitocondriales	pANCA	
1.- Ausente 2.- Presente	1.- Ausente 2.- Presente	1.- Ausente 2.- Presente	1.- Ausente 2.- Presente	1.- Ausente 2.- Presente	
Alelos HLA DRB1					
1. Riesgo			2. No riesgo		
Colangiorresonancia					
1. Normal			2. Anormal		
Histología					
1. Típica		2. Compatible		3. Atípica	
Hepatitis de interfase					
1. Presente			2. Ausente		
Emperipolesis					
1. Presente			2. Ausente		
Rosetas hepatocelulares					
1. Presente			2. Ausente		
Características histológicas adicionales					
1. Presente			2. Ausente		
Daño centrolobular					
1. Presente			2. Ausente		
Daño al ducto biliar					
1. Presente			2. Ausente		
METAVIR Fibrosis					
1.- F0	2.- F1	3.- F2	4.- F3	5.- F4	
METAVIR Actividad					
1.- A0	2.- A1	3.- A2	4.- A3		

Variable	Punto de corte	HAI
ANA o SMA	> 1:20	1
	> 1:80	2
Anti LKM 1	> 1: 10	1
	> 1:80	2
Anti LC-1	Positivo	2
Anti SLA	Positivo	2
pANNA (pANCA)	Positivo	1
IgG	>Límite superior normal	1
	>1:20 Límite superior normal	2
Histología hígado	Compatible HAI	1
	Típica HAI	2
Ausencia de hepatitis viral (A, B, E, Ebstein Barr), Hígado graso no alcohólico, Wilson	Si	2
Presencia de autoinmunidad extrahepática	Si	1
Historia familiar de enfermedad autoinmune	Si	1
Colangiografía	Normal	2
	Anormal	-2
Total		

Criterios diagnósticos para la enfermedad autoinmune juvenil ESPGHAN 2018

No probable	Probable	Definitivo
-------------	----------	------------

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

“Determinación de los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil y de los genotipos HLA-DRB1 en pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del CMNO”.

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A _____ de _____ del 2019.

Nombre del paciente: _____ NSS _____

Justificación y objetivo del estudio: Muchas cosas pueden estar involucradas en la enfermedad autoinmune del hígado, algunas de ellas son variaciones en algunos genes. Los genes son unas partículas que se encuentran dentro de las células, han sido heredados de nuestros padres y determinan las características físicas de todo nuestro cuerpo, como la altura, el color de piel, ojos y cabello, pero a su vez también nos puede predisponer a algunas enfermedades. Identificar a estas variaciones en los genes que se involucran en las enfermedades del hígado es importante para hacer investigaciones de nuevos tratamientos. Debido a que su hijo padece problemas en el hígado relacionados con alteración en su autoinmunidad, es decir, que células y partículas de su propio cuerpo dañan a su hígado, se les invita a participar en esta investigación cuyo objetivo es estudiar una de estas partículas ya mencionadas en su hijo y saber si están o no involucrados en su enfermedad.

Se me ha informado que la participación de mi hija (o) es voluntaria y consistirá en lo siguiente:

1. Tomar una muestra de sangre de 4 ml (un tubo con tapón MORADO), que equivale aproximadamente a 1 cucharadas cafeteras de sangre, con la que se analizará si mi hija (o) presenta cambios en una partícula que existen dentro de sus células llamadas genes que predispongan alteración en el sistema de defensa de su propio cuerpo, que provoque que éste se ataque a sí mismo, en específico a su hígado, esta muestra se tomarán al momento de los estudios de laboratorio de rutina en el seguimiento de la enfermedad. La obtención de la muestra de sangre será en la vena de su brazo, como normalmente se hace cuando va al laboratorio.

2. Revisión del expediente clínico donde se tomarán los datos clínicos (edad, sexo, fecha de nacimiento, tinte amarillo en piel y ojos, bazo o hígado aumentado de tamaño, resultados de estudios de sangre y reporte de biopsia de hígado tomado previamente en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de mi hija (o), siempre guardando la confidencialidad y privacidad de mi hija (o).

Posibles riesgos y molestias: Se me explicó que la obtención de la muestra de sangre es en una vena del brazo y en ocasiones puede causar alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias por unos días.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Estoy enterada (o) que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hija (o) en este estudio. Obtendré el beneficio de conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente de mi hija (o).

