



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
EN UNA COHORTE DE PACIENTES MEXICANOS CON HEPATITIS
AUTOINMUNE**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:
DRA. MARIANA QUINTANAR MARTÍNEZ



DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALDO TORRE DELGADILLO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Tesis Mariana Quintana

DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. ALDO TORRE DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por sus consejos, paciencia, amor y apoyo incondicional. Gracias por ser mi guía en este largo y arduo camino y por motivarme a seguir soñando. Ustedes son el motor y la razón de mi vida; me han enseñado que la montaña puede ser muy alta, pero siempre hay un camino hacia la cima.

A mi abuelito Modesto, porque fuiste un ejemplo de vida para toda la familia.

A mis amigos y profesores, por todos aprendizajes obtenidos y por haberme apoyado en los momentos buenos y malos.

I.	MARCO TEÓRICO	5
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
III.	JUSTIFICACIÓN	9
IV.	ÁREA DE ESTUDIO	10
V.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
VII.	RESULTADOS	12
VIII.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	19
IX.	ANEXOS	23
X.	BIBLIOGRAFÍA	24

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES MEXICANOS CON HEPATITIS AUTOINMUNE

I. MARCO TEÓRICO.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente el hígado, y que se caracteriza por una pérdida de los mecanismos implicados en la inmunotolerancia lo que conduce a un daño directo de los hepatocitos con la subsecuente pérdida del parénquima hepático [1, 2]. La HAI se caracteriza por una hepatitis de interfase, hipergammaglobulinemia y producción de diferentes anticuerpos. Aunque existen hallazgos típicos, éstos no son específicos de la enfermedad por lo que es necesario excluir otras patologías, y en algunas situaciones el diagnóstico resulta difícil. [1, 3]

Con frecuencia el inicio de esta enfermedad es insidioso, con variaciones tanto en la prevalencia como en las formas de presentación de acuerdo con las distintas regiones geográficas. Por otro lado también se han observado diferencias con respecto al tipo de anticuerpos presentes al momento del diagnóstico y una gran heterogeneidad en los genes HLA entre los diversos grupos étnicos. [4]

Es una patología poco frecuente, con una incidencia de 1-2 casos/100,000 habitantes y una prevalencia de 11-17 casos/100,000 habitantes. [5] Tiene una edad de presentación bimodal, con un pico entre los 10-30 años y otro entre los 40-50 años; sin embargo hasta un 20% de los pacientes tienen un inicio tardío de la enfermedad con manifestaciones después de los 60 años. [6, 7]

Tiene predominio en el sexo femenino, con una relación 4:1 en el caso de HAI tipo 1 y 10:1 en HAI tipo 2. [6] Esto probablemente en relación al efecto que ejercen las hormonas en la modulación de la respuesta inmune. [8] El 80% de todos los casos a nivel mundial corresponden a HAI tipo 1. [6]

Por otro lado Czaja et al. [9] determinaron que las mujeres tienen una mayor susceptibilidad para presentar la enfermedad por una mayor prevalencia de HLA-

DR4, pero no hubo diferencias en el curso de la enfermedad cuando se compararon los grupos de acuerdo al sexo. Por otra parte, Al-Chalabi et al. [8] concluyeron que los hombres con HAI tienen una edad de presentación más temprana (39 vs 49 años, $p=0.058$) y una mayor tasa de recaídas (71% vs 51%, $p=0.059$), aunque las mujeres tuvieron una mayor mortalidad y necesidad de trasplante hepático.

La raza es otro factor determinante en el pronóstico de la enfermedad, se ha observado que los hispanos y los de raza negra tienen una mayor prevalencia de cirrosis al momento del diagnóstico; y los segundos responden de forma menos favorable al tratamiento convencional [10, 11].

La fisiopatología de esta entidad clínica no se conoce por completo, aunque se sabe que existe una predisposición genética, y que el daño hepático directo está mediado por mecanismos de mimetismo molecular aunado a una alteración en la función de las células T reguladoras [12, 13].

El espectro clínico de la enfermedad es muy variado y fluctuante, incluye desde una forma asintomática hasta una presentación aguda y/o fulminante y otra forma crónica. El 25-34% de los pacientes se encuentran asintomáticos a pesar de la alteración en las pruebas de función hepática (PFH) [5]. Dos terceras partes, tienen un curso insidioso; otro 25% se manifiesta con un cuadro agudo, el cual puede ser una exacerbación de una HAI crónica no diagnosticada o realmente una forma aguda no crónica. Hasta una tercera parte de los enfermos tienen cirrosis al momento del diagnóstico.

El patrón de PFH característico es de predominio hepatocelular; cuando coexiste con colestasis intrahepática es necesario descartar un síndrome de sobreposición. Otra característica importante es la elevación de los niveles de inmunoglobulinas, a expensas de la IgG por lo que éste resulta un buen parámetro para monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento. Esta patología se asocia además con la presencia de autoanticuerpos característicos como son los anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA), anti-LKM, antígeno citosólico hepático (anti-Lc-1) y antígeno soluble hepático (SLA); éstos últimos son los que poseen la mayor precisión diagnóstica con un valor predictivo positivo casi del 100%, sin embargo

sólo se encuentran presentes en el 20-30% de los casos de HAI. El resto no son específicos de la enfermedad [6, 14]. La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico. Los hallazgos más característicos son un infiltrado predominante de células plasmáticas en la zona periportal, la necrosis pronunciada en la zona de la interfase, el infiltrado lobular con necrosis focal y, sobre todo, aunque poco frecuente, la aparición de “rosetas” en el área periportal, en las que varios hepatocitos rodean un canalículo biliar. Gordon et al. [15] no encontraron una correlación entre los hallazgos histológicos y los niveles de IgG, la presencia de autoanticuerpos ni la respuesta al tratamiento.

