



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

## FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

### IMSS

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HE CMNR  
"ANTONIO FRAGA MOURET"  
MEDICINA INTERNA

**CARACTERISTICAS CLINICAS, BIOQUIMICAS E HISTOLOGICAS DE LA  
HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA  
MOURET" DEL CMN "LA RAZA", IMSS**

### TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. KARLA POLANCO GALINDO**

**ASESOR DE TESIS: DR. JOSE ALFREDO ALFARO MEJÍA.**



MÉXICO, D. F. 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## *HOJA DE AUTORIZACIÓN*

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

Titular del curso universitario en Medicina Interna

UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dra. Karla Polanco Galindo**

Residente de cuarto año de Medicina Interna

**No. Protocolo 2008-3501-22**

*DEDICATORIAS*

*A DIOS*

*POR ESTAR PRESENTE EN CADA PASO QUE DOY*

*A MIS PADRES*

*JOSE LUIS Y YOLANDA POR SER UN EJEMPLO DE LUCHA Y TENACIDAD, POR SU  
APOYO Y AMOR INCONDICIONAL*

*A TI JUAN CARLOS*

*POR SER MI COMPAÑERO EN TODO MOMENTO, POR TU AMOR, TU COMPRESION Y  
TU GRAN CAPACIDAD COMO MEDICO, CON TODO MI AMOR Y ADMIRACIÓN.*

*A MI HERMANA*

*LIZ POR CAMINAR JUNTO A MÍ, POR SU CARIÑO SINCERO.*

## *AGRADECIMIENTOS*

*A LOS MÉDICOS INTERNISTAS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, DE LA UMAE  
HE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET", POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZA, EN  
ESPECIAL, AL DR. JOSÉ ALFREDO ALFARO MEJIA, POR SU AGRADABLE ASESORIA,  
TIEMPO Y APOYO QUE HICIERON POSIBLE LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS.*

*A LOS MEDICOS INTERNISTAS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HGR. #25,  
IMSS, POR DARMME CONFIANZA Y ENSEÑARME MIS PRIMEROS PASOS DURANTE MI  
FORMACION COMO ESPECIALISTA.*

*A MIS AMIGOS QUE EN TODO MOMENTO HAN ESTADO CONMIGO.*

## INDICE.

	Pag. 6
HOJA DE AUTORIZACIÓN	2
DEDICATORIAS	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	9
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	11
PACIENTES Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	39

Polanco-Galindo K, Alfaro-Mejía A. **Características Clínicas, Bioquímicas e Histológicas de la Hepatitis Autoinmune en Pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital De Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del CMN“La Raza”, IMSS.**

**INTRODUCCION:** La hepatitis autoinmune se caracteriza por una elevación policlonal de niveles séricos de inmunoglobulinas y presencia de anticuerpos, generalmente responde a los inmunosupresores, es un trastorno crónico que puede evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática. Puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes.

**OBJETIVO:** Conocer las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en el servicio de Medicina Interna del hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret del CMN La Raza IMSS.

**MATERIAL Y METODOS:** Es un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal. Se incluyeron 19 pacientes, 3 fueron excluidos, ya que no se encontró el expediente clínico. Se revisaron las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes. Para el análisis estadístico utilizamos estadística descriptiva.

**RESULTADOS:** Se analizaron los datos de 16 pacientes con Hepatitis Autoinmune, de los cuales 14 fueron mujeres (87.52%) y 2 hombres (12.5%). El promedio de edad fue de 36.6 años. El tipo más frecuente fue la 1 con 13 pacientes (81.25%) y 3 pacientes para tipo 2 (18.75%). El promedio de la supervivencia libre de enfermedad fue de 16.8 meses. La sobrevivencia global, tuvo un promedio de 24.3 meses. No se reportó mortalidad.

**CONCLUSIONES:** El tipo más frecuente de Hepatitis Autoinmune, es la tipo 1 y prevalece en el género femenino. La respuesta al tratamiento con esteroides e inmunosupresores es buena en estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis Autoinmune

Polanco-Galindo K, Alfaro-Mejía A. **Características Clínicas, Bioquímicas e Histológicas de la Hepatitis Autoinmune en Pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital De Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del CMN“La Raza”, IMSS.**

**ABSTRACT:**

Autoimmune Hepatitis is characterized by hipergammaglobulinaemia and autoantibodies, usually responses well to corticosteroids therapy. Is a chronic hepatitis may progresses to cirrhosis and hepatic failure. Autoimmune Hepatitis have concurrent with other immune diseases.

**Objective:** Describe the clinics, biochemical and histological characteristics of the patients with diagnoses of Autoimmune Hepatitis, into Internal Medicine Department in the Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” of the Centro Médico Nacional, La Raza, IMSS.

**Material and Methods:** It was a retrospective, descriptive, transversal open study. We included 19 patients in the study, 3 of them were excluded because their records were not found. We revised the clinical, biochemical and histological characteristics of the patients. We used descriptive statistics measures of central tendency.

**Results:** We analyzed the data of 16 patients with Autoimmune Hepatitis, (87.52%) 14 were women and 2 men (12.5%). The mean age it was 36.6 years. The type 1, was the most frequency, (13 patients, 81.25%), and 3 patients with type 2 (18.75%). Disease free survival and overall survival was 16.8 months and 24.3 months respectively. It was not reported deaths.

**Conclusions:** This study showed that Type 1 Autoimmune Hepatitis was the most frequent, and the prevalence of the disease was in women. The patients response well to the corticosteroids and immunosuppresor therapy.

**KEY WORDS:** Autoimmune Hepatitis

## I. INTRODUCCION

### I.1. ANTECEDENTES

La hepatitis autoinmune (HAI) anteriormente conocida como hepatitis crónica activa autoinmunitaria, actualmente sustituye al término de hepatitis lupoide, describe un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas caracterizada por una elevación policlonal de los niveles séricos de inmunoglobulinas y la presencia de anticuerpos circulantes, que generalmente responde a la terapia inmunosupresora, es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular mantenida e inflamación que tiende a evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática (1)(2). La Hepatitis Autoinmune también puede presentarse en asociación con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis, Colitis ulcerativa, Diabetes Mellitus tipo 1, Artritis Reumatoide y Enfermedad Celiaca (2). Tiene una distribución mundial y puede presentarse en la infancia y en la etapa adulta, tiene un curso fluctuante con periodos de actividad o inactividad. No es una hepatitis viral y tampoco se ha vinculado con los factores de riesgo epidemiológicos para otras infecciones virales, tales como transfusiones de sangre, uso de drogas endovenosas, tatuajes, piercings; tampoco es causada por la ingesta de alcohol o por toxicidad por fármacos (2). La Hepatitis Autoinmune afecta de 100,000 a 200,000 personas en Estados Unidos; la incidencia varía de 1.9 por cada 100,000 personas y la incidencia máxima es de 16.9 por cada 100,000 personas (2). La HAI afecta principalmente a mujeres y se presenta en todas las edades (1)(2). Inicialmente se describió en pacientes caucásicos del noreste de Europa y esta entidad ha sido reconocida en pacientes de raza negra en Estados Unidos, actualmente se describen casos en la literatura mundial en pacientes árabes, latinos y japoneses (2).

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1: Este tipo se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos antimúsculo liso. Es el tipo que se presenta en forma más frecuente en todo el mundo, especialmente en pacientes caucásicos de Europa y EU. El 70% de las personas afectadas con HAI tipo 1 son mujeres jóvenes menores de 40 años. El inicio de síntomas puede ser abrupto en un 40% de los pacientes y manifestarse como una falla hepática fulminante, aunque esto último no es el común denominador (2). El 30% de los casos se puede presentar en forma conjunta con otras entidades autoinmunes como tiroiditis autoinmune, sinovitis o colitis ulcerativa. Se requiere que hayan pasado 6 meses para establecer la cronicidad, pero el diagnóstico de HAI puede realizarse al momento de presentarse los síntomas. Al inicio de la enfermedad, el 25% de los pacientes pueden tener datos de cirrosis lo que indica que el curso de la HAI ha sido indolente y agresivo (2). Otros anticuerpos con potencial valor diagnóstico y/o pronóstico en la Hepatitis Autoinmune 1 son los P-ANCA y los anticuerpos contra el receptor de la asialoglicoproteína, estos aparecen en el 50 al 90% de los pacientes con HAI tipo 1 y están ausentes en la tipo 2.