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me informó que se me notificarán los resultados del análisis de sangre que se tomen en mi hija (o); y si se encuentra alguna anomalía se me otorgará la asesoría médica correspondiente y en mi hija (o) la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.

Participación o retiro: Se me explico que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Estoy enterada (o) que tengo derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si así lo considero, sin embargo, se me notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén y se perderá la identidad de la misma.

En caso de que mi hija (o) sea mayor de 8 años, así como a mí, se le explicó también en que consiste este estudio y se le ha solicitado su asentimiento estando de acuerdo con ello.

Privacidad y confidencialidad: Se me explicó que toda la información que proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto. Para proteger la identidad de mi hija (o), los datos del expediente clínico que se tomen, así como de los análisis de sangre se le asignará un número para identificarlos; las muestras de sangre una vez analizadas se ingresarán a donde serán almacenadas, perdiendo la identidad de mi hija (o). También se me explicó que se me proporcionará la información para el bienestar de mi hija (o) (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Se me dijo que cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se mencionarán nombres de pacientes, su identidad será protegida y ocultada.

Debido a que hay muchas cosas más por estudiar en las enfermedades del hígado, también se me pidió mi autorización para que al término de esta investigación se pueda guardar lo que sobre de la muestra de sangre, con el objetivo de ser utilizadas en futuras investigaciones. Estoy enterada (o) que, de aceptar, este material se almacenará en congelación en un lugar especial. También se me explicó que, al momento del ingreso de la muestra a este lugar, se guardará con un número para su identificación y no con sus datos personales perdiéndose la identidad de la misma por lo que ya no podré recuperar dicha muestra de sangre, es decir en ningún momento se sabrá el nombre de la persona a quien corresponde la muestra de sangre. También estoy enterada (o) que, para poder utilizarlo en otros estudios relacionados, estos deben de estar registrados en los Comités de Investigación y ética correspondientes. Por lo anterior he decidido lo siguiente:

- Sí autorizo que se tome muestra para este estudio y guardar el sobrante para estudios futuros
- Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- No autorizo que se tome la muestra.

Beneficios al término del estudio: se me informó que obtendré el beneficio de conocer los resultados de los análisis de sangre realizados en mi hija (o), además de ser necesario, mi hija (o) recibirá el manejo médico oportuno que se otorgue dentro del IMSS. Así mismo estoy enterada (o) del beneficio en general del estudio, esperando que los resultados ayuden a los médicos a conocer algunos factores que se relacionan con las enfermedades del hígado, apoyando futuras investigaciones para encontrar nuevos tratamientos médicos.

Se me ha explicado que en caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme con el investigador clínico responsable Dra: Yolanda Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00- 14:00 horas. Con el investigador asociado Dra Rosa Ortega Cortés, UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 32696, horario 8:00- 14:00 horas. Y con la colaboradora Dra. Melissa Karina Angulo Perea, Médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el telefono 3319765190, horario 8:00- 14:00 horas.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podré dirigirme a la Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado: Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hija (hijo) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma de ambos padres
o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 3



CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **“Determinación de los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil y de los genotipos HLA-DRB1 en pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del CMNO”.**

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A _____ de _____ del 2019.

Nombre del paciente: _____ NSS _____

Muchas cosas son las que pueden estar causando tu enfermedad del hígado, algunas de ellas son unas partecitas muy pequeñas en tu cuerpo que se llaman genes, que heredaste de tus papás y que determinan las características de todo nuestro cuerpo, por ejemplo, por que unas personas son altas y otras chaparritas; Pero también determinan la aparición de enfermedades. Queremos estudiar tu sangre para saber si hay relación con tu enfermedad y tus genes, para en un futuro poder ayudar a encontrar nuevos tratamientos que puedan colaborar a la salud de otros niños como tu. Por eso te estamos invitando a participar en esta investigación. Ya hablamos con tus papás y ya saben que te estamos preguntando si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo, hablarlo con tus papás o alguien de tu confianza. Si hay algo que no entiendas, puedes preguntarlo las veces que quieras y te explicaremos.

Si aceptas participar, te pedimos permiso para que tomemos una cantidad pequeña de tu sangre para vaciar en dos tubitos, que equivalen a dos cucharadas cafeteras.

La muestra de sangre se toma con jeringa y aguja, sentirás dolor por el piquete, pero esta molestia pasará después de un rato como sucede siempre que vas al laboratorio a que te realicen exámenes. En caso que se haga morete en la zona del piquete, te podrán poner hielo para que desaparezca más pronto.

