



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**FACTORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E HISTOLÓGICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO  
DE CIRROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

**DRA. MARTHA CLAUDIA GALINDO OROZCO**

ASESORES DE TESIS

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

DRA. ROCIO VARGAS ÁNGELES

CIUDAD DE MÉXICO; 2018





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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAЕ, Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

Profesor titular del curso en Gastroenterología UNAM

Médico Adscrito, UMAЕ, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”,  
Centro Médico Nacional “La Raza”

DRA. MARTHA CLAUDIA GALINDO OROZCO

Residente de Tercer año de Gastroenterología

UMAЕ, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo R-2017-3501-33

## ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Caratula</b> .....                     | <b>1</b>  |
| <b>Autorización de tesis</b> .....        | <b>2</b>  |
| <b>Índice</b> .....                       | <b>3</b>  |
| <b>Resumen estructurado español</b> ..... | <b>4</b>  |
| <b>Resumen estructurado inglés</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>Antecedentes</b> .....                 | <b>6</b>  |
| <b>Material y Método</b> .....            | <b>16</b> |
| <b>Resultados</b> .....                   | <b>18</b> |
| <b>Discusión</b> .....                    | <b>24</b> |
| <b>Conclusión</b> .....                   | <b>28</b> |
| <b>Bibliografía</b> .....                 | <b>29</b> |
| <b>Anexos</b> .....                       | <b>32</b> |

## RESUMEN ESTRUCTURADO

FACTORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E HISTOLÓGICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CIRROSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.

**Antecedentes:** La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía crónica que en la mayoría de los casos presenta adecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor, sin embargo hay un grupo de pacientes con evolución tórpida hacia cirrosis. Se han realizado estudios sobre factores de mal pronóstico sin embargo los resultados no han sido constantes. El objetivo de este estudio es identificar en nuestra población factores clínicos, bioquímicos e histológicos que aumentan el riesgo de desarrollar cirrosis.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo; se incluyeron pacientes con hepatitis autoinmune, comparando edad de inicio, presencia de comorbilidades metabólicas y autoinmunes, respuesta al tratamiento, características histológicas y grado de fibrosis en la biopsia al diagnóstico tanto de pacientes con y sin cirrosis; se analizó mediante T de Student y Chi cuadrada, posteriormente se creó un modelo de regresión logística.

**Resultados:** Se estudiaron 44 pacientes, 39% desarrollaron cirrosis, se encontró que éste grupo debutó una edad más temprana (38 vs. 46 años  $p=0.03$ ) y presentaba mayor grado de fibrosis en la biopsia inicial (29.4% en F3 vs. 0%  $p=0.023$ ); mediante un modelo de regresión logística que incluía las variables a evaluar se puede predecir el desarrollo de cirrosis con un 84% de probabilidad.

**Conclusión:** Es un estudio útil para nuestro servicio que nos ayuda a definir el comportamiento de la enfermedad en nuestra población para optimizar el tratamiento inmunosupresor en los pacientes con mayor riesgo.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, factores pronóstico, cirrosis, biopsia hepática.

## SUMMARY

### CLINICAL, BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED TO CIRRHOSIS DEVELOPMENT IN AUTOIMMUNE HEPATITIS.

**Introduction:** Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease, most patients achieve adequate response with immunosuppressive treatment but there is a group of patients who have a poor outcome with progression to cirrhosis. Prior studies have been found factors of poor prognosis, however the results have not been consistent. Our aim is to identify clinical, biochemical and histological risk factors for development of cirrhosis in our patients with autoimmune hepatitis.

**Materials and methods:** Retrospective and comparative case study was performed in patients with autoimmune hepatitis. We compared patient with and without cirrhosis, were analyzed: a) age of presentation, b) presence or absence of metabolic and autoimmune comorbidities, c) response to treatment, d) histological lesions at the initial biopsy, e) fibrosis severity at the initial biopsy. We used Student T test and Chi square; a logistic regression was developed.

**Results:** Forty four patients were included, 39% had cirrhosis, those patients were younger at disease onset than patients without cirrhosis (38 vs 46 years old  $p=0.03$ ) and had higher fibrosis at diagnostic biopsy (29.4% F3 vs. 0%  $p=0.023$ ); a logistic regression predicted cirrhosis with 84% of probability.

**Conclusions:** It is an important trial for our department that helps us define the behavior of the disease in our population to optimize immunosuppressive therapy in risk group patients

Key words: autoimmune hepatitis, risk factors, cirrhosis, liver histology.

## **1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **Definición**

La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática inflamatoria, crónica progresiva, que ocurre en todas las edades y razas, predomina en mujeres, está caracterizada por transaminasemia, hepatitis de interfase, hipergamaglobulinemia y anticuerpos circulantes; tiene una predisposición genética con asociación a HLA DR3 o DR4. El tratamiento es con inmunosupresores, los pacientes generalmente tienen respuesta favorable a los inmunosupresores. Puede iniciar como un episodio de hepatitis aguda o ser de inicio insidioso y en la evolución natural la enfermedad progresa a cirrosis.

1,2,3

### **Epidemiología**

Presenta una prevalencia de 15 a 25 casos por 100 mil habitantes en Europa.<sup>2</sup> En EUA afecta 100,000 a 200, 000 personas. Se registra una incidencia 0.85-1.9 casos por cada 100.000 personas/año.<sup>4</sup>

Aunque por definición se puede presentar en cualquier grupo de edad y población, la prevalencia es mayor en América del norte y norte de Europa, en personas de raza blanca, ya que se ha observado predisposición genética en personas con HLA-DRB1\*03 y HLA- DRB1\*04; por ejemplo en nativos de Alaska alcanza una prevalencia de hasta 43 casos por 100mil habitantes.<sup>2</sup> Presenta dos picos de incidencia, el primer pico en la infancia y adolescencia y el segundo entre la 4ª y 6ª década de la vida. Los pacientes hombres tienen una edad de presentación más temprana. La mayoría de los paciente son mujeres, con una predominancia de 3.5 a 1.<sup>4</sup>

En México no se han realizado estudios de prevalencia. En general los pacientes no caucásicos presentan una peor evolución como se ha visto entre afro-americanos, mestizos mexicanos, asiáticos e hispanos.<sup>5</sup>

### **Fisiopatología**

La HAI se caracteriza por una respuesta inmune alterada ante la exposición de antígenos en un paciente con predisposición genética; los factores desencadenantes propuestos son toxinas, fármacos e infecciones. Ésta respuesta inmune alterada se caracteriza por una presentación de autoantígenos y el papel principal lo tienen los linfocitos T CD4 activados.<sup>2,3</sup>

Se ha visto susceptibilidad con alelos DRB1 0301 y 0401.<sup>6</sup> Entre los mexicanos los alelos de susceptibilidad son DRB1\*0404 y 05.<sup>2</sup> Se ha encontrado otros polimorfismos asociados con una respuesta citotóxica contra complejos antígeno anticuerpo en la superficie del hepatocito como en el gen de TNF alfa (TNFA\*2), en el gen del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA4) y en la posición -670 del promotor del gen Fas.<sup>3,6</sup> Además hay un defecto en la regulación de la respuesta de linfocitos CD8 por parte de los linfocitos T reguladores (CD4+ CD25+), así como una disminución del número de linfocitos NK intrahepáticos. Hay una regulación a la alta de citocinas como CXCL16 que incrementa reclutamiento de linfocitos T CD8.<sup>3,6</sup>