El diagnóstico definitivo se establece con los criterios establecidos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune. Un puntaje pretratamiento de 10-15 o postratamiento de 12-17 establecen un diagnóstico probable (Sensibilidad 100%, Especificidad 73%, precisión 67%). Si el puntaje pretratamiento es mayor a 15 o postratamiento mayor a 17 es posible establecer un diagnóstico definitivo (Sensibilidad 95%, Especificidad 97%, precisión 94%) [2]. Recientemente se ha propuesto un score simplificado con alta sensibilidad y especificidad (88 y 97% respectivamente) [16]. (Anexo 1 y 2)

De acuerdo con las guías el tratamiento inmunosupresor está indicado durante al menos 2 años, después de lo cual es posible suspenderlo siempre y cuando se compruebe que no existe actividad histológica [14]. El 50-86% de los pacientes con HAI que reciben tratamiento inmunosupresor experimentarán una recaída después de suspender la terapia con corticoesteroides [3]. Los efectos adversos causan la suspensión prematura del tratamiento en el 13% de los casos y alrededor de un 9% tienen mejoría incompleta a pesar de continuar el tratamiento; por lo que es necesario desarrollar terapias más específicas, duraderas y seguras.

Existe poca información acerca de la falla a tratamiento con esteroides en el contexto de una hepatitis autoinmune. En un estudio previo se observó que hasta un 7% de los casos presentan falla a tratamiento de primera línea, manifestada por incremento en las enzimas hepáticas en los siguientes 3-12 meses. En un estudio se encontró que los pacientes de este grupo son más jóvenes (33 ± 3 años vs 48 ± 1 año, $p=0.0008$), presentan niveles séricos de bilirrubina más altos al inicio de la

enfermedad (4.1 ± 0.9 mg/dl vs 2.3 ± 0.2 , $p=0.02$); una mayor proporción tuvo un inicio agudo (43% vs 14%, $p=0.01$), con una mayor frecuencia de HLA DRB1*03 (93% vs 53%, $p=0.004$) comparados con el grupo que logró la remisión. En este mismo estudio se encontró que el MELD ≥ 12 es un factor que puede ayudar a predecir falla al tratamiento (OR 63, IC 95% 3.7-1069; $p<0.0001$) con una S 97%, E 68%, VPP 19% y VPN 99%. [17]

Son escasos los estudios que han intentado evaluar si hay fluctuación en los títulos de anticuerpos después de instaurado el tratamiento inmunosupresor, y si éstos pueden ayudar en el seguimiento a largo plazo para definir respuesta a tratamiento o como factor pronóstico. Czaja et al. [18] demostró que los anticuerpos desaparecen en la mayoría de los pacientes con HAI tipo 1, sin embargo esto no es un marcador pronóstico ni tampoco predice qué pacientes continuarán en remisión una vez suspendido el tratamiento inmunosupresor. Por otra parte Couto et al. [19] establecieron que la persistencia de títulos $>1:80$ de anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y/o anticuerpos antiactina (AAA) correlacionan con actividad bioquímica e histológica por HAI. Estos anticuerpos fueron altamente específicos para predecir falla del tratamiento para producir una respuesta completa tanto en <16 años como en aquellos con inicio tardío. Por otra parte los ANA y sus títulos no se asociaron significativamente con actividad bioquímica ni histológica. Los anti-LKM se observaron en 50% de los pacientes a pesar de remisión histológica. Ninguno de los anticuerpos fue de utilidad para predecir recaídas. Pacientes con ANA positivos tuvieron menos fallas a tratamiento comparado con los que tenían ANA negativos (6.9 vs 24.3% $p=0.016$). No hubo diferencias en la respuesta entre pacientes con HAI tipo 1 con títulos altos ($>1:160$) y bajos ($<1:80$). De acuerdo con dos estudios publicados previamente, los títulos de anticuerpos parecen correlacionar con la gravedad de la hepatitis autoinmune y se pueden modificar después de iniciado el tratamiento con inmunosupresores. Sin embargo en dichos estudios no mostraron ser predictores de recaídas.

Algunos autoanticuerpos también se han asociado con un curso clínico más agresivo ó desenlaces adversos. La presencia de ANA han sido asociados con una mayor frecuencia de muerte y necesidad de trasplante hepático en sujetos con hepatitis autoinmune. Los anticuerpos anti-SLA/LP también han sido relacionados con un

curso más agresivo y desenlaces adversos después de instaurar el tratamiento [17-19]. Coutto et al. [19] realizaron un estudio longitudinal para evaluar la reactividad y los títulos de anticuerpos en pacientes con HAI tipo 1 y 2, en sujetos con ANA y anti-SLP/LP positivos tanto antes como después de iniciar tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina. También correlacionaron la presencia y los títulos de estos anticuerpos con los índices clínicos, bioquímicos e histológicos de la severidad de la enfermedad.

El principal factor de riesgo independiente para desarrollar cirrosis es la falla para mantener las transaminasas normales (ALT y AST arriba del LSN pero $<2x$ LSN) con un OR 193 (IC 95% 2.2-40, $p=0.002$) [10].