Una parte de tu muestra de sangre se estudiará y el sobrante se guardará en un tubo con un número en un congelador para seguir estudiando otras cosas de las enfermedades del hígado. Tú puedes decir que no quieres participar, aunque tus padres hayan aceptado y estén de acuerdo en que participes en el estudio.

Si tienes duda puedes aclararlas y hacer las preguntas de lo que estamos haciendo con tu sangre, o cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Tus padres o tú pueden comunicarse con el investigador responsable: Dra: Yolanda Castillo de León. UMAE Pediatría con teléfono: (33) 3617 0060 extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra Rosa Ortega Cortés, UMAE Pediatría con teléfono: (33) 3617 0060 extensión 32696, horario 8:00- 14:00 horas.. Colaboradores: Dra. Melissa Karina Angulo Perea, Médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono 3319765190, horario 8:00- 14:00 horas.

En caso de dudas o aclaraciones sobre tus derechos como participante pueden llamar a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 ext. 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Por favor escribe tu nombre en la siguiente línea si estás de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante: _____

ANEXO 4

Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a _____

El C. **Yolanda Alicia Castillo de León**, Investigador responsable del proyecto titulado **“Determinación de los criterios diagnósticos para enfermedad hepática autoinmune juvenil y de los genotipos HLA-DRB1 en pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del CMNO”**, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a, _____ de _____ 2019, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma

ANEXO 5

Genotipificación HLA-DRB.

La determinación del genotipo para el gen HLA-DRB1 se realizó en dos etapas:

1. Se amplificó el exón 2 del gen HLA-DRB1 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando primers específicos de secuencia de acuerdo con el protocolo de Sayer y cols (2004). (Sayer DC, Whidborne R, De Santis D, Rozemuller EH, Christiansen FT, Tilanus MG. A multicenter international evaluation of single-tube amplification protocols for sequencing-based typing of HLA-DRB1 and HLA-DRB3, 4, 5. Tissue antigens. 2004;63: 412-423). Los productos de amplificación se visualizaron después de electroforesis en geles de poliacrilamida teñidos con nitrato de plata. Con este procedimiento se obtendrá el grupo alélico (nivel de resolución bajo), es decir de dos dígitos; por ejemplo: HLA-DRB1*01, *03, *04, *15, etc. .

Los productos de PCR (amplicones) serán purificados de primers, desoxinucleósidos trifosfatados, Taq polimerasa y cloruro de magnesio sobrantes de la reacción inicial de amplificación. Este amplicón purificado fue utilizado como DNA molde para la reacción de secuenciación.

2. La reacción de secuenciación se realizó con los mismos oligonucleótidos utilizados para la amplificación inicial, pero con la diferencia de que en cada reacción se utilizó un solo primer, en lugar de los dos utilizados para la PCR, además del kit de secuenciación.

Los productos de la reacción de secuenciación fueron purificados de primers, desoxinucleósidos trifosfatados con y sin fluoróforos, Taq polimerasa y sales mediante kits de purificación diseñados para tal fin. Los productos purificados se sometieron a electroforesis capilar en un Secuenciador de ácidos nucleicos (Genetic Analyzer, CEQ 8800) siguiendo las instrucciones del fabricante del equipo. Los electroferogramas (gráficos de secuencias) resultantes se analizaron manualmente y la secuencia obtenida se compararon con las reportadas en la base de datos IMGT-HLA (www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/) con la función de "alineamiento" (BLAST). En esta página se almacenan todos los alelos HLA reportados a nivel mundial. Con estos procedimientos se obtuvo un nivel de tipificación alto (hasta ocho dígitos); por ejemplo: HLA-DRB1*01:01:01:01, *03:01:01:01, *04:04:01, *15:01:01:01, etc.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1310.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 639 620
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 011 2017082

FECHA Lunes, 26 de agosto de 2019

M.C. Yolanda Alicia Castillo de León

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Determinación de los criterios diagnósticos de enfermedad hepática autoinmune juvenil y de los genotipos HLA-DQB1 en pacientes con hepatitis autoinmune del Hospital de Pediatría del CMNO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-1310-051

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310

Imprimir

IMSS

REGISTRADO Y SOBREPUESTO A SEGURO