El mejor ejemplo de mimetismo molecular está representado por el anticuerpo anti hígado/riñón 1 cuyo objetivo es el citocromo p450 2D6, el cual comparte secuencia con el virus de hepatitis C, herpes simple tipo 1 y citomegalovirus. Otros desencadenantes de respuesta autoinmune son fármacos como nitrofurantoína, minociclina, dihidralazina, metildopa, estatinas, adalimumab e infliximab.<sup>2,3,7</sup>

### **Cuadro clínico y diagnóstico**

La hepatitis autoinmune tiene un cuadro clínico inespecífico y de inicio insidioso.<sup>2</sup> La fatiga es el síntoma principal hasta en el 86% de los pacientes; pueden cursar con dolor en cuadrante superior derecho, letargia, malestar general, anorexia, pérdida de peso, náusea, prurito, ictericia fluctuante, poliartralgia de pequeñas articulaciones sin artritis; además las pacientes pueden presentar amenorrea; a la exploración física la hepatomegalia es signo más común presente en el 78%, ictericia en el 69%, esplenomegalia (56% de



los pacientes con cirrosis y 32% sin cirrosis), pueden presentar eritema maculopapular y fiebre leve.<sup>2,7</sup> Entre el 25 y 34% de los pacientes están asintomáticos inicialmente.<sup>8</sup>

El 25% de los pacientes se presentan como una hepatitis aguda; la cual puede tratarse como tal de una presentación inicial aguda sin cambios histológicos crónicos, que incluso puede tener inicialmente anticuerpos antinucleares (ANA) e inmunoglobulina G (IgG) normales e histopatológicamente con necrosis centrolobulillar Zona 3; o se pueden presentar como exacerbación aguda sobre una enfermedad crónica subyacente. Hasta el 30% de los adultos y 50% de los niños pueden debutar ya con datos de cirrosis. Otro aspecto clínico es que la enfermedad puede presentar como complicación hepatocarcinoma que generalmente se presenta asociado a cirrosis y es menos común que en otras hepatopatías crónicas.<sup>2</sup>

Es bien sabido la asociación con otras enfermedades autoinmunes, tanto como antecedente heredofamiliar o personal hasta en el 40% de los pacientes; entre las asociaciones más comunes tenemos la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves; otras son vitíligo, alopecia, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, lupus eritematosos sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad celiaca, anemia hemolítica, entre otras.<sup>7</sup>

Bioquímicamente se presenta elevación de transaminasas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), puede haber elevación de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y de bilirrubinas, predomina característicamente un patrón hepatocelular<sup>3</sup>; en caso de cursar con patrón colestásico se debe realizar protocolo de estudio para excluir colangitis esclerosante primaria de conducto pequeños.<sup>1</sup>

No se ha observado correlación del nivel enzimático y el daño histológico.<sup>1</sup> Sin embargo en otros estudios se ha visto que tanto AST, ALT y GGT reflejan severidad y pronóstico inmediato, indicando que elevaciones sostenidas de

AST más de 5 a 10 veces el límite superior normal junto con IgG más de 2 veces el límite superior predicen una mortalidad tan alta como 40% a 6 meses.<sup>7, 18</sup>

Se caracteriza además por IgG elevada en el 85% de los pacientes, sin embargo un nivel de IgG normal no excluye el diagnóstico, recordando que en hasta 25 a 39 % en la presentación como hepatitis aguda pueden ser normales al igual que posterior al tratamiento; éste marcador se correlaciona con disminución de la inflamación por histología.<sup>1</sup>

La enfermedad tiene un curso fluctuante, con recaídas e incluso remisiones espontáneas, que pueden ocasionar retraso en el tratamiento.<sup>7</sup>

Característicamente esta enfermedad presenta diferentes anticuerpos; principalmente hay elevación de anticuerpos antinucleares con un patrón homogéneo. Se ha visto que el patrón o la combinación de anticuerpos no tienen una utilidad clínica. Otros anticuerpos característicos son los antimusculo liso (SMA) los cuales están dirigidos contra actina. Además encontramos en la HAI tipo 2, anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (anti LKM 1) y anticuerpos anti citosol hepático tipo 1 (anti LC1). Los anticuerpos contra antígeno soluble hepático y hepático-pancreático (anti SLA/LP), son los únicos dirigidos contra tejido, se encuentran en el 30% de los pacientes, caracterizan la HAI tipo 3, la cual se presenta como una enfermedad más grave, sin embargo su uso pronóstico es controversial.<sup>9</sup> Puede haber positividad a anticuerpos antimitocondriales (AMA) en el 8 a 12 % de los pacientes.<sup>10</sup> La técnica preferible para determinar los anticuerpos es mediante inmunofluorescencia indirecta; excepto para anti SLA/LP donde es útil la determinación mediante ELISA o *immunoblotting*.<sup>11</sup>

En algunos estudios se ha encontrado implicaciones pronósticas a los anticuerpos principalmente el anti SLA, anti actina y anti receptor asialoglicoproteína (anti ASGPR), estos últimos están asociados con actividad histológica más grave, e identifican al 88% de los pacientes con recaídas posterior a la suspensión del tratamiento. Los anti LC1 se han asociado a inicio

de la enfermedad a edad temprana, enfermedades autoinmunes concomitantes, inflamación hepática grave y rápida progresión a cirrosis.<sup>12</sup>

Según las características clínicas y los anticuerpos previamente mencionados se puede clasificar la enfermedad en 3 tipos.<sup>1,9,10</sup>

Los hallazgos histopatológicos típicos de la enfermedad son: hepatitis de interfase, infiltración linfoplasmocitaria a tractos portales y que se extiende a lóbulo, emperipolesis (penetración de una célula dentro de otra) y formación de rosetas hepáticas; además de edema de hepatocitos y necrosis balonizante. Ningún cambio histopatológico se considera patognomónico, la hepatitis de interfase se refiere a la infiltración linfoplasmocitaria a tractos portales que se extiende a lóbulo; también se presenta en daño hepático inducido por fármacos (DILI), colangitis biliar y hepatitis viral.<sup>13</sup>

La presencia de células plasmáticas junto con hepatitis de interfase severa tiene una especificidad de 81%. Además la plasmocitosis tienen un valor pronóstico, se ha observado como un hallazgo histológico predictor de recaída posterior a retiro de tratamiento.<sup>14</sup>

Por lo tanto es fundamental realizar biopsia hepática a todos los pacientes ya que es pronóstica y guía el tratamiento. En los pacientes con coagulopatía se recomienda realizar biopsia transyugular o guiada por laparoscopia.<sup>1</sup>