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La evolución de la hepatitis autoinmune en población mexicana es un área poco explorada. Se sabe que la mayor parte de los pacientes tendrán una respuesta favorable al manejo médico con esteroides, sin embargo alrededor del 7-12% presentarán falla al tratamiento. Por otro lado se ha observado que el 46% de los pacientes con remisión bioquímica tienen persistencia de actividad histológica, lo cual tiene implicaciones clínicas importantes ya que se ha asociado a una mayor mortalidad y necesidad de trasplante hepático. Estudios recientes también han demostrado la influencia de diferentes factores genéticos e inmunológicos en el curso de la enfermedad. No obstante, se conoce poco acerca de la evolución y factores pronósticos a largo plazo en nuestra población.

III. JUSTIFICACIÓN.

Realizar una investigación de esta naturaleza es importante ya que no existen suficientes estudios en población mexicana que analicen la evolución de la hepatitis autoinmune, ni de los factores asociados a desenlaces desfavorables (falla para lograr la remisión, desarrollo de cirrosis, falla hepática aguda, necesidad de trasplante y/o muerte). De tal manera que este estudio nos permitirá establecer si existen diferencias con respecto a lo reportado en la literatura e identificar a aquéllos

pacientes con alto riesgo de complicaciones que ameritan una vigilancia más estrecha

IV. ÁREA DE ESTUDIO.

El presente estudio se realizó con expedientes de pacientes de la consulta de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con sede en la Ciudad de México.

V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

- Conocer las características demográficas, clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas de los pacientes con HAI en el INNSZ al momento del diagnóstico; así como la respuesta al tratamiento y la remisión histológica.
- Determinar cuáles son los factores de mal pronóstico asociados a desenlaces favorables (falla para lograr la remisión, desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, falla hepática aguda, muerte y/o necesidad de trasplante hepático).

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

POBLACIÓN:

Se incluyeron a todos los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con edad ≥ 18 años con diagnóstico probable o definitivo de HAI de acuerdo con los criterios internacionales (Anexo 1 y 2) en un período comprendido entre 1990-2015 y que contaran con un expediente clínico completo al momento de la consulta.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años de edad con expediente clínico en el INCMNSZ.

- Tener diagnóstico probable o definitivo de HAI de acuerdo con los criterios establecidos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune y de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con síndrome de sobreposición (colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria).
- Pacientes con hepatopatías crónicas agregadas (hepatitis viral, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, hepatopatía tóxica inducida por fármacos).
- Expediente clínico incompleto.

Recolección de datos: La hoja de captura incluyó los siguientes datos:

- **Sexo:** distinción entre hombre y mujer.
- **Edad al diagnóstico de HAI:** años cumplidos al momento del diagnóstico de HAI.
- **Retraso en el diagnóstico (meses):** Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.
- **Coexistencia de enfermedades autoinmunes:** tipo de enfermedades extrahepáticas autoinmunes.
- **Comorbilidades:** hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad.
- **Estatus nutricional de acuerdo al IMC:** normal, sobrepeso, obesidad G1, obesidad G2 y obesidad G3.
- **Presentación al momento del diagnóstico:** Aguda, aguda recurrente, falla hepática aguda, crónica, alteración leve de PFH.
- **Presencia de cirrosis al diagnóstico de HAI o en el seguimiento.**
- **Laboratorios generales:** biometría hemática, creatinina, pruebas de función hepática, INR, globulinas.
- **Inmunológicos:** IgG, ANA, ASMA, LKM, AMA, DNAdc, C3, c4, Ro, La. Títulos y patrón de anticuerpos.

- **Biopsia hepática índice y de seguimiento:** hallazgos por patología.
- **Tratamiento:** fármacos empleados para inducir la remisión y para mantener la respuesta a largo plazo. Dosis mg/día y mg/kg/día.
- **Remisión bioquímica:** Normalización de PFH e inmunoglobulinas.
- **Remisión histológica:** Ausencia de actividad o actividad leve de HAI.
- **Porcentaje de suspensión de tratamiento.**
- **Porcentaje de recaída posterior a la suspensión de tratamiento.**
- **Enfermedad ósea (osteopenia y osteoporosis) por densitometría ósea y tratamiento empleado.**
- **Muerte y causa.**
- **Trasplante hepático.**

Análisis de datos: Las variables se describieron en términos de proporciones, medias y desviación estándar para variables con distribución normal; se utilizaron medianas y rangos (intercuartiles, mínimo y máximo) para variables con distribución no normal. En el cálculo de frecuencias, los valores perdidos fueron excluidos y los porcentajes se basaron en el número de valores no perdidos. Se realizó análisis univariado y multivariado. Se consideraron valores de p significativos aquellos <0.05. Se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 20.0, Chicago, IL, USA) como apoyo para el análisis de los datos.

VII. RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 141 pacientes, de los cuales 77.3% (109/141) fueron mujeres y 22.7% (32/141) hombres. Las características demográficas y estudios de laboratorio generales de la población se presentan en la tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 46.5 años (Rango 20-77) y la mediana del retraso en el diagnóstico fue de 8 meses (Rango 0-228).

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con HAI.

VARIABLE	PROPORCIÓN DE CASOS	PORCENTAJE DE CASOS (%)
Género		
Hombres	32/141	22.7
Mujeres	109/141	77.3
Historia familiar de autoinmunidad	22/141	15.7%
Enfermedades autoinmunes		
Una	28/141	19.9%
Dos o más	7/141	4.9%
Tabaquismo positivo	36/141	25.5%
DM		
Al diagnóstico de HAI	20/141	14.2
En el seguimiento	16/141	11.3
HAS		
Al diagnóstico de HAI	13/141	9.2
En el seguimiento	10/141	7.1
DLP		
Al diagnóstico de HAI	20/141	14.2
En el seguimiento	20/141	14.2
NAFLD		
Al diagnóstico de HAI	13/141	9.2
En el seguimiento	13/141	9.2

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, el 39% (55/139) se encontraban con un IMC normal, el 37.6% (53/139) tenían sobrepeso y el resto presentaban obesidad.