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 2: se caracteriza por la presencia de anticuerpos microsomales contra el hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1) y anticuerpos contra el citosol hepático (2). Estudios previos demuestran que el 27% de los pacientes con HAI y anticuerpos antimitocondriales de hecho tienen en realidad anti-LKM1 (2). Se presenta en edades tempranas, desde la infancia hasta el periodo de la juventud, predomina en los pacientes Caucásicos de Europa (2). En la Hepatitis Autoinmune tipo 2 es frecuente observar que se presenten otras enfermedades autoinmunes, en especial, Diabetes Mellitus 1, Vitiligo y Tiroiditis Autoinmune (2). También es frecuente observar

autoanticuerpos órgano-específicos, tales como los anticuerpos contra células parietales, contra los islotes de Langerhans y antitiroideos. Las concentraciones bajas de IgA pueden ocurrir en la HAI tipo 2 así como también una elevada frecuencia de progresión a cirrosis en comparación con los pacientes con HAI tipo 1, sin embargo, estas dos diferencias entra cada tipo de HAI no han sido bien establecidas, y estudios recientes refieren que la tipo 2 responde tan bien a los esteroides como la tipo 1 (2). Igual que en la HAI tipo 1, también se presenta en forma fulminante en algunas ocasiones (2). La Hepatitis autoinmune tipo 2 aparece en el 15% de los pacientes con Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, además de que esta presentación se asocia a un enfermedad hepática más agresiva, con pobre respuesta a los esteroides (2). Cabe señalar que los anticuerpos anti-LKM1 se han identificado aproximadamente en el 10% de los portadores de Hepatitis C (2).

**HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 3:** Se caracteriza por la presencia de anticuerpos solubles contra el hígado y antígeno contra hígado-páncreas (anti-SLA/LP), estos anticuerpos tienen una alta especificidad para la hepatitis autoinmune. Los pacientes con anti-SLA/LP son indistinguibles de los portadores de HAI tipo 1 en cuanto a las características clínicas de ambos como la edad, el género, distribución, frecuencia, presencia de otros anticuerpos y la respuesta a los esteroides (2). Sin embargo, los anti-SLA/LP no define un subgrupo clínicamente distinto, y los autoanticuerpos pueden ser marcadores de un subgrupo de pacientes con HAI tipo 1 quienes portan una forma severa de la enfermedad y/o que tienen mayor propensión para sufrir recaídas después de la terapia con esteroides (2). La aplicación clínica más importante de la prueba para anti-SLA/LP es que es de utilidad para reclasificar pacientes considerados como portadores de

hepatitis criptogénica crónica y concluir el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune (2). La positividad de estos anticuerpos aparecen solo en el 26% de los casos, y su determinación se hace mediante ELISA, la cual se encuentra disponible en Europa (2).

Los potenciales factores que activan estos eventos incluyen los virus, que producen reacción cruzada entre los epitopes del virus y ciertos antígenos hepáticos. Existe evidencia que el virus del sarampión, virus de hepatitis, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr se consideran como factores ambientales, que predisponen al desarrollo de hepatitis autoinmune. Ciertos fármacos que incluyen a la oxifenisatina, alfametildopa, nitrofurantoína, diclofenaco, interferón, remolina, minociclina y atorvastatina, pueden inducir daño hepatocelular que simule un cuadro de HAI. Se ha sugerido que algunos agentes naturistas como Black Cohosh y Dai-Saiko-To, pueden desencadenar HAI, estos pueden enmascarar o inducir un cuadro de hepatitis autoinmune o simplemente causar una hepatitis secundaria a fármacos que pueden acompañarse de fenómenos autoinmunes (3). La mayoría de la información en cuanto a la genética de la hepatitis autoinmune, proviene de estudios de genética de HLA del complejo mayor de histocompatibilidad, localizado en el brazo corto del cromosoma 6. (3)

Se han propuesto tres tipos de Hepatitis Autoinmune basándose en marcadores inmunoserológicos, es decir, en la presencia de ciertos anticuerpos (3). El grupo internacional de HAI no ha agregado estos tipos así como también entidades clínicas o etiológicas distintas. Sin embargo existen definiciones útiles las cuales han sido incorporadas en los criterios clínicos. La HAI tipo 1 y 2 difieren en cuanto a las características clínicas, mientras que la HAI tipo 3 es similar a la tipo 1, a excepción del tipo de anticuerpos que se presentan en cada una (3).

La apariencia histológica de la Hepatitis Autoinmune es la misma que la de una hepatitis crónica, y aunque ciertos cambios son característicos, ningún hallazgo es específico de HAI; sin embargo, los avances en los estudios de virología y el refinamiento en los métodos de colangiografía, han hecho más fácil la distinción con otras entidades (4). Generalmente los hallazgos en la biopsia de un paciente con Hepatitis Autoinmune se caracteriza como un infiltrado de células mononucleares que invaden el límite de la placa, que es, la forma demarcada del límite del hepatocito que rodea el espacio portal y que rodea el parénquima, que en términos generales, se conoce como infiltrado periportal también llamado infiltrados plasmocitarios, con necrosis de hepatitis de interfase que progresa a una hepatitis lobular, puede haber abundantes células plasmáticas, la llamada hepatitis de células plasmáticas, los eosinófilos frecuentemente están presentes (4). La lesión portal, generalmente se extiende al árbol biliar; la fibrosis está presente en todas las formas de hepatitis autoinmune, en la enfermedad avanzada, la fibrosis es extensa, con distorsión del lóbulo hepático y la apariencia de nódulos regenerativos que terminan en cirrosis (4). La esteatosis ocurre en pocos pacientes, el hígado graso no secundario a alcoholismo, se presenta en la hepatitis autoinmune (4). En los pacientes que presentan remisión espontánea o farmacológica, la biopsia hepática puede reportarse como normal o con inflamación confinada a algunas áreas portales (4). Los hallazgos en pacientes que presentan un cuadro agudo pueden diferir de aquellos con una presentación insidiosa, los que tienen falla hepática fulminante tienen una hepatitis lobular de interfase así como necrosis central o submasiva, pero con menos zonas de fibrosis en comparación a los que tienen una presentación más crónica (4).

Además de la biopsia, es necesario tomar en cuenta que para el diagnóstico, se requiere también de la determinación de anticuerpos, serológicamente se pueden dividir en la tipo 1 que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) > 1:80 y/o antimúsculo liso (AML) positivos, pueden presentarse los P-ANCA, anticuerpos contra asialoglicoproteínas, antígenos contra hígado-páncreas (5)(6). También existe aumento de gammaglobulinas a expensas de IgG 1.5 veces arriba de lo normal (6). En la HAI tipo 2 la presencia de anti-LKM1 es el principal anticuerpo que aparece, también existe hipergammaglobulinemia con disminución de IgA (6). Tal como se mencionó, la HAI tipo 3 es un grupo mal caracterizado, que se define por la presencia de antiSLA (anticuerpos antiantígeno soluble hepático) y el comportamiento clínico es similar a la tipo 1 (6).

La HAI ha sido diagnosticada desde hace 40 años, para el diagnóstico se deben excluir otras enfermedades hepáticas (7). En 1999 en grupo internacional de HAI propuso los criterios para el diagnóstico (escala diagnóstica del grupo de HAI) (7), la cual se incluye en el anexo 3 de este documento.

El tratamiento es con prednisona o prednisolona en combinación con azatioprina, no se recomienda el uso de azatioprina como monoterapia, ya que diversos estudios han demostrado que esta combinación es efectiva para disminuir la mortalidad en la HAI (8). Al contrario de otras enfermedades autoinmunes, la dosis de esteroides para alcanzar la remisión es de 15 a 60 mg en forma inicial, posteriormente de 5 a 20 mg por día después del primer mes, sin embargo para alcanzar la remisión histológica se requiere de por lo menos 6 meses de tratamiento (8). Existen otros tratamientos alternativos como la 6-mercaptopurina o micofenolato de mofetil en lugar de la azatioprina, o el uso de

ciclosporina en lugar de la prednisona. El trasplante de hígado es efectivo en pacientes con enfermedad hepática progresiva, se reporta una supervivencia a 5 años del 83 al 92% y a los 10 años del 75% (8).