La hepatitis panlobular, necrosis en puente y necrosis masiva son hallazgos poco comunes pero indicativos de actividad inflamatoria grave.<sup>13</sup> En la presentación aguda podemos encontrar hepatitis panacinar con colapso del parénquima, folículos linfoides portales, infiltrado rico en células plasmáticas y perivenulitis central, también se puede presentar necrosis en zona 3, sin embargo cuando esto se presenta se debe realizar diagnóstico diferencial con DILI.<sup>13, 15</sup>

Se consideran cambios compatibles con la enfermedad la hepatitis crónica con infiltración de linfocitos sin otros hallazgos típicos, mientras que otros signos como esteatohepatitis, esteatosis, colangitis y granulomas son considerados

atípicos y requieren mayor cuidado en el momento del diagnóstico. Un tercio de los pacientes se presentan con cirrosis en la biopsia.<sup>1, 13</sup>

Como seguimiento para monitorizar la enfermedad se pueden realizar estudios no invasivos y solo está indicada repetir una biopsia cuando la muestra no fue suficiente y existe duda diagnóstica y cuando se planea el retiro del tratamiento, no se requiere biopsia de seguimiento ni para diagnosticar una recaída.<sup>9</sup>

El diagnóstico de hepatitis autoinmune es clínico, se debe considerar en cualquier paciente con hepatopatía aguda o crónica, principalmente si hay hipergamaglobulinemia y otras enfermedades autoinmunes. Se basa en la presencia de auto anticuerpos, hipergamaglobulinemia y cambios histológicos típicos o compatibles. Requiere la exclusión de otras causas de hepatitis.<sup>1</sup> En 2008 se diseñó un Sistema Score Simplificado que toma en cuenta los títulos de anticuerpos, los niveles de IgG, la presencia de cambios histológicos compatibles y la ausencia de hepatitis viral. Tiene una mejor especificidad del 90%, con una sensibilidad del 95% y una efectividad diagnóstica del 92%.<sup>16, 17</sup>

## **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es la remisión de la actividad histológica y bioquímica, evitar recaídas y progresión de la enfermedad, para lo cual se requiere en la mayoría de los casos terapia de mantenimiento permanente.<sup>1, 18</sup>

La Asociación Americana para el Estudio del Hígado establece como indicaciones de tratamiento absolutas los parámetros de AST mayor a 10 veces el límite superior normal o con más 5 veces en límite superior normal en combinación con IgG mayor a 2 veces, así como los hallazgos histológicos; otra indicación establecida para iniciar tratamiento es padecer síntomas incapacitantes. Sin embargo debido a que conocemos la historia natural de la enfermedad todos los pacientes deben de recibir tratamiento, excepto que existan contraindicaciones para éste.<sup>4, 18</sup> Las indicaciones de tratamiento absoluto recomendadas por la guía europea EASL son más estrictas y abarcan

a más pacientes ya que recomiendan iniciar tratamiento a los pacientes con fibrosis avanzada, cirrosis o actividad necroinflamatoria mayor o igual de 4 puntos en la biopsia. El tratamiento es opcional o individualizado en los pacientes con enfermedad leve con ALT menos de 3 veces el límite superior normal, actividad necroinflamatoria menor de 4 puntos y sin fibrosis avanzada, tomando en cuenta la edad, comorbilidades y serología. Así como no recomiendan el tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada y cirrosis sin actividad inflamatoria. <sup>1</sup>

Para la inducción a la remisión la piedra angular de tratamiento son los corticoesteroides.<sup>1,4,18</sup> La terapia combinada con azatioprina es la que ha mostrado mayor eficacia, respuesta más rápida y menos efectos adversos. La remisión histológica se ha alcanzado en el 75% de los pacientes después de 18 meses de tratamiento con prednisona.<sup>1,20,22</sup>

Se ha estudiado la combinación de budesonida y azatioprina en pacientes no cirróticos siendo efectiva la respuesta con menos efectos secundarios, sin embargo se requiere más información para establecer la dosis de reducción.  
<sup>18,24,25</sup>

La respuesta bioquímica se refiere a la normalización de ALT e IgG, éstos pacientes no requieren realizar biopsia para verificar respuesta histológica. <sup>1, 22,23</sup> Hasta el 80 a 90% de los pacientes presentan una disminución rápida de las transaminasas. Cuando no hay respuesta primaria, es decir no se alcanza una disminución del 25% de las transaminasas a las 2 semanas, lo cual ocurre de forma infrecuente, solo en el 10 % de los pacientes; se debe revalorar el apego al tratamiento y el diagnóstico. Los factores de riesgo para refractariedad primaria son los pacientes jóvenes no caucásicos, la presentación aguda así como la necrosis confluyente en la biopsia. La refractariedad se puede clasificar en respuesta nula (con o sin severidad) y en respuesta parcial. La respuesta nula con severidad ocurre frecuentemente en los pacientes con presentación de hepatitis fulminante y estos pacientes tienen mal pronóstico. La respuesta nula sin severidad ocurre solo en el 5 % de los

pacientes con diagnóstico correcto; se debe incrementar la dosis de prednisona 60mg por lo menos 1 mes y optimizar la dosis de azatioprina. En los pacientes con respuesta parcial se vuelva a escalar la dosis de prednisona a 10mg y en el seguimiento se recomienda repetir la biopsia de 12 a 18 meses después.<sup>1, 24,25</sup>

Al suspender la inmunosupresión solo el 20% alcanza remisión sostenida.<sup>18</sup> Una elevación persistente de transaminasas predice una mala evolución con progresión a cirrosis y alto riesgo de recaída posterior al retiro de la inmunosupresión.<sup>1,4,18</sup>

Como se mencionó inicialmente, por la naturaleza fluctuante de la enfermedad y el alto riesgo de recaídas sin inmunosupresión, la mayoría de los pacientes requieren tratamiento de por vida, ya que cada recaída aumenta el riesgo de progresión.<sup>1</sup> Se puede valorar el retiro de la inmunosupresión solo en los casos con respuesta bioquímica definida como nivel de ALT menor al 50% del límite superior de la normalidad e IgG menor a 1200; antes de suspender el tratamiento se recomienda realizar biopsia, principalmente en los casos de presentación grave, para valorar la actividad necroinflamatoria.<sup>20,22</sup>

### **Pronóstico**

Hasta un tercio de los pacientes presentan cirrosis en la biopsia inicial.<sup>1,26</sup> La presencia de cirrosis al diagnóstico predice una supervivencia a 10 años de 61.9 a 67%, mientras que los pacientes sin cirrosis al diagnóstico tienen una supervivencia de 94% a 10 años.<sup>26</sup> Sin embargo existen otros estudios cuyos resultados, con respecto al mal pronóstico que confiere la cirrosis, no fueron constantes, uno realizado en población alemana que abarco a 103 pacientes, hasta el 29% ya tenía cirrosis al momento del diagnóstico y esto no se asoció a peor pronóstico<sup>27</sup>, de igual forma estudios en Estados Unidos y Nueva Zelanda se encontró que la cirrosis inicial no cambiaba el pronóstico de los pacientes.<sup>28</sup>