El 24.8% (35/141) tenían una o más enfermedades autoinmunes agregadas, de las cuales las más frecuentes fueron síndrome de Sjögren (8/35), enfermedad tiroidea autoinmune (8/35), artritis reumatoide (8/35) y lupus eritematoso generalizado (4/35).

Tabla 2

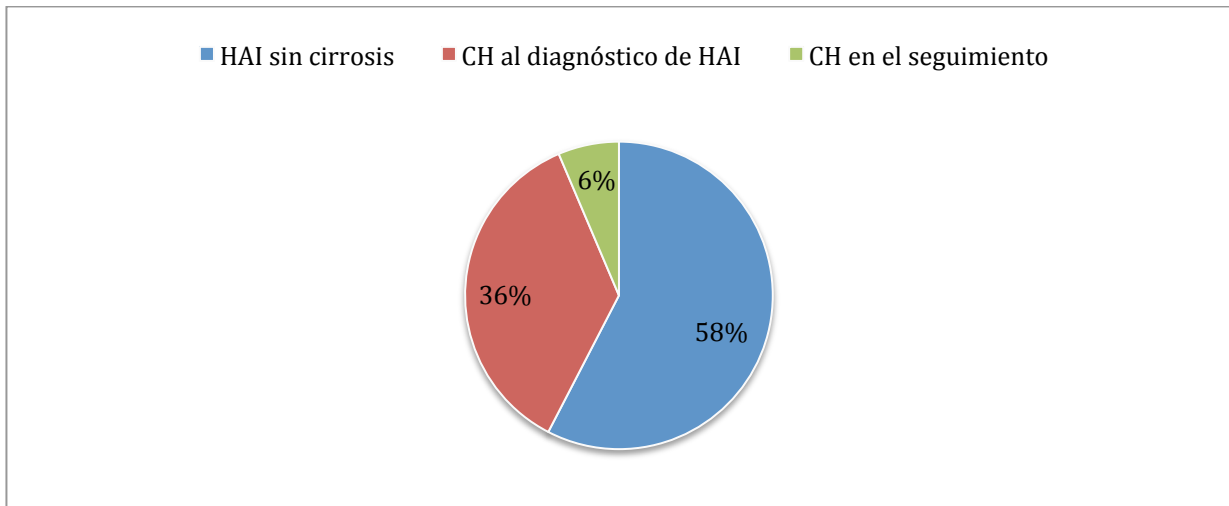
Tabla 2. Enfermedades autoinmunes coexistentes más frecuentes.

TIPO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE	PROPORCIÓN DE CASOS	PORCENTAJE DE CASOS (%)
Síndrome de Sjögren	8/35	22.8
Enfermedad tiroidea	8/35	22.8
Artritis reumatoide	8/35	22.8
Lupus eritematoso generalizado	4/35	11.4
Enfermedad celíaca	4/35	11.4
Escleroderma	2/35	5.7
Enfermedad inflamatoria intestinal	2/35	5.7
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1/35	2.8

El 44.7% (66/141) de los pacientes tuvieron una presentación aguda al diagnóstico; de éstos 27 (40.9%) cursaron con ictericia recurrente. El 29.1% (41/141) de los casos tenían cirrosis hepática al diagnóstico; el 22.7% (32/141) presentaron alteración de las pruebas de funcionamiento hepático sin criterios para hepatitis aguda y únicamente el 3.5% (5/141) se manifestaron con falla hepática aguda. La distribución de cirrosis hepática se muestra en la Figura 1.

Los laboratorios generales al diagnóstico de la hepatitis autoinmune se muestran en la tabla 3. La medición de inmunoglobulinas se realizó en 99 de 141 pacientes (70.2%).

Figura 1. Distribución de cirrosis hepática.

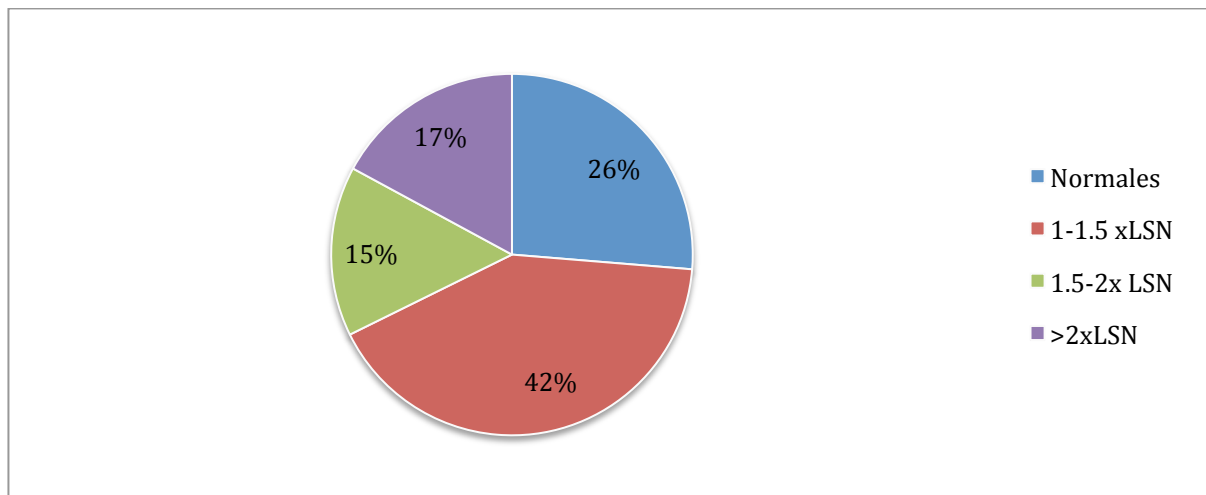


El subtipo IgG se encontró elevado en el 73.4% de los casos (73/99), mientras que el subtipo IgA se encontró incrementado en el 33.3% (33/99) y el subtipo IgM en el 13.1% (13/99). Ver figura 2