Existen datos clínicos y de laboratorio que pueden predecir la progresión a fibrosis hepática durante la presentación de la HAI, tales como edad, niveles de gammaglobulina, transaminasas (AST; ALT), conteo plaquetario; se ha observado que los pacientes tratados inicialmente con prednisona o ciclosporina A y azatioprina, disminuye la progresión a fibrosis (9).

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Objetivo General: Conocer las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en el servicio de Medicina Interna del hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret del CMN La Raza IMSS.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Medico Nacional la Raza.

Los pacientes con Hepatitis Autoinmune fueron diagnosticados en el departamento de Medicina Interna, cumpliendo con los criterios propuestos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune (anexo 2 y 3) y para su inclusión cumplieron con los siguientes criterios: Pacientes de ambos sexos, adultos mayores de 16 años, que cuenten con el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune, con o sin tratamiento en el momento del estudio, pertenecientes al servicio de Medicina Interna y con expediente vigente en la UMAE Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Los criterios de no inclusión fueron: Pacientes cuyo diagnóstico de Hepatitis Autoinmune no esté bien establecido, o esté en duda por otra circunstancia; Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos para Hepatitis Autoinmune de acuerdo al grupo internacional de Hepatitis Autoinmune. Criterios de exclusión: Pacientes que fueron incluidos en el estudio en forma inicial, pero que no fue posible hallar el expediente clínico a pesar que este estuviera vigente.

Posteriormente se identificaron a los pacientes con Hepatitis Autoinmune mediante la hoja de registro de pacientes hospitalizados y de hojas de consulta externa del departamento de

Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Del Centro Médico Nacional La Raza.

Se registró el nombre y el número de afiliación, para acudir posteriormente al archivo clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en donde se solicitaron los expedientes de los pacientes con hepatitis autoinmune para su revisión.

Se recopilaron los datos en base a la hoja de recolección de información. (Anexo 1)

Se creó una base de datos con las variables en estudio.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, con tablas de salida, gráficos. Para el cálculo se utilizó el programa SPSS versión 15 para Windows.

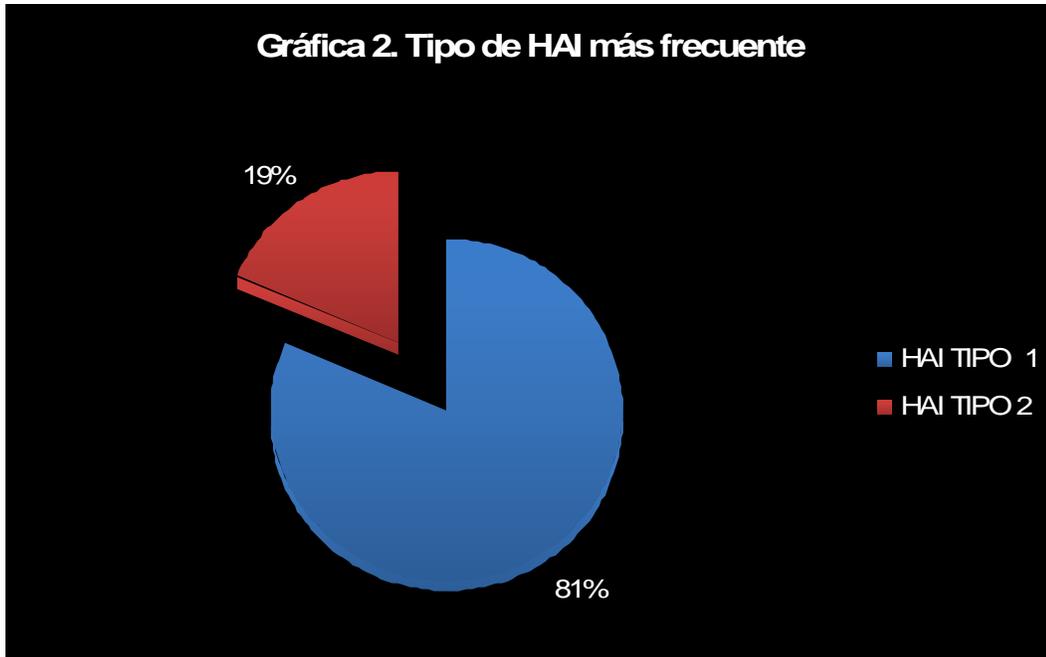
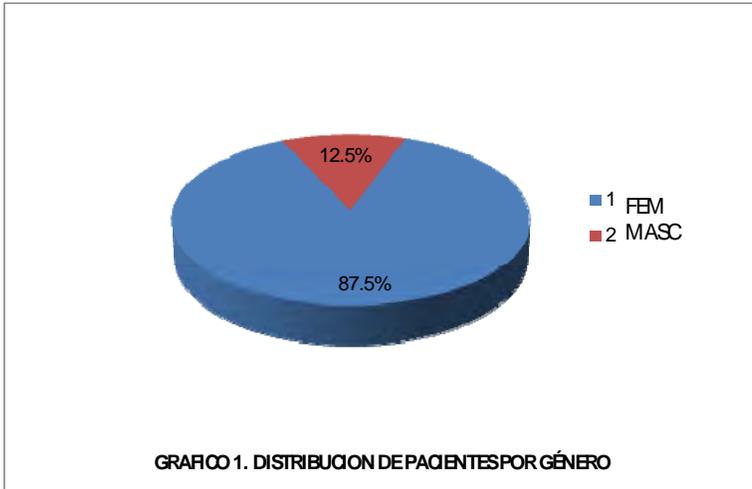
## RESULTADOS.

Se analizaron los datos tomados del expediente clínico de 16 pacientes con Hepatitis Autoinmune, de los cuales 14 fueron mujeres (87.52%) y 2 hombres (12.5%). El promedio de edad de presentación fue de 36.6 años con un rango de 16 años a 65 años (gráfica 1). No se encontraron factores de riesgo para hepatopatías como alcoholismo, ingesta de medicamentos hepatotóxicos en esta población. El tipo de Hepatitis Autoinmune más frecuente fue la tipo 1 con 13 pacientes (81.25%) y 3 pacientes presentaron la tipo 2 (18.75%). Gráfica 2. Tabla 1.

Tabla 1: CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Género	Edad	Factores de riesgo	Child	Falla hepática fulminante	Enc hep y grado*	Cirrosis	Tipo de HAI+
fem	22	no	C	si	si III	no	1
fem	26	no	A	no	no	NO	2
fem	16	no	C	si	si III	si	1
fem	47	no	A	no	no	no	1
fem	43	no	A	no	no	no	2
fem	46	no	A	no	no	no	1
fem	42	no	A	no	no	no	1
fem	19	NO	B	no	no	no	1
fem	53	no	B	no	no	no	1
fem	24	no	c	si	si IV	no	1
fem	65	no	A	no	no	no	1
masc	22	no	B	no	no	si	2
fem	37	no	A	no	no	no	1
fem	41	no	no	no	no	no	1
fem	44	no	no	no	no	no	1
masc	40	no	no	no	no	no	1

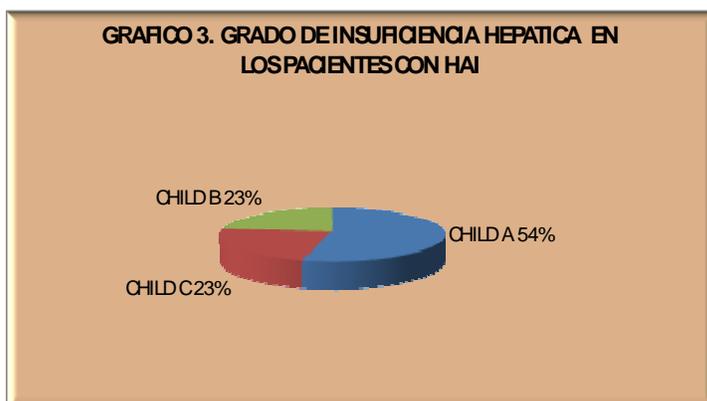
\* Hepatitis Autoinmune + Grado de Encefalopatía Hepática