La necrosis en puente ha mostrado ser un factor de riesgo de progresión a cirrosis.<sup>29</sup> Manns et al. demostraron una progresión a cirrosis en el 82% de los

pacientes con necrosis en la biopsia diagnóstica y una mortalidad del 45%; sin embargo en otros estudios no se ha encontrado significancia estadística.<sup>4,26</sup> Otro hallazgo histológico asociado a mala respuesta al tratamiento y mal pronóstico es la plasmocitosis portal.<sup>28</sup> Encontrar colestasis hepática en la biopsia es un hallazgo asociado a curso agresivo y es un signo de cirrosis en desarrollo; por lo que marcadores serológicos de colestasis podrían ser útiles como factores pronósticos. Un estudio realizado en Helsinki demostró que la colestasis, la necrosis y la hepatitis de interfase grado 2 a 3 son predictores de cirrosis estadísticamente significativos.<sup>26</sup>

La biopsia hepática es siempre invasiva y es ideal buscar marcadores serológicos de inflamación y fibrosis con utilidad pronostica. La elevación de IgG, ALT y AST iniciales no siempre correlacionan con la actividad histológica, sin embargo su normalización posterior al tratamiento podría ser útil para evaluar la actividad inflamatoria.<sup>1,4,26</sup> En un estudio se encontró que la elevación de fosfatasa alcalina (FA) y del volumen de sedimentación globular (VSG) se asociaron con el desarrollo de fibrosis.<sup>26</sup>

También se han usado los modelos pronósticos existentes. Un score de MELD mayor a 12 identifica el 97% de los pacientes con malos resultados como falla al tratamiento convencional, muerte por falla hepática o necesidad de trasplante, sin embargo tiene una especificidad menor a 68%.<sup>29</sup> En algunos estudios se ha encontrado que los pacientes jóvenes, menores a 40 años frecuentemente presentan falla al tratamiento hasta en un 20%, sin embargo estos resultados no se han corroborado en otras investigaciones.<sup>30</sup>

La presencia de anticuerpos anti-SLA (antígeno soluble hepático) y el polimorfismo HLA DRB1\*04 se ha encontrado como predictores de mala respuesta al tratamiento con glucocorticoides.<sup>7</sup>

Un estudio realizado en Japón que incluyo a 250 pacientes con hepatitis autoinmune, cuyo objetivo fue comparar las características clínicas de los pacientes con cirrosis, se encontró cirrosis en 51 pacientes, la mayoría de

estos pacientes presentaba cirrosis desde momento de presentación y solo el 15% la desarrolló durante el seguimiento. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la histología en la presentación entre los pacientes que desarrollaron cirrosis y lo que no, excepto por la presencia de fibrosis. Hubo diferencias en la edad de presentación y el patrón bioquímico en la presentación. Un nivel de plaquetas disminuido se encontró como un factor predictor importante del desarrollo de cirrosis, además se reportó un alto nivel de IgG como factor de riesgo de recaída. Como se ha visto en otros estudios las recaídas y la falta de respuesta al tratamiento están fuertemente asociadas con el desarrollo de cirrosis.<sup>31</sup>

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, una unidad de tercer nivel de atención, contamos con una clínica de hígado que da seguimiento a pacientes con hepatitis autoinmune. Se ha descrito que una mala respuesta al tratamiento es el principal factor de progresión. Se han realizado estudios sobre otros factores de mal pronóstico sin embargo los resultados de estas investigaciones no han sido constantes. No se ha evaluado si la presencia de comorbilidades influye en el comportamiento de la enfermedad. Por lo que es importante identificar los factores de riesgo de mala respuesta a tratamiento y de progresión a cirrosis, principalmente los factores modificables, para incrementar el manejo inmunosupresión, realizar un seguimiento más estrecho e identificar tempranamente las complicaciones.



## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo general del estudio fue identificar en nuestra población de pacientes con hepatitis autoinmune los factores clínicos, bioquímicos e histológicos que se asocian a la presencia de cirrosis al momento de la evaluación. Los objetivos secundarios fueron: a) Evaluar si continuar con elevación de ALT a los 6 a 12 meses de tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis. b) Valorar si las comorbilidades metabólicas o autoinmunes se asocian al desarrollo de cirrosis. c) Determinar si las características histológicas de inflamación y fibrosis son factores que contribuyen al desarrollo de cirrosis durante el seguimiento. d) Establecer si la edad de presentación es un factor que influye en el comportamiento de la enfermedad.

Se realizó un estudio de casos prevalentes, observacional, retrospectivo y comparativo en pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en seguimiento por el Servicio de Gastroenterología de Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza. Tomando en cuenta como casos los pacientes con cirrosis y como controles los que no la presenten. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune probable o definitiva según los criterios del Score Simplificado, que contaban con parámetros bioquímicos y USG de seguimiento en el expediente clínico; se excluyeron pacientes con serología para hepatitis viral positiva, consumo de alcohol >20 gr/día en mujeres y > 30 gr/día hombres así como a los pacientes con cirrosis al inicio de la enfermedad.

Nuestras variables independientes a analizar fueron: a) Edad al diagnóstico, b) ALT a los 6 a 12 meses de tratamiento; c) Presencia de comorbilidades metabólicas (sobrepeso u obesidad, dislipidemia y glucosa alterada en ayuno o DM2); d) Presencia de comorbilidades autoinmunes, e) Características histológicas en la biopsia inicial: 1) Hallazgos agudos o graves (hepatitis panlobular, necrosis en puente, necrosis pericentral, necrosis masiva, folículos linfoides portales y perivenulitis central), 2) Hallazgos atípicos (granulomas, colangitis, esteatosis, esteatohepatitis), 3) Fibrosis avanzada en la biopsia inicial.

Para la descripción de las variables continuas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias simples y porcentajes. Para evaluar si había diferencia significativa entre los casos y controles en las variables categóricas se uso prueba de Chi cuadrada. Para estudiar la posible asociación entre las variables independientes dicotómicas y las variables dependientes se creó un modelo de regresión logística.

### 3. RESULTADOS

Se estudió un total de 44 pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune establecido mediante score simplificado, todos contaban con biopsia hepática al diagnóstico y estudios de laboratorio durante su seguimiento. Cinco pacientes fueron hombres (11%), el resto mujeres. La edad promedio al diagnóstico fue 43.2 años, la mayoría debutó antes de los 53 años, incluso el 45% de los pacientes debutaron a una edad menor a 40 años y hasta un 25% tenía menos de 35 años.

Con respecto al nivel de ALT inicial el promedio fue 259 U/L, con una disminución de ALT a los 6 meses de tratamiento en promedio a 77.3 U/L. El 64% tenían una IgG elevada al diagnóstico. En la biopsia diagnóstica 43% de los pacientes presentaban únicamente datos típicos de la enfermedad, mientras que el 48% presentaban además de los datos típicos algún dato atípico principalmente esteatosis o colangitis y el 9% de los pacientes tenían características histológicas de gravedad. Con respecto a la fibrosis en la biopsia diagnóstica, la mayoría de los pacientes tenía F0 (55%), el 16% estaba en F1, 18% en F2 y 11% en F3.

El tiempo de evolución promedio al momento de la evaluación fue de 8.7 años.