Tabla 3. Laboratorios al momento del diagnóstico de la HAI.

LABORATORIO	MEDIA (± DE)
Bilirrubina total (mg/dl)	6.8 (± 8.4)
Bilirrubina directa (mg/dl)	4 (± 5.6)
ALT (UI/L)	480.4 (± 544)
AST (UI/L)	517.8 (± 544.1)
FA (UI/L)	181 (± 104.7)
Albúmina (g/dl)	3.1 (± 0.78)
Globulinas (g/dl)	8.3 (± 41.6)
INR	1.34 (± 0.54)
IgA (UI/ml)	481.1 (± 350.7)
IgM (UI/ml)	228.9 (± 136.8)
IgG (UI/ml)	2546.1 (± 1198)

Figura 2. Niveles de IgG al diagnóstico de HAI



La biopsia hepática índice se realizó únicamente en 101 pacientes (71.6%), de los cuales el 42.5% (43/101) se encontraron con un grado bajo de fibrosis (F0-F2).

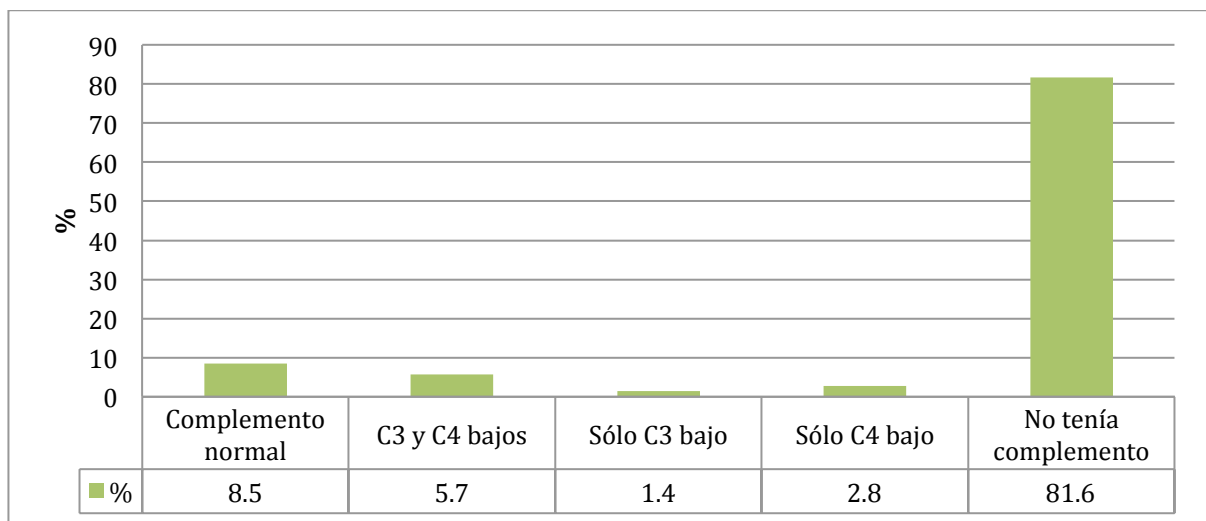
El 92% de los casos corresponden a HAI tipo 1. Con respecto a los inmunológicos los anticuerpos más frecuentemente encontrados fueron los anticuerpos antinucleares (ANA), los cuales se encontraron positivos en el 92.2% (130/141) de los pacientes, de éstos el 68.5% presentaron más de un patrón (Tabla 4). Otros anticuerpos que se encontraron positivos en este grupo de pacientes fueron los anti-DNA de doble cadena en 10 pacientes (7.1%), los anti-SSa en 11 casos (7.8%) y los anti-SSb en 6 pacientes (4.3%). Por otro lado se encontró complemento bajo en 14 pacientes de los 141 (Figura 3).

Tabla 4. Distribución de anticuerpos al diagnóstico de HAI.

TIPO DE ANTICUERPOS	PROPORCIÓN DE CASOS	PORCENTAJE DE CASOS (%)
Anticuerpos antinucleares (+)	130/136	95.5
Un solo patrón	42/130	32.3
Dos patrones	50/130	38.5
Tres o más patrones	38/130	29.2

Anticuerpos antimúsculo liso (+)	41/132	31
Anticuerpos anti-LKM (+)	11/77	14.3
Anticuerpos antimitocondriales (+)	11/126	8.7

Figura 2. Complemento al diagnóstico de HAI.