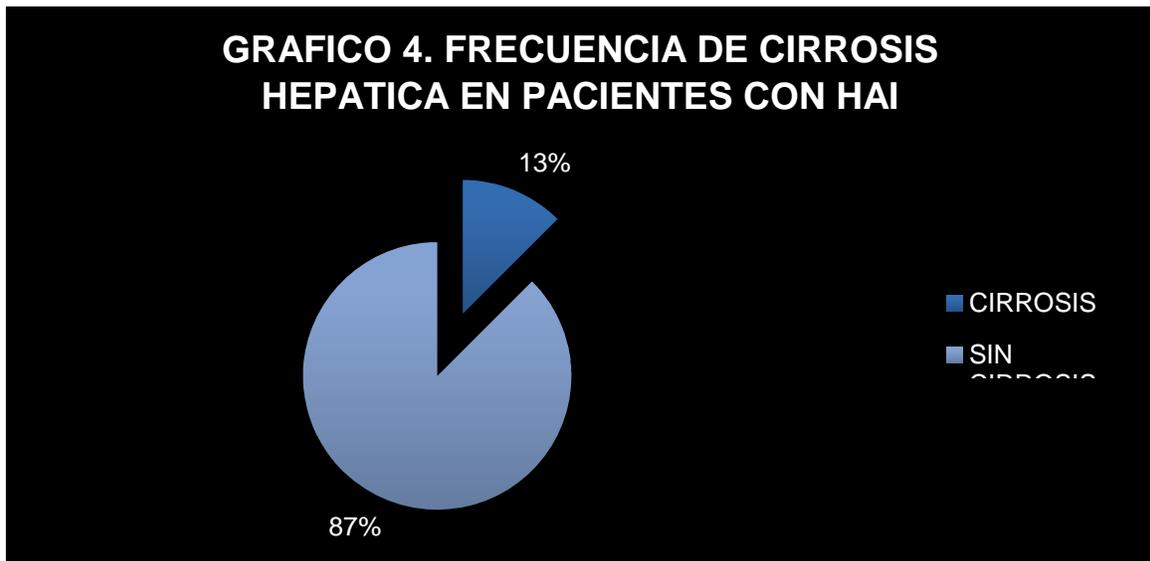
*HAI: Hepatitis autoinmune*

Todos los pacientes que se analizaron cumplieron con los criterios para Hepatitis Autoinmune de acuerdo a los estipulados por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

De acuerdo a las características clínicas de los pacientes, los hallazgos son los siguientes: 3 de los 16 pacientes presentaron falla hepática fulminante (18.7%) al momento del diagnóstico, 3 con encefalopatía hepática (18.7%), 2 de ellos con encefalopatía grado III y 1 con grado IV, las cuales revirtieron con las medidas antiamonio, la paciente con encefalopatía grado IV presentó edema cerebral y requirió de intubación orotraqueal con apoyo mecánico ventilatorio por espacio de tres semanas. El 81.25% (13 pacientes) tuvieron insuficiencia hepática y de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh se clasificaron de la siguiente forma: 7 (53.8%) fueron Child A, 3 pacientes con Child B (23%) y 3 pacientes con Child C (23%) [Gráfico 3]. Solo 2 pacientes presentaron cirrosis hepática (12.5%), 1 con Hepatitis Autoinmune tipo 1 y el otro con una tipo 2 [gráfico 4].



**GRAFICO 4. FRECUENCIA DE CIRROSIS HEPATICA EN PACIENTES CON HAI**

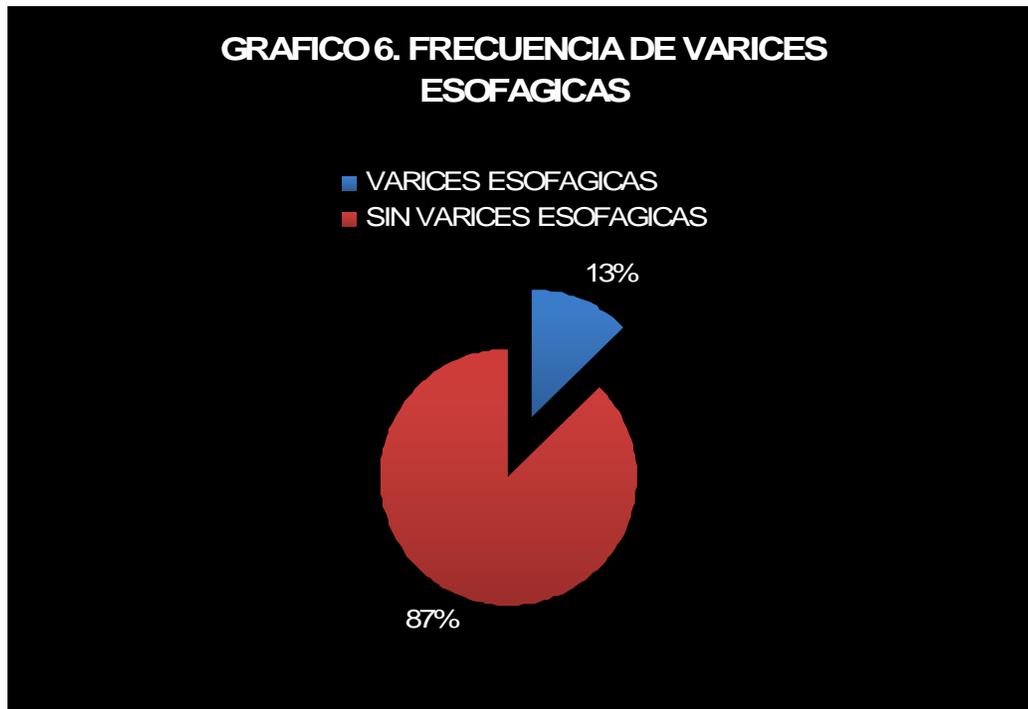


En cuanto a la presencia de hipertensión portal, se identificaron a 5 pacientes con ascitis grado II al momento del diagnóstico (31.25 %) [Gráfico 5]; 2 pacientes con várices esofágicas que de acuerdo a la clasificación de D´Gradi 1 perteneció al grado I y el otro al grado III [Gráfico 6]; 5 tuvieron trombocitopenia (31.25%). Solo un paciente (6.25%) tuvo hemorragia de tubo digestivo alto, secundaria trastornos de la coagulación, con choque hipovolémico grado II, el cual fue revertido exitosamente con paquetes globulares, plasma y plaquetas.

**GRAFICO 5. FRECUENCIA DE ASCITIS EN PACIENTES CON HAI**



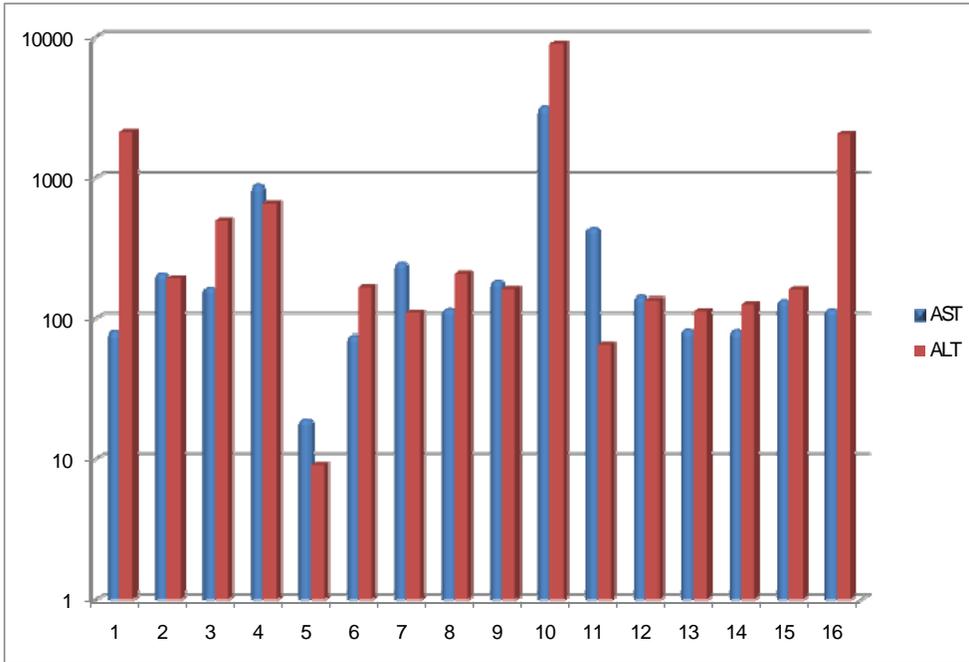
**GRAFICO 6. FRECUENCIA DE VARICES ESOFAGICAS**



La asociación con otras enfermedades autoinmunes fue en general del 43.75% (7 pacientes), de los cuales, 5 (71.41%) se presentaron con Lupus Eritematoso Sistémico; 3 pacientes (42%) tuvieron sobreposición con Cirrosis Biliar Primaria, 1