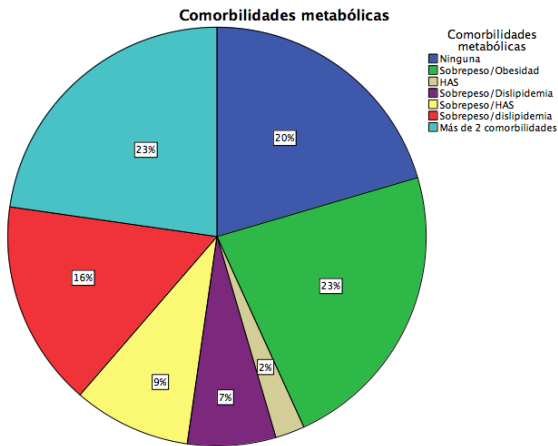
Hasta el 77% del total de pacientes presentó sobrepeso u obesidad. Hasta el 80% presentaron al menos una comorbilidad metabólica. En el grafico 1 se observa la distribución de las comorbilidades. El 52% cursó con alguna comorbilidad autoinmune, principalmente hipotiroidismo (31% del total), seguido por síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, y artritis reumatoide.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento combinado prednisona y azatioprina, (55%), el 34% recibió solo prednisona y el 11% ningún inmunosupresor manejándose solo con ácido ursodesoxicólico. El 41% de los pacientes presentó una respuesta al tratamiento, como se muestra en el gráfico 2.

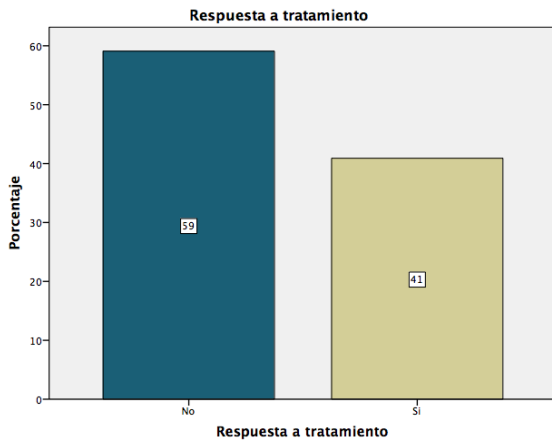
Se encontró que al momento de la evaluación el 39% de los pacientes había desarrollado cirrosis y el 61% se encontraba sin esta complicación. De los

pacientes en seguimiento con cirrosis la mayoría se estadifico como Child Pugh A y con hipertensión portal estadio 2. Gráfico 3.

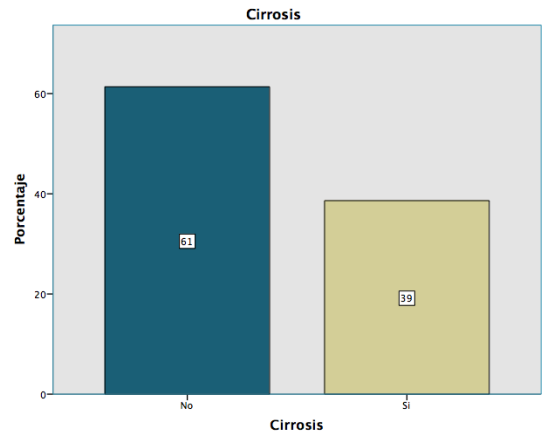
Gráfico 1. Distribución de las comorbilidades en el total de pacientes (n=44)



Gráfica 2. Respuesta al tratamiento (n=44)



Gráfica 3. Pacientes con cirrosis al momento de la evaluación (n=44)



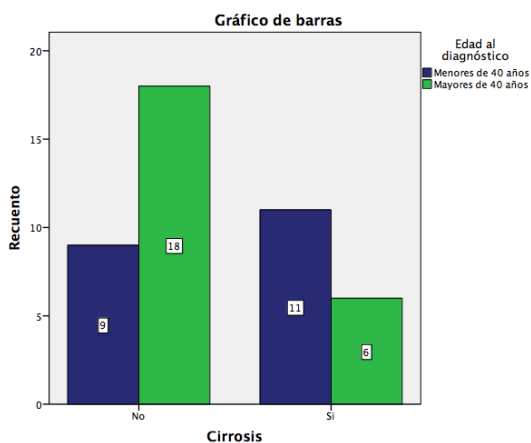
Se compararon las medias de las variables cuantitativas dependientes del grupo de pacientes con cirrosis y los pacientes sin cirrosis mediante T de Student. Se encontró una edad promedio al diagnóstico de 46 años (IC95%, 41.5-51.3 años) en los pacientes sin cirrosis, mientras que una edad de 38 años (IC 95% 31-5-44.7 años) en los pacientes con cirrosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ). Hubo diferencia entre la cifra de ALT a los 6 meses de tratamiento, siendo la media para el grupo sin cirrosis de 59.86UI/L (IC 95% 40.7-78.9UI/L) en comparación a una media de 105.06 UI/L (IC95% 58.1-151.9 UI/L) en los pacientes con cirrosis, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.07$ ). No hubo diferencias significativas entre la media del tiempo de evolución, el IMC, el nivel de ALT al inicio de la enfermedad o la cifra de ALT actual entre los pacientes con o sin cirrosis. Entre el grupo de pacientes que desarrollaron cirrosis el 52.9% debutó con IgG elevada, mientras que en los pacientes sin cirrosis el 25.9% tenía IgG elevada, sin embargo esta diferencia no fue significativa (OR de 3.2, IC 95% 0.89-11.6,  $p=0.07$ ) Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de medias entre pacientes con y sin cirrosis (T Student)

| Variable                   | Cirrosis (n=17) | No cirrosis (n=27) | p    |
|----------------------------|-----------------|--------------------|------|
| <b>Edad al diagnóstico</b> | 38 años         | 46 años            | 0.03 |
| <b>Tiempo de evolución</b> | 8 años          | 7 años             | 0.5  |
| <b>IMC</b>                 | 26.7            | 28.7               | 0.1  |
| <b>ALT inicial</b>         | 290 UI/L        | 239UI/L            | 0.6  |
| <b>ALT 6 meses</b>         | 105 UI/L        | 59.8 UI/L          | 0.03 |
| <b>ALT actual</b>          | 56.4 UI/L       | 48.3 UI/L          | 0.5  |

En el grupo de pacientes con cirrosis un 64.7% de los pacientes debutó antes de los 40 años, mientras que en el grupo sin cirrosis solo el 33.3% debutaron antes de los 40 años, lo cual nos da un OR de 3.6 (IC 95% 1.02-13.14) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.04$ ) Gráfica 4.

**Gráfico 4.** Comparación de la edad de inicio entre los grupos con o sin cirrosis



De los pacientes con cirrosis el 64.7% presentaba alguna comorbilidad metabólica mientras que en el grupo sin cirrosis hasta el 88.9% presentaba alguna comorbilidad metabólica, con un OR 0.22 (IC 95% 0.04 - 1.08) y no hubo diferencia significativa ( $p=0.053$ ). Tampoco hubo diferencia significativas entre padecer sobrepeso/obesidad entre los pacientes con cirrosis y sin cirrosis (64.7% vs. 85.2%,  $p=0.11$ ), lo mismo para dislipidemia (23.5% vs. 40.7%,  $p=0.24$ ), diabetes mellitus (17.6% vs. 29.6%,  $p=0.37$ ) e hipertensión arterial sistémica (11.8% vs. 3.3%,  $p=0.1$ ). Gráfica 5. No hubo diferencia en presentar comorbilidades autoinmunes entre el grupo de cirrosis y no cirrosis (52.9 % vs. 51.9%, OR 1,  $p=0.94$ ).