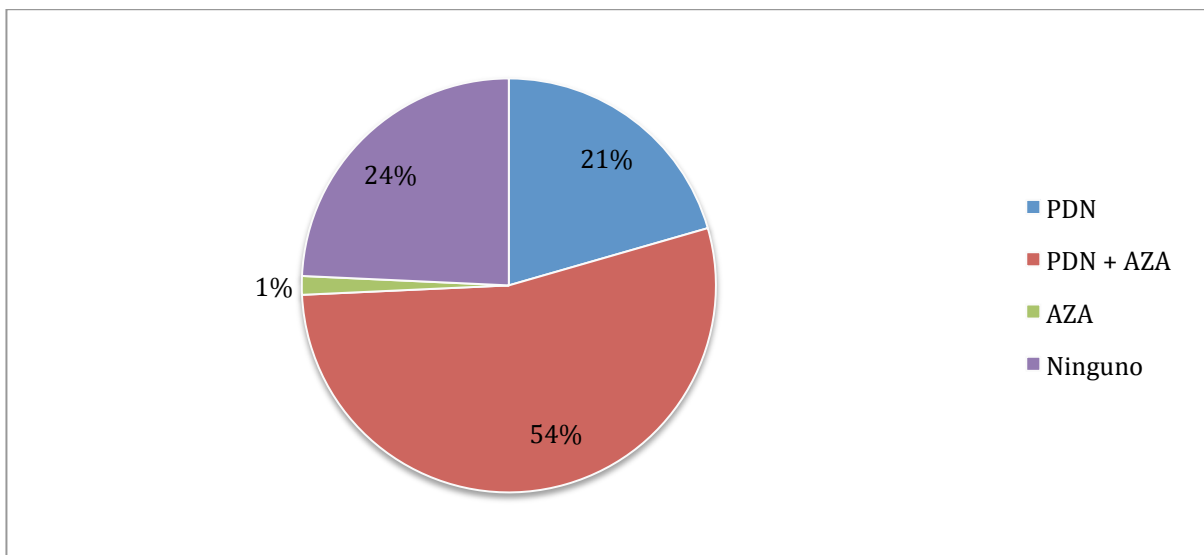
El 75.2% (106/141) de los casos recibieron tratamiento de inducción con inmunosupresores, y sólo 2 pacientes tuvieron falla al mismo. La mediana entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fue de 4.5 meses (Rango 0-276). El esquema mayormente utilizado fue la combinación de prednisona con azatioprina en 73 de 141 pacientes (Figura 4), lográndose la remisión bioquímica en el 63% de los casos. El 33% presentó al menos una exacerbación en su seguimiento, principalmente en relación a la reducción del esteroide y/o la azatioprina. La dosis de los fármacos empleados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis de inmunosupresores utilizados en la inducción a la remisión.

FÁRMACO	DOSIS EN MG/DÍA (MEDIA ± DE)	DOSIS EN MG/KG/DÍA (MEDIA ± DE)
Prednisona	29.8 (± 23.7)	0.45 (± 0.40)
Azatioprina	49.7 (± 43.4)	0.67 (± 0.64)

En el 52% de la cohorte (51/144) se realizó una biopsia de seguimiento, obteniéndose remisión histológica en el 43% (22/51) de este grupo. La mediana de tiempo entre el inicio de tratamiento y la biopsia de seguimiento fue de 38 meses (Rango 24-85). Se suspendió el tratamiento en 44 pacientes, en 34 de ellos fue por indicación médica y en el resto fue por iniciativa del paciente. Después de la suspensión del tratamiento el 38.6% de los pacientes presentaron recaída. La mediana de tiempo entre la suspensión de los inmunosupresores y la recaída fue de 5 meses (Rango 1-84).

Figura 4. Tratamientos de inducción utilizados.



En la cohorte de pacientes se realizó densitometría ósea en 55, de los cuales 19 tenían osteoporosis y 27 osteopenia. De éstos 24 se encontraban en tratamiento con calcio y vitamina D; mientras que 10 recibieron bifosfonatos.

En el seguimiento se documentaron 4 casos de trasplante hepático ortotópico, en ninguno hubo recurrencia de la enfermedad. Ocurrieron 22 muertes, 6 de ellas en relación a causas no hepáticas (infecciones, cardíacas).

En el análisis uni y multivariado, la remisión bioquímica se asoció a la presencia de anticuerpos anti-LKM positivos al diagnóstico ($p = 0.037$). La remisión histológica no se encontró asociada a otras variables. La HAI sin cirrosis es un factor protector para la variable muerte, cuando se comparó con pacientes que desarrollaron cirrosis

hepática (RM 0.15, IC 95% 0.05-0.44, p 0.001) y se asoció a una mayor frecuencia de remisión bioquímica con respecto a aquéllos pacientes con HAI y cirrosis (RM 7.94, IC 95% 1.68-37.49, p 0.009).

VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Hasta ahora esta constituye la serie más grande de hepatitis autoinmune en un estudio retrospectivo de un solo centro en población mexicana.

Al igual que otras enfermedades autoinmunes, la hepatitis autoinmune se presenta más frecuentemente en las mujeres; esto probablemente en relación al sistema hipotálamo-hipófisis-gonadal el cual se sabe modula la respuesta inmune [8]. En nuestra serie el 77.3% de los casos fueron del sexo femenino lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos, donde las mujeres constituyen el 70-80% de la población afectada por esta enfermedad [8, 9, 20]. La mediana de edad al diagnóstico fue de 46.5 años (Rango 20-77), lo cual es muy similar a lo descrito anteriormente en adultos, donde alrededor del 90% de los casos ocurren entre la cuarta y sexta décadas de la vida [21].