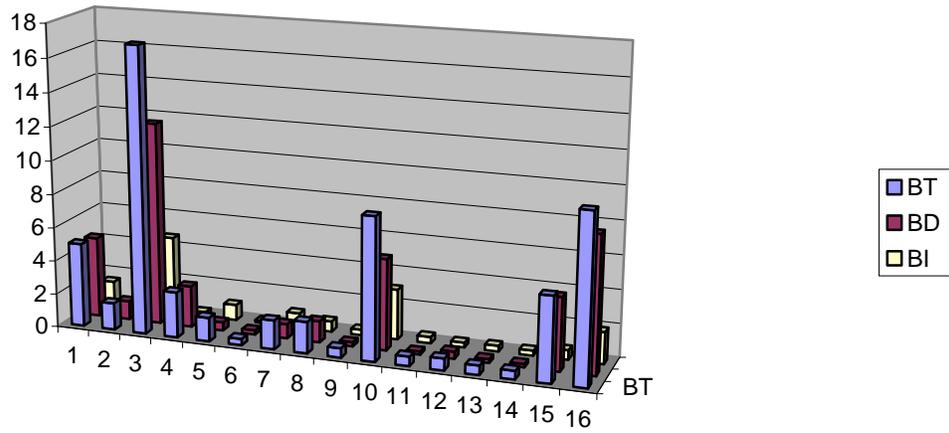
paciente con Rhupus y CUCI (14.24%). El 56.25% no tuvieron asociación con otras enfermedades autoinmunes. 4 sujetos (25%) presentaron serología positiva para otros tipos de hepatitis tales como Virus de Hepatitis A (1 paciente), Virus Hepatitis B (1 pacientes) y Virus de Hepatitis C (1 paciente); además 1 paciente con coinfección por Hepatitis B y C, ambas con carga viral indetectable; en este grupo, se presentó un Síndrome de Budd-Chiari en una paciente de 19 años.

Por lo que respecta a las características bioquímicas de los pacientes, encontramos que: 15 de los 16 pacientes (93.7%) presentaron transaminasemia, tanto de AST como de ALT, por lo menos 3 veces por arriba de los valores normales, con un promedio de niveles de AST de 384.4 UI/L (rango 19-3183 UI/L) y ALT con promedio de 988 UI/L (rango 9-9068 UI/L) [Gráfico 7]. El 62.5% de los pacientes (10 sujetos) tuvieron elevación de las bilirrubinas, a expensas de Bilirrubina Directa, con una media para la Bilirrubina Total de 3.62 mg/dL (rango 0.39-17 mg/dL). La Fosfatasa Alcalina aumentó en 10 pacientes (62.5%), encontrando un promedio en los valores de fosfatasa de 343.31 UI/L con un rango de 85-1554 UI/L [Gráfico 8]. Observamos hipoalbuminemia en 6 pacientes (37.5%) con una media en los niveles de albúmina de 3.35 gr/dL (rango 1.7-4.5 gr/dL) [Gráfico 9]. Las alteraciones en el tiempo de protrombina se presentaron en el 43.75% de los sujetos (7 pacientes).

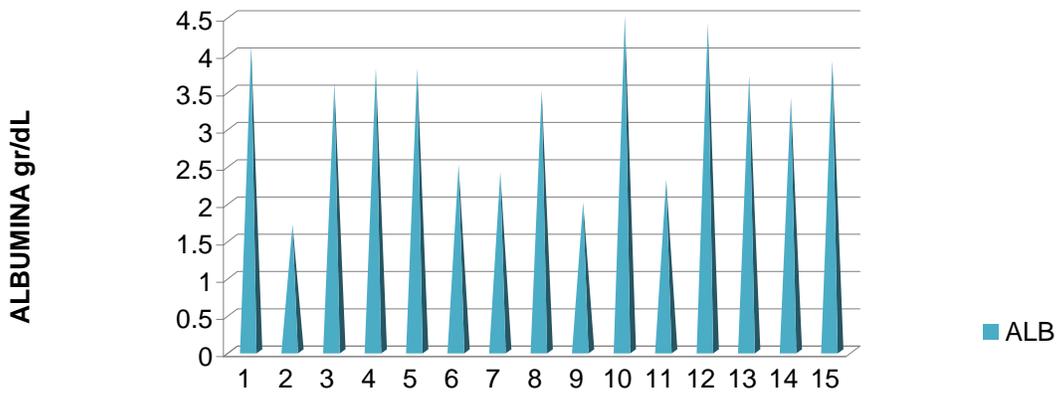


**GRÁFICO 7. NIVELES SÉRICOS DE TRANSAMINASAS**

**GRÁFICO 8. NIVELES DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON HAI**



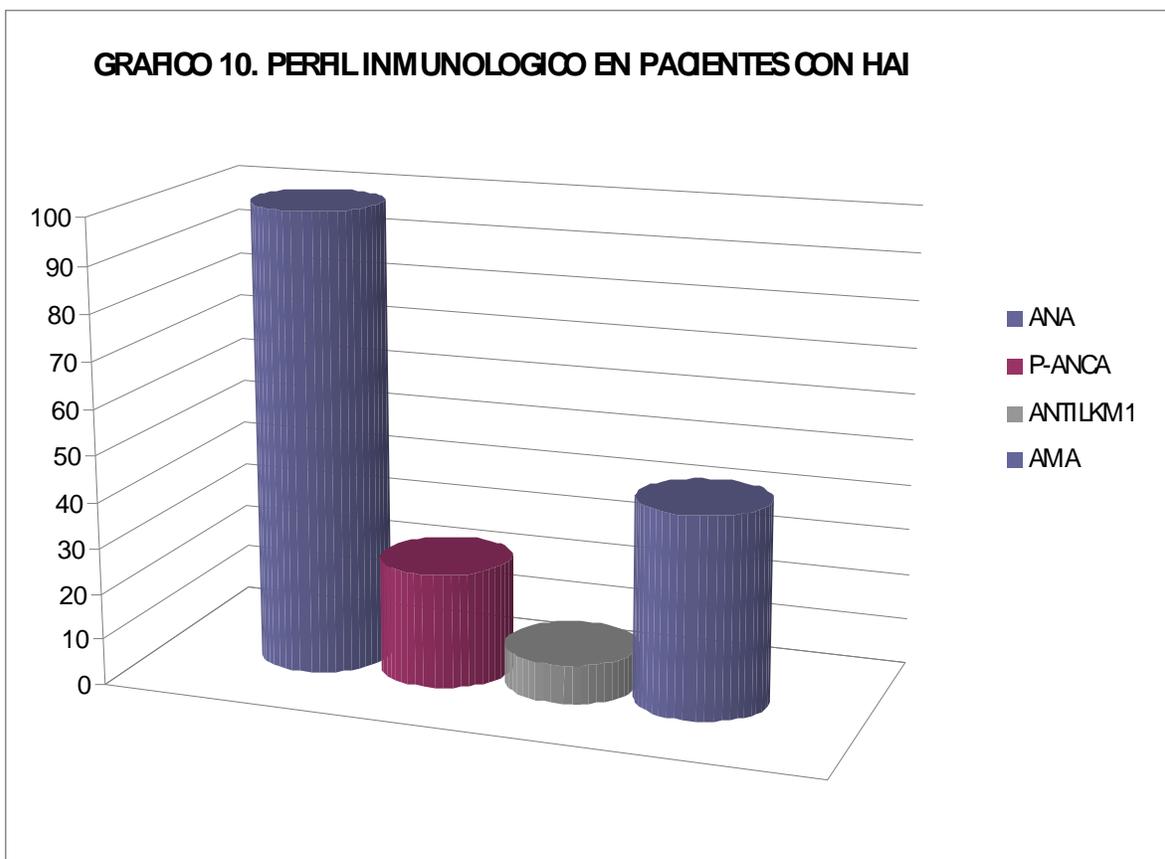
BT: Bilirrubina total  
 BD: bilirrubina directa  
 BI: bilirrubina indirecta