Con respecto a la respuesta al tratamiento, el 35.3 % de los pacientes que desarrollaron cirrosis había respondido a los 6 meses de tratamiento, mientras en el grupo sin cirrosis un 44.4% había respondido a los 6 meses, sin haber diferencia estadística significativa entre los grupos (OR 0.68, IC 95% 0.19-2.3,  $p=0.54$ ). Tampoco hubo diferencias significativas con respecto al tipo de tratamiento recibido y el desarrollo de cirrosis.

Con respecto a los hallazgos de la biopsia entre los pacientes con cirrosis 5.9% tenían características histológicas de severidad y 41.2% tenían hallazgos atípicos; mientras que en grupo sin cirrosis 11.1% tenía características de severidad y

51.9% hallazgos atípicos, sin haber diferencias significativas entre los grupos ( $p=0.55$ ). Gráfica 6.

En la comparación de fibrosis inicial, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, (cirrosis con F0 41.2%, F1 17.6%, F2 11.8% y F3 29.4%), (sin cirrosis F0 63%, F1 14.8%, F2 22.2% y F3 0%) con una  $p$  de 0.023. Gráfica 7.

Gráfico 5. Comparación de la presencia de comorbilidades metabólicas entre los grupos con o sin cirrosis

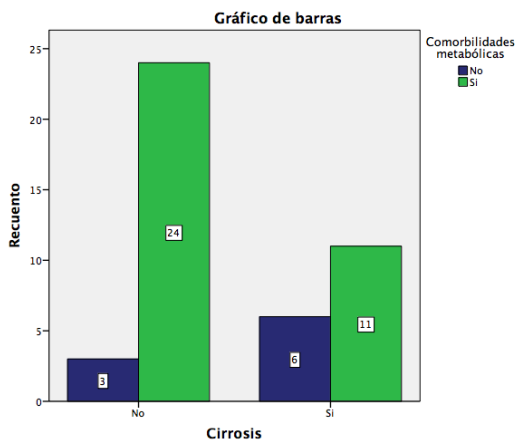
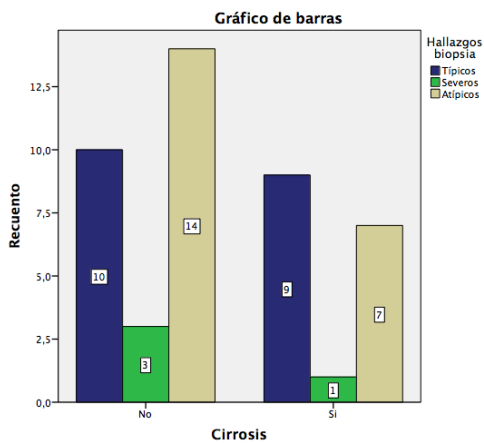
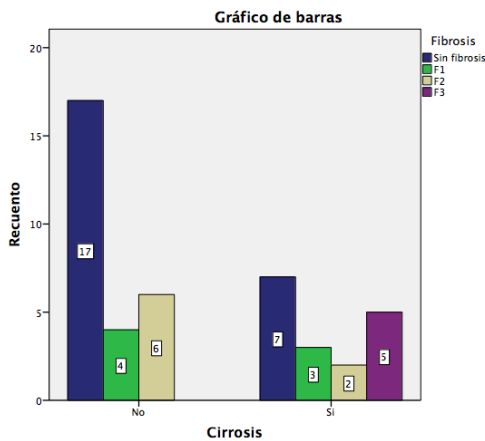


Gráfico 6. Comparación de los hallazgos de la biopsia inicial entre los grupos con o sin cirrosis



**Gráfico 7.** Comparación del grado de fibrosis en la biopsia inicial entre los grupos con o sin cirrosis



Se creó un modelo de regresión logística para predecir la presencia o no de cirrosis con las siguientes variables independientes: edad de inicio menor a 40 años, grado de fibrosis en la biopsia diagnóstica, tipo de hallazgos histológicos al debut, presencia o ausencia de comorbilidades metabólicas y autoinmunes, respuesta a tratamiento, tipo de tratamiento recibido; este modelo permite predecir la probabilidad de presentar cirrosis (Chi 2 21.4,  $p=0.029$ ). En conjunto el modelo predice con una probabilidad del 84.1% el desarrollo o no de cirrosis. La puntuación de Wald indica que para el modelo probado el grado de fibrosis es una buena variable para predecir el desarrollo de cirrosis y los resultados obtenidos se pueden generalizar a la población (Wald 305.414,  $p=0.00$ ).



#### 4. DISCUSIÓN

En este estudio realizado en población mexicana en un hospital de tercer nivel de atención, en una muestra de 44 pacientes con hepatitis autoinmune, podemos observar que predominaron las pacientes mujeres en relación 7.8 a 1, lo cual es mayor al doble de lo reportado en otros estudios (3.5 a 1); la edad promedio de presentación en nuestra población fue de 43.2 años (rangos de 14 a 69 años), que se asemeja a lo descrito en otros países donde se describen 2 picos de presentación en la infancia y adolescencia y un segundo pico en la 4ª a 6ª década de la vida; en nuestro estudio teníamos 3 pacientes que debutaron antes de los 18 años.<sup>1,2,32</sup>

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se debe sospechar en cualquier paciente con hepatopatía aguda o crónica, se basa en la presencia de auto anticuerpos (ANA, AML, anti LKM y antiSLA), la hipergamaglobulinemia, la ausencia de hepatitis viral y la histología compatible. Uno de nuestros criterios de no inclusión fue tener positividad a serología viral y por el diseño del estudio se descartaron los pacientes con cirrosis al diagnóstico. El promedio de ALT al diagnóstico fue de 259 U/L (más de 7 veces el límite superior normal de ALT), es importante reportar que nuestros pacientes solo el 64% presentaba IgG mayor a 1800 al diagnóstico, lo que refuerza la necesidad de biopsia para el diagnóstico y la importancia de repetir marcadores inmunológicos en el seguimiento de los pacientes, ya que se ha descrito que el 25% al 39 % pueden tener inicialmente ANA e IgG normales. Los hallazgos histopatológicos típicos y compatibles estaban presentes en todos los pacientes, hasta en el 48% además de los datos típicos presentaban algún dato atípico principalmente esteatosis y colangitis, la mayoría de los pacientes se encontraba en F0.<sup>1, 3,17</sup>