Poco estudios han evaluado el curso de la enfermedad en el sexo masculino, con resultados contradictorios. Heneghan et al. [22] encontraron que los hombres presentan la enfermedad a una edad más temprana (40 vs 50 años, $p=0.043$) y tienen una mayor supervivencia a 5 años con respecto a las mujeres ($p=0.041$); sin embargo, no observaron diferencias en cuanto a la severidad ni recaídas de la enfermedad. Por otra parte Czaja et al [23] demostraron que los hombres y adultos mayores de 60 años tienen una mayor incidencia de cirrosis, esto probablemente en relación a un fenotipo más agresivo de la enfermedad o a un curso más indolente de la misma lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico. En nuestro estudio no encontramos diferencias con respecto al género, por lo que posiblemente existan otros factores implicados como la presencia de polimorfismos de genes susceptibles asociados a la raza o etnia.

En cuanto a la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes nosotros encontramos una prevalencia del 24.8%, esto difiere de lo reportado en otros

estudios donde se han encontrado prevalencias mayores (29.9-61.8%). Las enfermedades autoinmunes extrahepáticas más frecuentemente reportadas son el síndrome de Sjögren (1.4-34.5%) y la enfermedad tiroidea autoinmune (10-23%); esto es similar a nuestros hallazgos. Wong et al. [24] demostraron que este grupo de pacientes tienen una mayor proporción de anticuerpos anti-músculo liso negativos y una mayor frecuencia de fibrosis leve al diagnóstico. Por otro lado, la presencia de enfermedades autoinmunes concomitantes no parece afectar la progresión, el pronóstico ni la supervivencia en el grupo de pacientes con HAI [24]. Con el advenimiento de técnicas moleculares se han podido identificado algunos polimorfismos asociados [25]. Es así que la asociación entre distintas enfermedades de etiología autoinmune parece ser resultado de una interacción entre genes susceptibles, factores ambientales y el sistema inmune. En este estudio el tener más de una enfermedad autoinmune tampoco tuvo un impacto negativo en el curso de la enfermedad.

Al igual que en otras series la principal forma de presentación al momento del diagnóstico fue la aguda en un 44.7%, seguida de la forma crónica (29.1%). Como era esperado el tipo más frecuente de HAI fue el 1. Con respecto a los inmunológicos, los anticuerpos antinucleares fueron los que presentaron una mayor prevalencia. Couto et al. [19] establecieron que la persistencia de títulos >1:80 de anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y/o anticuerpos antiactina (AAA) correlacionan con actividad bioquímica e histológica por HAI. En este estudio no fue posible correlacionar los diferentes anticuerpos con la persistencia de actividad histológica ya que éstos últimos no son estudios que se soliciten de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes con HAI.

Montano-Loza et al. [26] encontraron que los anticuerpos anti-Ro52 junto con el anticuerpo anti-SLA son factores independientes que se asocian con el desarrollo de cirrosis y con la necesidad de trasplante hepático en pacientes con HAI tipo 1 (HR 2.98, IC 95% 1.07-8.43; p=0.04). Los anticuerpos anti-SLA también se han relacionado con una mayor mortalidad y mayor tasa de recaídas [27]. En esta serie los anticuerpos anti-Ro positivos no fueron marcadores de mal pronóstico; sin embargo es importante destacar que una limitante para identificar diferencias podría

ser el tamaño de la muestra, ya que estos anticuerpo únicamente se solicitaron en 26 pacientes del total de la cohorte.

Existe poca información acerca de la falla a tratamiento con esteroides en el contexto de una hepatitis autoinmune. En estudios previo [17, 28] se ha observado que hasta un 9-12.8% de los casos presentan falla a tratamiento de primera línea, lo que difiere de lo reportado en este estudio donde la prevalencia de no respuesta a tratamiento fue del 1.8%. A pesar de haber observado una proporción baja de remisión histológica, la mayor parte de la cohorte presentó una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor. Esto puede estar relacionado con la presencia de alelos de susceptibilidad asociados como el HLA-DR4, el cual es el principal alelo identificado en población mestiza mexicana [4]. Czja et al [29] demostraron que la presencia de este alelo se asocia con una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y remisión.

Gordon et al, no encontraron una correlación entre los hallazgos histológicos y los niveles de IgG, la presencia de autoanticuerpos ni la respuesta al tratamiento. En este estudio tampoco se encontró correlación alguna entre dichas variables.

En nuestra serie la remisión histológica fue del 53%, lo que concuerda con los resultados obtenidos en un análisis anterior [30] donde la remisión se logró en el 54% de los pacientes. Estos resultados contrastan con los publicados en otros estudios [14] donde la remisión histológica es más alta, alrededor del 75%. Lo anterior tiene implicaciones clínicas relevante. En el estudio realizado por Dhaliwal et al. [30] el cual incluyó 120 pacientes con HAI, se demostró que el 46% de los pacientes tuvieron actividad histológica persistente a pesar de lograr la remisión bioquímica; y ésta fue un factor de riesgo independiente que se asoció a la necesidad de trasplante y a muerte por cualquier causa.

Una de las fortalezas del estudio es el tamaño de la muestra, ya que es la serie más grande en población mexicana.

La principal limitación de este estudio radica en su carácter retrospectivo, lo que puede generar diferentes sesgos al momento de recabar los datos. Sin embargo

tratamos de eliminar estos sesgos al incluir únicamente los pacientes que fueran diagnosticados en el Instituto, de tal manera que pudiéramos contar con la mayor información posible para evaluar la respuesta clínica, bioquímica e histológica.