**GRAFICO 9. NIVELES SERICOS DE ALBUMINA EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE**

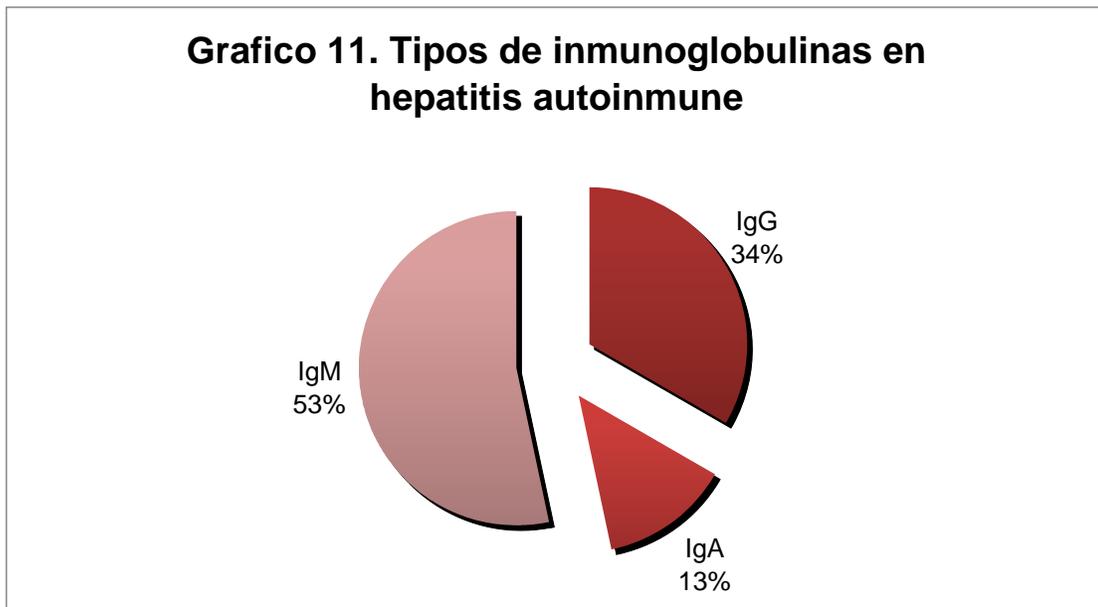
ALB: albúmina

Los anticuerpos encontrados en estos sujetos, se distribuyeron de la siguiente manera: los 16 pacientes tuvieron Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, considerando positivos los valores por arriba de 1:80. El 25% de los pacientes (4 sujetos) presentaron Anticuerpos contra el Citoplasma de los Neutrófilos, patrón perinuclear (P-ANCA) positivos. 3 pacientes (18.75%) presentaron anti-LKM1 positivos y finalmente, el 43.5% (7 pacientes) tuvieron positividad para anticuerpos antimitocondriales [Gráfico 10]. Se observó aumento de la inmunoglobulinas, 31.5% con aumento de IgG (5 sujetos), 2 pacientes que corresponden al 12.5% con elevación de IgA, y 8 pacientes (50%) con aumento de IgM [Gráfico 11].



ANA: anticuerpos antinucleares  
 ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos  
 ANTILKM1: anticuerpos contra riñón e hígado  
 AMA: antimitocondriales

**Grafico 11. Tipos de inmunoglobulinas en hepatitis autoinmune**



En cuanto a las características histopatológicas de los sujetos del estudio, se observaron los siguientes hallazgos: 2 de los pacientes (12.5%) no se les realizó biopsia hepática, 1 de ellos, se difirió el procedimiento por representar un mayor riesgo que beneficio para el paciente, ya que éste, presentó Síndrome de Budd-Chiari, con amplias zonas de trombosis intra y extrahepáticas, requiriendo anticoagulación persistente; en el segundo caso, la paciente no autorizó el consentimiento informado para realizar la biopsia. De las 14 biopsias hepáticas, 2 fueron tomadas en cuña y el resto por vía percutánea con aguja de trucut, sin complicaciones. Los hallazgos histopatológicos encontrados fueron: 12 biopsias que reportaron presencia de hepatitis de interfase (85.78%), 6 muestras con infiltrados linfocitarios y plasmocitarios (42.8%); 4 biopsias que se reportaron con presencia de cambios biliares (28.5%) y solo el 18.75% se reportó con otras manifestaciones histológicas como grasa o granulomas (3 muestras).

Observamos que el tratamiento inicial de la enfermedad en todos los pacientes fue a base de Prednisona 50 mg/día junto con Azatioprina con una dosis inicial que variaba desde 50 mg/día a 50 mg dos veces al día, sin embargo, solo en una paciente no se utilizó azatioprina y se dio tratamiento inicial con Ciclosporina A 200 mg/día. El tratamiento de sostén también fue a base de Prednisona con dosis estándar desde 30 mg a 10 mg/día y Azatioprina 50 mg/día; solo una paciente continuó con Ciclosporina A 100 mg c/24 hrs. No se encontraron suspensiones del tratamiento o falta de apego al mismo. La respuesta al tratamiento la consideramos de la siguiente forma: el 62.5% de los pacientes presentaron remisión completa (10 pacientes) con el tratamiento inicial; 4 pacientes (25%) tuvieron remisión parcial de la enfermedad; y 2 pacientes (12.5%) no presentaron respuesta al tratamiento, cabe señalar que 1 de las pacientes, es la que se encuentra bajo tratamiento con Prednisona y azatioprina [Gráfico 12].

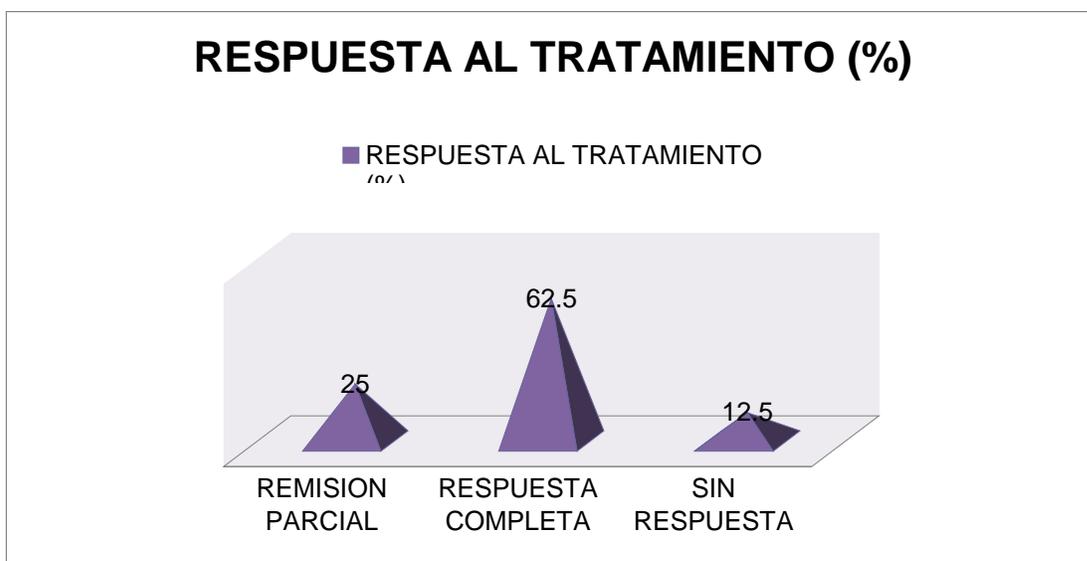
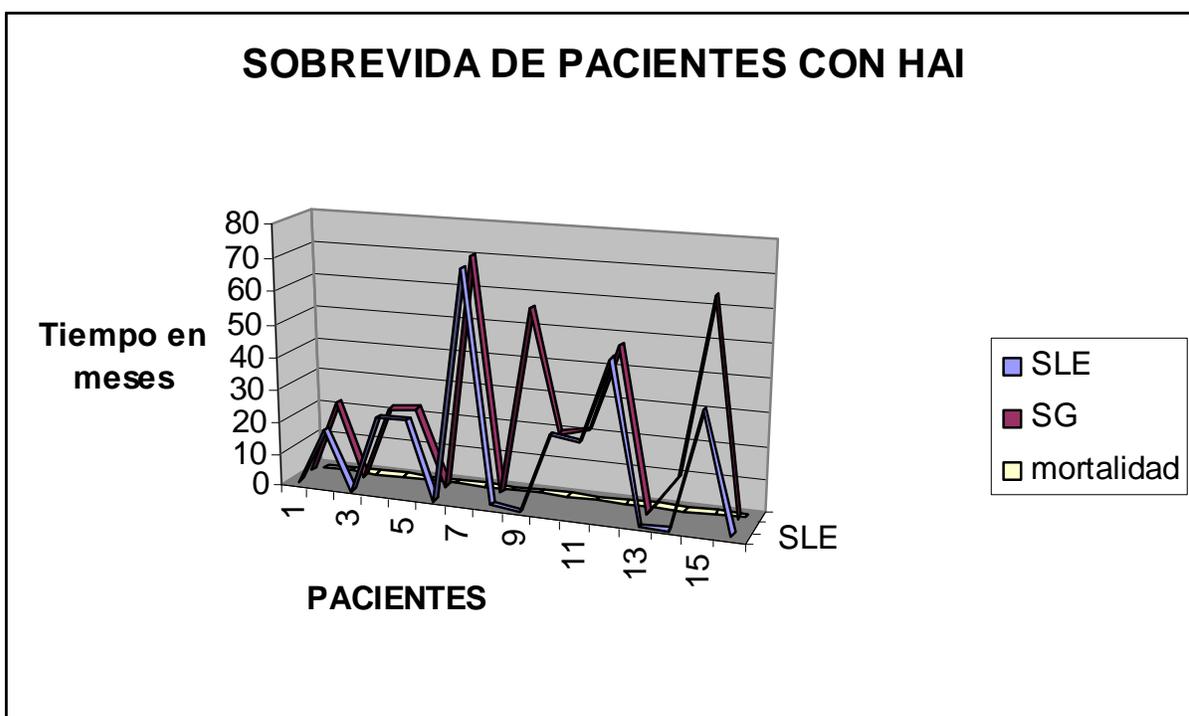