Se reporta en la bibliografía que el 40% de los pacientes pueden tener antecedente heredofamiliar o personal de comorbilidades autoinmunes, en nuestro estudio se encontró aun una frecuencia más alta de enfermedades autoinmunes (52%), siendo el hipotiroidismo la principal.<sup>3</sup> Nos sorprendió encontrar que hasta el 80% del total de pacientes presentaba alguna comorbilidad metabólica; la más

frecuente sobrepeso en el 23%; el 31% presentaba 2 comorbilidades y hasta el 23% presentaban más de 2 comorbilidades, esta cifra es alarmante, ya que se debe buscar la causa de esta alta prevalencia. Hay que tomar en cuenta que la prevalencia de síndrome metabólico en nuestro país es hasta del 41%. La administración de esteroides altera el metabolismo de los lípidos, incrementan la intolerancia a la glucosa y predisponen a resistencia a la insulina. Las enfermedades autoinmunes se asocian a síndrome metabólico, por ejemplo es sabido que la principal causas de mortalidad en pacientes con LES es la enfermedad cardiovascular. La inflamación aguda y crónica ocasiona activación de citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) y elevación de proteína C reactiva (PCR), que producen un marcado aumento de ácidos grasos libres además contribuyen a la disfunción endotelial. Por último los cambios de hábitos asociados a la enfermedad contribuyen a esta asociación.<sup>3, 25</sup>

En nuestro estudio el 39% se presentó con cirrosis lo cual es mayor a lo descrito, típicamente el 20% desarrollan cirrosis en el seguimiento. Sin embargo identificamos un sesgo de selección debido a que los pacientes seguidos en un tercer nivel de atención generalmente son pacientes que no tuvieron respuesta inicial al tratamiento, así como pacientes con cirrosis compensada; por lo tanto los pacientes buenos respondedores o los pacientes en estadios terminales de cirrosis probablemente se encuentren en seguimiento en el segundo nivel de atención.<sup>2,7,31</sup>

Se encontró que los pacientes con cirrosis debutaron a una edad más joven, esto con asociación estadísticamente significativa (64.7% debuto antes de los 40 años, promedio 38 años, IC95% 31.5 a 44.7 años). En estudios realizados previamente los resultados son dispares ya que en un estudio en Norteamérica encontró que los pacientes mayores de 60 años tenían más riesgo de desarrollar cirrosis,<sup>7,32</sup> mientras que un estudio en Japón no encontró relación significativa con la edad de debut <sup>31</sup>; sin embargo en otros estudios se ha encontrado que los pacientes menores de 40 años tenían mayor tasa de falla al tratamiento y es sabido que este es el principal factor de riesgo de progresión.<sup>32</sup> Solo el 41% del total de nuestros

pacientes alcanzaron respuesta bioquímica al tratamiento, definida como una disminución de ALT a los 6 meses de tratamiento a menos de límite superior de la normalidad, mientras que en la bibliografía se comenta que solo el 10% a 20% de los pacientes presentan falta de normalización de ALT. Se ha descrito en estudios previos que la falla terapéutica es uno de los principales factores pronósticos para el desarrollo de cirrosis; al comparar los grupos de nuestro estudio se encontró que en promedio la ALT disminuyó a un nivel más bajo en el grupo sin cirrosis, sin embargo esta diferencia no fue significativa (59.8 UI/L vs 105.6 UI/L, p 0.07). Es importante en nuestra clínica de hígado valorar a este subgrupo de pacientes con falta de respuesta ya que requieren un seguimiento más estrecho para reiniciar inducción a la remisión con prednisona, así como incrementar la dosis de azatioprina, además de evaluar otras opciones terapéuticas como ciclosporina, micofenolato, o tacrolimus.<sup>1,18</sup>

No hubo diferencias significativas entre la media de los grupos con respecto al tiempo de evolución, el IMC, el nivel de ALT al inicio de la enfermedad o la cifra de ALT actual; se encontró diferencia con el nivel de IgG al debut, ya que entre los pacientes que no desarrollaron cirrosis solo el 26% tenía IgG elevada pero esto no fue estadísticamente significativo. Llama la atención que en el grupo de pacientes sin cirrosis hasta el 11% tenían datos histopatológicos de severidad y el 52% hallazgos atípicos, sin embargo no hubo diferencia significativa con el grupo con cirrosis. En estudios previos se había identificado la necrosis en puente, la plasmocitosis portal y la colestasis como factores de mal pronóstico; sin embargo en un estudio en Japón no se encontró que los hallazgos histológicos sean pronósticos a excepción de la fibrosis.<sup>26,31</sup> En nuestro estudio el grado de fibrosis inicial si se está asociado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de cirrosis (F3 en 29.4% vs. 0%, p 0.023); además en el estudio de regresión logística también se encontró que esta es una buena variable para predecir el desarrollo de cirrosis. Con los resultados mencionados es difícil determinar con los parámetros bioquímicos al debut de la enfermedad el perfil del paciente no respondedor, por lo que la biopsia hepática sigue siendo una herramienta fundamental para establecer un pronóstico. Con la creciente disponibilidad de los

estudios no invasivos para establecer fibrosis habrá mayor evidencia sobre usar estos métodos como complementarios para establecer pronóstico, incluso valorar no realizar biopsia en los pacientes que cumplen los demás criterios bioquímicos y clínicos. Se esperaba que recibir tratamiento combinado estaría asociado a una menor tasa de cirrosis sin embargo no se encontró diferencia significativa; sin embargo solo tomamos en cuenta el tipo de tratamiento de mantenimiento porque la mayoría de los pacientes recibieron el mismo esquema de inducción a la remisión con prednisona.<sup>18</sup>

Es sabido que la esteatosis hepática es una de las principales causas de cirrosis, por lo que uno de nuestros objetivos era determinar si la presencia de comorbilidades metabólicas, las cuales son el principal factor de riesgo de esteatosis, se asociaban al resultado de cirrosis; esta asociación no se había valorado en estudios previos. En nuestro estudio se encontró que el 88.9% de los pacientes con cirrosis tenían al menos una comorbilidad metabólica en comparación con el 64.7% de los pacientes sin cirrosis sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa; nuestro resultado se puede deber a la alta prevalencia de alguna comorbilidad metabólica en el total de la muestra, además de que no se analizó el subgrupo de pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico y más importante aún, no se realizó determinación de presencia de esteatosis hepática durante el seguimiento.<sup>1</sup>

Por último se realizó un modelo de regresión logística que predice la probabilidad del resultado en un 84.1%, donde se encontró que es más probable que un paciente no presente cirrosis al momento de la evaluación si hubo respuesta al tratamiento, si padecía una comorbilidad autoinmune o metabólica. Mientras que hay mayor probabilidad de que un paciente pertenezca al grupo con cirrosis si tenía mayor índice de masa corporal y si hubo fibrosis avanzada al inicio. Estas conclusiones se refieren a probabilidad de presentar la variable dependiente o no, debido a que es un estudio transversal no es posible establecer causalidad.<sup>34</sup>

## 5. CONCLUSIÓN

Se encontró que las características base de la población como edad al debut, presencia de comorbilidades metabólicas y autoinmunes y las características bioquímicas de presentación son semejantes a otras poblaciones. Sin embargo hubo mayor proporción de mujeres.

Llama la atención la alta prevalencia de comorbilidades metabólicas en el total de nuestros pacientes, lo cual corresponde con el creciente problema de salud de nuestro país.