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que los pacientes con HAI en nuestra población mostraron una respuesta bioquímica favorable al tratamiento inmunosupresor, sin embargo la remisión histológica fue baja. La presencia de anticuerpos anti-LKM positivos se asoció a remisión bioquímica, por lo que podrían ser considerados como un factor de buen pronóstico. Mientras que la presencia de cirrosis disminuye la respuesta a tratamiento inmunosupresor y es un factor de mal pronóstico ya que se asoció a mayor mortalidad.

IX. ANEXOS.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de HAI.

Table 3. Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group

Sex	Female	+2	HLA	DR3 or DR4	+1				
AP:AST (or ALT) ratio	>3	2	Immune Disease	Thyroiditis, colitis, others	+2				
γ globulin or IgG level above normal	<1.5	+2	Other markers	Anti SLA, anti actin, anti LC1, pANCA	+2				
	>2.0	+3							
	1.5 2.0	+2							
	1.0 1.5	+1							
ANA, SMA, or anti LKM1 titers	<1.0	0	Histological features	Interface hepatitis	+3				
	>1:80	+3							
	1:80	+2							
	1:40	+1							
AMA	<1:40	0	None of above	5	3				
	Positive	4							
	Viral markers	Positive				3	Biliary changes	3	3
		Negative				+3			
Drugs	Yes	4	Other features	3	3				
	No	+1							
Alcohol	<25 g/day	+2	Treatment response	Complete	+2				
	>60 g/day	2							
			Relapse		+3				
			Pretreatment aggregate score:						
			Definite diagnosis >15						
			Probable diagnosis 10 15						
			Posttreatment aggregate score:						
			Definite diagnosis >17						
			Probable diagnosis 12 17						

Anexo 2. Puntaje simplificado para el diagnóstico de HAI.

Table 2. Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	≥1:40	1
ANA or SMA	≥1:80	
or LKM	≥1:40	2*
or SLA	Positive	
IgG	>Upper normal limit	1
	>1.10 times upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

≥6: probable AIH
 ≥7: definite AIH

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Manns, M.P. and A. Vogel, *Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy*. Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S132-44.
2. Manns, M.P., et al., *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2193-213.
3. Czaja, A.J. and M.P. Manns, *Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 58-72 e4.
4. Boberg, K.M., *Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis*. Clin Liver Dis, 2002. **6**(3): p. 635-47.
5. Makol, A., K.D. Watt, and V.R. Chowdhary, *Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment*. Hepat Res Treat, 2011. **2011**: p. 390916.
6. Heneghan, M.A., et al., *Autoimmune hepatitis*. Lancet, 2013. **382**(9902): p. 1433-44.
7. Francque, S., et al., *Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis*. Hepat Med, 2012. **4**: p. 1-10.
8. Al-Chalabi, T., et al., *Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2008. **48**(1): p. 140-7.
9. Czaja, A.J. and P.T. Donaldson, *Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(8): p. 2051-7.
10. Verma, S., M. Torbenson, and P.J. Thuluvath, *The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1828-35.
11. Zahiruddin, A., et al., *Clinical characteristics and response to therapy of autoimmune hepatitis in an urban Latino population*. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2016. **9**(3): p. 225-30.
12. Liberal, R., et al., *Pathogenesis of autoimmune hepatitis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(6): p. 653-64.
13. Lapierre, P., K. Beland, and F. Alvarez, *Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis*. Transl Res, 2007. **149**(3): p. 107-13.
14. European Association for the Study of the Liver, *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2015. **63**(4): p. 971-1004.
15. Gordon, F.D. and M. Simpson, *Use of immunomodulatory agents is difficult in treating autoimmune hepatitis patients*. J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(9): p. 729-30.
16. Hennes, E.M., et al., *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 169-76.
17. Montano-Loza, A.J., H.A. Carpenter, and A.J. Czaja, *Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease*. Hepatology, 2007. **46**(4): p. 1138-45.
18. Czaja, A.J., *Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 1999. **30**(3): p. 394-401.
19. Couto, C.A., et al., *Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2014. **59**(2): p. 592-600.

20. Fallatah, H.I. and H.O. Akbar, *Autoimmune hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: immunological aspects and clinical overview*. *Autoimmune Dis*, 2012. **2012**: p. 312817.
21. Peng, M., et al., *Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis*. *Exp Ther Med*, 2014. **7**(1): p. 145-148.
22. Heneghan, M.A.K., Y. McDougall, N. I. Portmann, I. McFarlane, I. G. Harrison, P. M., *Characteristics and outcome of a large male cohort with autoimmune hepatitis; Male sex as a favorable prognostic indicator: Treatment response and outcome*. *Gastroenterology*, 2000. **118**(4): p. A1009.
23. Czaja, A.J. and H.A. Carpenter, *Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly*. *Hepatology*, 2006. **43**(3): p. 532-8.
24. Wong, G.W., et al., *Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes*. *Liver Int*, 2017. **37**(3): p. 449-457.
25. Guo, L., et al., *Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists*. *Gastroenterol Res Pract*, 2017. **2017**: p. 2376231.
26. Montano-Loza, A.J., et al., *Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis*. *Liver Int*, 2012. **32**(1): p. 85-92.
27. Chen, Z.X., et al., *Prognostic Implications of Antibodies to Soluble Liver Antigen in Autoimmune Hepatitis: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(23): p. e953.
28. Manns, M.P., A.W. Lohse, and D. Vergani, *Autoimmune hepatitis--Update 2015*. *J Hepatol*, 2015. **62**(1 Suppl): p. S100-11.
29. Czaja, A.J., et al., *Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis*. *Gastroenterology*, 1993. **105**(5): p. 1502-7.
30. Dhaliwal, H.K., et al., *Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(7): p. 993-9.