GRAFICO 12. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En cuanto a las recaídas, solo se observó a 1 paciente (6.25%) tratada con Prednisona y Ciclosporina A, la cual, alcanzó la remisión de la enfermedad por espacio de 36 meses presentando la recaída. El promedio de la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes fue de 16.8 meses con una mediana de 9.5 meses (rango de 1 a 70 meses). La sobrevida global de los pacientes tuvo un promedio de 24.3 meses, con una mediana de 23 meses (rango 1 a 66 meses). No se reportó mortalidad en estos pacientes [Gráfico 13].



SLE: sobrevida libre de enfermedad.  
 SG: supervivencia global

#### **IV. DISCUSIÓN**

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica, la cual es susceptible de ser tratada y controlada, y que en caso de no ser diagnosticada a tiempo o que no sea manejada en forma adecuada, ésta, progresa con el tiempo, presentándose Insuficiencia Hepática, Cirrosis Hepática, Hipertensión Portal con todas sus complicaciones, lo que aumenta la mortalidad de los pacientes (1)(2)(4)(5). Debido a que es una enfermedad poco frecuente, se considera un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos, además, que existe poca información sobre las características clínicas, bioquímicas e histológicas en pacientes mexicanos, así como su respuesta al tratamiento. Por lo anterior, este estudio nos proporciona información valiosa sobre 1 población de pacientes mexicanos con HAI, observando la respuesta a la terapéutica, el tipo de tratamiento que se utilizó, además de la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global, recaídas y mortalidad.

La incidencia de la enfermedad reportada a nivel mundial es de 1.9 por cada 100,000 personas (2). En esta serie describimos 16 casos de pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune, y observamos que en relación a la literatura internacional, no encontramos diferencia en la frecuencia de género, ya que en estos pacientes, la enfermedad fue más frecuente en mujeres con un promedio de edad de 36 años; tampoco encontramos diferencia en cuanto al tipo de Hepatitis Autoinmune más frecuente, que fue la HAI tipo 1 (2)(3)(4). La falla hepática fulminante en este estudio se observó en el 18.25% de los pacientes, muy similar a los porcentajes de algunas series, sin embargo, en dichos estudios, también

reporta que es más frecuente observar la presentación con falla hepática fulminante en pacientes con HAI tipo 2, y en este estudio, encontramos que los pacientes que presentaron falla hepática fulminante (3 casos), pertenecían a los sujetos con HAI tipo 1 (2)(4)(5). Es importante destacar, que la mayoría de estos pacientes presentaron datos de insuficiencia hepática en distintos grados, clasificados de acuerdo a Child-Pugh, además de dos pacientes con cirrosis hepática al momento del diagnóstico, de lo anterior, es necesario señalar que 1 paciente tenía HAI tipo 1 y el otro HAI tipo 2, aclarando, que en la literatura se reporta que la progresión a cirrosis es más frecuente en la HAI tipo 2 (2)(4)(5).

Se observó una frecuencia elevada con respecto a la asociación de otras enfermedades autoinmunes, siendo la asociación más frecuente con Lupus Eritematoso Sistémico, seguido de Cirrosis Biliar Primaria, Artritis Reumatoide y Colitis Ulcerativa Inespecífica, no encontrando pacientes con tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1 o vitiligo como en otras series (3)(4)(5)(8). La asociación con otros tipos de hepatitis fue más frecuente en la HAI tipo 2 y se encontraron pacientes con positividad para Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C (3)(4).

Por lo que respecta a los hallazgos histopatológicos de la biopsia hepática, todas las muestras presentaron por lo menos 1 de las características histológicas propuestas por el Grupo Internacional de HAI para el diagnóstico (4)(5).

En cuanto a la respuesta al tratamiento, en diversas bibliografías refieren que en la HAI tipo 2 presenta una pobre respuesta a la terapéutica con esteroides, algunas series refieren que la respuesta tanto de HAI 1 y HAI 2 a esteroides es igualmente buena. Sin embargo, en nuestro estudio, encontramos que los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento con esteroides, fueron los pacientes con HAI tipo 1, así como también, aquellos que presentaron una remisión parcial (3)(4)(8)(9). Pero a pesar de lo anterior, debemos considerar que estos pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento, y que aquellos que alcanzaron la remisión de la enfermedad, solo se presentó una recaída. El tratamiento de todos los pacientes de la serie, fue a base de esteroides del tipo de prednisona, más un inmunosupresor, como azatioprina o ciclosporina, tal y como se recomienda a nivel mundial (4)(8)(9).

Es importante señalar que no se reportaron casos de defunción de los pacientes analizados en este estudio, hasta la actualidad, pero es necesario tomar en cuenta, que a pesar de no haberse presentado muertes, estos pacientes presentaron falla hepática fulminante, insuficiencia hepática, cirrosis, encefalopatía hepática, diversas enfermedades autoinmunes asociadas, o serología para otros tipos de hepatitis positivas, lo que complica aún más el diagnóstico y tratamiento, por lo que es necesario conocer cómo se presenta esta enfermedad y la gravedad que alcanza en nuestra población, en la que la supervivencia libre de enfermedad fue de un promedio de 16.8 meses y la supervivencia global tuvo promedio de 24.37 meses.