En nuestro estudio hubo una mayor cantidad de pacientes que desarrollaron cirrosis durante el seguimiento comparado con otros estudios, sin embargo como se mencionó esto se pudo asociar a un sesgo de selección.

Se descartaron las hipótesis sobre la asociación de la presencia de comorbilidades autoinmunes y metabólicas, la respuesta al tratamiento, así como las características histológicas con el desarrollo o no de cirrosis; mientras que se encontró asociación la edad de presentación y el grado de fibrosis al diagnóstico.

Los limitantes del estudio fue que se trata de un estudio retrospectivo y se trata de una población de pacientes de tercer nivel, que si bien si sirve para describir las características de los pacientes que seguimos en la clínica de hepatitis, no se puede extender a toda la población mexicana ya que el tipo de pacientes que atendemos tienen características específicas como mayores comorbilidades, mala respuesta al tratamiento y cirrosis compensada.

Es un estudio útil para nuestro servicio ya nos ayuda a definir el comportamiento de la enfermedad en nuestra población nos ayuda a planear estrategias enfocadas en optimizar el tratamiento inmunosupresor, manejo de comorbilidades y seguimiento de complicaciones

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lohse AW. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 971–1004.
2. Zachou K, Murator P. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges, *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 887–913
3. Manns M, Lohse A, et al. Autoimmune hepatitis – Update 2015, *Journal of Hepatology*. 2015; 62 S100–S111
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010; 51:2193-213
5. Wong RJ, Gish R, et al. The Impact of Race/Ethnicity on the Clinical Epidemiology of Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:155–161
6. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut*. 2004; 53:599–608.
7. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis En: Feldman, et.al.; Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. 2015; 1493-1510.
8. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35:75-81
9. Grunwald D, Kothari D. Non-invasive Markers in the Assessment and Management of Autoimmune Liver Diseases. *Immuno-Gastroenterology*. 2013; 2(2): 96-103.
10. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:3374–3387.
11. Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, et al. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti- F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity*. 2008; 41:105–110.

12. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(8):2144-61.
13. Guind, M. Histology of Autoimmune Hepatitis and its Variants. *Clin Liver Dis*. 2010; 14: 577–590.
14. Liberal R, Krawitt EL. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2016; 1-14.
15. Zhonghua GZ, Bing ZZ. Serological and pathological features of drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. 2016; 24(11):810-816.
16. Czaja, A. Comparability of Probable and Definite Autoimmune Hepatitis by International Diagnostic Scoring Criteria. *Gastroenterology*. 2011; 140 (5).
17. Hennes E, Zeiya M. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis, *Hepatology*. 2008; 48 (1);
18. Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57:1996-2010.
19. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2009; 29:816-23.
20. Kapila N. et al, Autoimmune hepatitis management pathogenesis purinergic review, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2013; 1: 79–86.
21. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139:58-72.
22. Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 673-687.
23. Francque S, Vonghia L, Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis, *Hepat Med*, 2012; 4: 1–10.
24. Moura M, Liberal R, et al. Management of autoimmune hepatitis: Focus on pharmacologic treatments beyond corticosteroid, *World J Hepatol*. 2014; 6(6): 410–418.

25. Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis: focusing on treatments other than steroids. *Can J Gastroenterol*. 2012; 9:615-20.
26. Puustinen L, Boyd S. Prognostic value of clinical variables and liver histology for development of fibrosis and cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016; 19(28):1-7.
27. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, et al. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol*. 2001; 39: 339–341.
28. Verma S, Gunuwan B, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(8):1510-6.
29. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology*. 2007; 46:1138-45.
30. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology*. 2006; 43:532-8.
31. Abe K, Katsushima F, et al. Clinical Features of Cirrhosis in Japanese Patients with Type I Autoimmune Hepatitis. *Intern Med*. 2012; 51: 3323-3328.
32. Peng M, Li Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014; 7: 145-148.
33. Hoeroldt B, McFarlane E, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology*. 2011; 140(7):1980-9.
34. Landeira G, Morise S, Fassio E, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol*. 2012; 18 (11):100–106.



## 7. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

|  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
|--|---------------------|-------------------|-----|-------------|----|-----|-----|--------------|----------|-------------------|-----|-----------|---------|------------|------------|---------------|--|-----------|--------------|---|--|---|-------------------|-----|----|--------------|------------|
| Nombre:  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Edad:  | Teléfono:           |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Diagnóstico:   | Año de diagnóstico: |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Peso:  | Talla:              |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Comorbilidades:  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Tratamiento actual:  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Consumo de alcohol:  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Complicaciones ictericia, hemorragia digestiva variceal, encefalopatía, ascitis:   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| <p>1. Parámetros al</p> <table border="1"> <tr><td>ANA</td></tr> <tr><td>Inmunoglobulina G</td></tr> <tr><td>ALT</td></tr> <tr><td>Panel viral</td></tr> <tr><td>FA</td></tr> <tr><td>IgM</td></tr> <tr><td>AMA</td></tr> <tr><td>USG hepático</td></tr> <tr><td>Albumina</td></tr> <tr><td>Bilirrubina Total</td></tr> <tr><td>INR</td></tr> <tr><td>Plaquetas</td></tr> <tr><td>Glucosa</td></tr> <tr><td>Creatinina</td></tr> <tr><td>Colesterol</td></tr> <tr><td>Triglicéridos</td></tr> <tr><td>Biopsia hepática:<br/>Inflamación<br/>Fibrosis</td></tr> <tr><td>Fibrotest</td></tr> <tr><td>diagnóstico:</td></tr> </table> | ANA                 | Inmunoglobulina G | ALT | Panel viral | FA | IgM | AMA | USG hepático | Albumina | Bilirrubina Total | INR | Plaquetas | Glucosa | Creatinina | Colesterol | Triglicéridos | Biopsia hepática:<br>Inflamación<br>Fibrosis | Fibrotest | diagnóstico: | <p>2. Respuesta al tratamiento</p> <table border="1"> <tr><td>ALT a los 6 a 12 meses del diagnóstico</td></tr> </table> | ALT a los 6 a 12 meses del diagnóstico | <p>3. Al momento de la evaluación:</p> <table border="1"> <tr><td>Inmunoglobulina G</td></tr> <tr><td>ALT</td></tr> <tr><td>FA</td></tr> <tr><td>USG hepático</td></tr> <tr><td>Endoscopia</td></tr> </table> | Inmunoglobulina G | ALT | FA | USG hepático | Endoscopia |
| ANA  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Inmunoglobulina G  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| ALT  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Panel viral  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| FA   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| IgM  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| AMA  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| USG hepático   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Albumina   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Bilirrubina Total  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| INR  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Plaquetas  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Glucosa  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Creatinina   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Colesterol   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Triglicéridos  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Biopsia hepática:<br>Inflamación<br>Fibrosis   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Fibrotest  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| diagnóstico:   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| ALT a los 6 a 12 meses del diagnóstico   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Inmunoglobulina G  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| ALT  |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| FA   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| USG hepático   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |
| Endoscopia   |                     |                   |     |             |    |     |     |              |          |                   |     |           |         |            |            |               |  |           |              |   |  |   |                   |     |    |              |            |