## **V. CONCLUSIONES.**

1. El tipo más frecuente de Hepatitis Autoinmune, es la tipo 1 y prevalece en el género femenino.
2. La respuesta al tratamiento con esteroides e inmunosupresores es buena en estos pacientes.
3. La supervivencia libre de enfermedad fue de un promedio de 16.8 meses y la supervivencia global promedia de 24.37 meses.
4. El 18.7% de los pacientes presentó hepatitis fulminante, no presentándose ninguna defunción.
5. No se encontró mortalidad por esta patología en este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Branwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. Distrito Federal: Interamericana Mc Graw-Hill; 16 Edición;
2. Abdullah Al-Khalidi J, Md, Czaja A.J., Md. Current Concepts In The Diagnosis, Pathogenesis, And Treatment Of Autoimmune Hepatitis. Mayo Clin Proc 2001;76:1237-1252.
3. Ben-Ari Z; Czaja A J. Autoimmune Hepatitis And Variant Síndromes. Gut 2001; 49: 589-594.
4. Krawitt E L , M.D. Autoimmune Hepatitis: A Review, N Engl J Med 2006;354:54-66.
5. Lok-Beng K, Ching-Yih L, Sun-Lung T, Chuan L, Ching-Nan L, Ming-Juen S, Hsing-Tao K, Chi-Shu S. Type 1 Autoimmune Hepatitis In Taiwan: Diagnosis Using The Revised Criteria Of The International Autoimmune Hepatitis Group. Dig Dis Sci 2006; 51:1978–1984.
6. Segovia- Melero, Sánchez-Fueyo, Sánchez-Tapias. Autoanticuerpos en enfermedades hepáticas. Font-Franco Joseph. Anticuerpos en la práctica clínica. Barcelona, España: Masson, 209-218.
7. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing Autoimmune Hepatitis In Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is The International Autoimmune Hepatitis Group Scoring System Useful? J Gastroenterol 2005; 40:1130–1138.

8. Dwain L. Thiele. Autoimmune Hepatitis. *Clinics In Liver Disease* 2005;9; 635-646.
9. Mehdi Mohamadnejad, Md,\*† Reza Malekzadeh, Md,† Siavosh Nasseri-Moghaddam, Md,† Sepideh Hagh-Azali, Md,† Nasser Rakhshani, Md,† Seyed Mohamad Tavangar, Md,† Mojtaba Sedaghat, Md,‡ And Seyed Meysam Alimohamadi†. Impact Of Immunosuppressive Treatment On Liver Fibrosis In Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases And Sciences* 2005; 50: 547-551.

## ANEXO 1

Hoja De Recolección De Datos De Pacientes Incluidos En El Protocolo De Características Clínicas Y Epidemiológicas De Pacientes Con Diagnostico De Hepatitis Autoinmune En El Servicio De Medicina Interna. UMAE “Dr Antonio Fraga Mouret” HE CMNR, IMSS.

Nombre\_\_\_\_\_

Afiliación\_\_\_\_\_ Edad\_\_\_\_ años, Genero M F Peso\_\_ Talla\_\_ No de registro\_\_ Núm de biopsia hepática \_\_\_\_\_

Alcoholismo SI NO. De ser positivo: SUSPENDIDO/ACTIVO No de días/semana\_\_\_\_\_

Fármacos potencialmente hepatotóxicos SI NO . de ser positivo: tipo de fármaco y dosis, SUSPENDIDO ACTIVO

Antecedentes de ingesta de productos naturistas potencialmente hepatotóxicos NO SI CUALES

Presencia de otras enfermedades autoinmunes NO SI tipo

Falla hepática fulminante SI NO

Encefalopatía hepática SI NO AGUDA O CRONICA GRADO I II III IV

Alteración en nivel de conciencia SI NO Normal Somnolencia Estupor Coma

Insuficiencia hepática SI NO Child\_\_\_\_\_

Cirrosis Hepática SI NO

Ascitis SI NO GRADO DE ASCITIS I II III

Várices esofágicas SI NO GRADO DE D´GRADI I II III IV V

Hemorragia de tubo digestivo SI NO ALTO BAJO

Reporte de biopsia hepática

Elevación de AST SI NO valor\_\_\_\_\_

Elevación ALT SI NO valor \_\_\_\_\_

Elevación de bilirrubinas SI NO directa\_\_\_\_\_Indirecta\_\_\_\_\_

Elevación de Fosfatasa Alcalina SI NO Valor\_\_\_\_\_

Resultado de inmunológicos: ANA\_\_\_\_\_, anti LKM1\_\_\_\_\_, P-ANCA\_\_\_\_\_, IgG\_\_\_\_, IgA\_\_\_\_, IgM\_\_\_\_

Otras comorbilidades\_\_\_\_\_

Anemia SI NO Hb\_\_\_\_Hto\_\_\_\_VCM\_\_\_\_CM Hb\_\_\_\_

Alteraciones hidroelectrolíticas SI NO Na\_\_K\_\_Cl\_\_Ca\_\_

Hipoalbuminemia SI NO Albúmina sérica\_\_\_\_\_

Tratamiento con Inmunosupresores SI NO. FECHA DE INICIO:

TIPO Y DOSIS

Tiempo de duración del tratamiento inmunosupresor

Tratamiento con esteroides SI NO FECHA DE INICIO

TIPO Y DOSIS

Tiempo de duración del tratamiento inmunosupresor

REMISION: SI NO FECHA

TIPO DE REMISION: COMPLETA PARCIAL NO RESPUESTA A TX

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD:

## ANEXO 2

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE HEPATITIS AUTOIMUNE

Requisitos para el diagnóstico	Diagnóstico Definitivo HAI	Diagnóstico probable HAI
Excluir enfermedades hereditarias	Fenotipo AT-Alfa 1 normal, niveles de hierro y ferritina normales	Deficiencia parcial de AT-Alfa 1 , niveles anormales de ceruloplasmina pero con exclusión de enfermedad de Wilson, anomalías en niveles de hierro y/o ferritina no específicas.
Exclusión de enfermedades virales	Inactividad para Hepatitis A, B o C	Inactividad para Hepatitis A, B o C
Exclusión de enfermedad hepática por alcohol y/o fármacos	Ingesta de alcohol menor 25 g/d, sin ingesta reciente de medicamentos hepatotóxicos	Ingesta de alcohol menor a 50 gr/d sin ingesta reciente de medicamentos hepatotóxicos
Enfermedad hepática demostrable	Anormalidades predominantes de aminotransferasas	Anormalidades predominantes de aminotransferasas
Reacción inmunológica documentada	Globulina, gammaglobulina, niveles séricos de IgG >1.5 veces de lo normal. ANA, anti-SMA, anti-LKM1 mayor 1:80 en adultos y mayor 1:20 en niños. Antimitocondriales negativos.	Hipergammaglobulinemia de cualquier grado; ANA, anti-SMA, anti-LKM1 1:40 en adultos o presencia de otros autoanticuerpos
Cambios histopatológicos compatibles	Hepatitis de interfase de moderada a severa; sin lesiones biliares, granulomas, o cambios prominentes sugestivos de otra enfermedad.	Hepatitis de interfase de moderada a severa; sin lesiones biliares, granulomas, o cambios prominentes sugestivos de otra enfermedad.

### ANEXO 3

#### ESCALA DIAGNOSTICA DEL GRUPO INTERNACIONAL DE HAI

FACTORES	VALOR
Sexo Femenino	+ 2
Niveles de Fosfatasa alcalina-AST en los siguientes rangos: >3 <1.5	- 2 + 2
Niveles séricos de IgG y gamma globulina n/L >2 1.5-2 1-1.4	+ 3 + 2 + 1
ANA, anti-SMA, anti-LKM1 > 1:80 1:80 ! :40 <1:40	+ 2 + 3 + 1 0
Anticuerpos antimitocondriales	- 4
Marcadores virales Seronegativos Seropositivos	+ 3 - 3
Fármacos hepatotóxicos Sí No	-4 + 1
< 25 g/día > 60 g/día	+ 2 - 2
HLA-DR3 or HLA-DR4	+ 1
Enfermedad autoinmune concomitante	+ 2

Otros anticuerpos hepáticos relacionados	+ 2
Hepatitis de interface	+ 3
Infiltrado plasmocitario	+ 1
Rosettes	+ 1
Sin características clínicas	- 5
Cambios biliares	- 3
Otras manifestaciones (grasa, granulomas)	- 3
Respuesta al tratamiento completa	+ 2
Recaídas	+ 3
<p>Escalas pretratamiento: diagnóstico definitivo &gt; 15 puntos; probable 10-15 puntos.  Escalas o valores Postratamiento: definitivo &gt;17; probable 12-17.</p>	

**ANEXO 4**  
**CLASIFICACION DE CHILD PUGH**

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * RIN	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida del paciente al año (%)	Sobrevida del paciente a los 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

## **ANEXO 5**

### **GRADO DE ENCEFALOPATIA HEPATICA**

I.- Confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención. Bradipsiquia, alteración del ritmo del sueño.

II.- Letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio.

III.- Estupor con respuesta a estímulos verbales. Incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporo-espacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje.

IV.- Coma.