



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS  
AUTOINMUNE DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE ENERO DEL 2005 A DICIEMBRE DEL 2015”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. DIANA GUADALUPE PUENTE SIFUENTES**

TUTOR:

**DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN**

CO TUTOR:

**DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE**

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CD.MX.

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



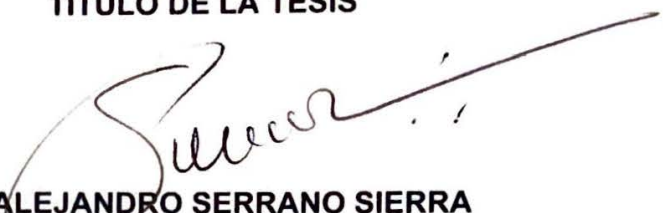
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE  
DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO  
DEL 2005 A DICIEMBRE DEL 2015”  
TÍTULO DE LA TESIS**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



**DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN**  
TUTOR DE TESIS



**DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE**  
CO TUTOR DE TESIS



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
ASESOR METODOLÓGICO



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

<b>I.</b>	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES .....	4
<b>II.</b>	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
<b>III.</b>	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
<b>IV.</b>	JUSTIFICACIÓN .....	25
<b>V.</b>	OBJETIVOS.....	26
<b>VI.</b>	MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
<b>VII.</b>	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	39
<b>VIII.</b>	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
<b>IX.</b>	RESULTADOS .....	40
<b>X.</b>	DISCUSIÓN .....	45
<b>XI.</b>	CONCLUSIONES .....	49
<b>XII.</b>	BIBLIOGRAFÍA .....	50
<b>XIII.</b>	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	54

## I. MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

#### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune fue descrita por primera vez en 1952 por Jan Waldenström como una hepatitis crónica en mujeres jóvenes que cursaban con hipergammaglobulinemia en ausencia de cirrosis y que además respondían bien a la terapia adrenocorticotrópica.

Estas pacientes cursaban además con características clínicas específicas como rash acneiforme, telangiectasias, amenorrea y presentaban aumento en inmunoglobulinas séricas. En poco tiempo el síndrome fue descrito y caracterizado en Estados Unidos de América como lo conocemos actualmente. <sup>(1)</sup>

En 1956 se encontró la asociación entre hepatitis con anticuerpos antinucleares (ANA) y se le nombró a esta entidad hepatitis lúpica, pero posteriormente se encontró que el lupus eritematoso sistémico era distinto que la hepatitis autoinmune y que a su vez las dos entidades podían presentarse al mismo tiempo.

Entre 1960 y 1980 se realizaron estudios prospectivos que demostraron los beneficios de la administración de corticoesteroides solos o en combinación con azatioprina para severos casos de hepatitis autoinmune y fue así que esta entidad fue la primera enfermedad hepática en la que el tratamiento médico mejoró la supervivencia. <sup>(2)</sup>

## **DEFINICIÓN**

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio progresivo, sin etiología determinada, que se caracteriza por presentar alteraciones clínicas, bioquímicas e histológicas como lo son: hepatitis de interfase, auto anticuerpos séricos y alteración en pruebas de función hepática.

Se considera que esta patología tiene una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor sin embargo, de no ser tratada, puede conducir a cirrosis e insuficiencia hepática condicionando finalmente la muerte. <sup>(3)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia exacta así como la prevalencia son desconocidas en la población mexicana pediátrica. <sup>(3)</sup>

En Europa, la hepatitis autoinmune representa el 2.6% de los motivos de trasplante hepático mientras que en Estados Unidos de Norteamérica representa el 5.9% de los trasplantes de hígado y se menciona que afecta entre 100,000 a 200,000 habitantes por año.

Se estima que en la población caucásica la prevalencia puede ser hasta de 16.9 por cada 100,000 habitantes por año y la incidencia de 1.9 casos por cada 100,000 habitantes. <sup>(4)</sup>

Los estudios epidemiológicos en México de esta enfermedad son limitados lo cual dificulta poder conocer la magnitud del problema y aún mas en pacientes pediátricos ya que tenemos menos información sobre incidencia y prevalencia. <sup>(3)</sup>

En un estudio realizado en el Hospital Médica Sur en la Ciudad de México donde analizaron 785 biopsias hepáticas retrospectivamente de pacientes de todas edades con enfermedad hepática crónica encontraron que sesenta y siete pacientes mostraron características compatibles con hepatitis autoinmune, 56 mujeres (83.6%) y 11 hombres (16.4%). Los resultados mostraron que la prevalencia de hepatitis autoinmune durante este periodo fue de 8.5%. La comorbilidad frecuentemente asociada fueron otras enfermedades autoinmunes en un 20.89% y finalmente la principal causa de cirrosis en el grupo de mujeres fue hepatitis autoinmune en un 100% y en el grupo de hombres fue colangitis biliar primaria (42%). Finalmente mencionan que se requieren mas estudios para corroborar este aumento en la incidencia de la enfermedad. <sup>(5)</sup>

El curso clínico de la hepatitis autoinmune no es siempre benigno, por esto la importancia de establecer el diagnóstico de forma oportuna y brindar así un manejo adecuado específico. Se considera que los pacientes sin tratamiento, independientemente de la edad del diagnóstico, están en riesgo de fallecimiento por insuficiencia hepática a los 6 meses hasta en un 40% de los casos y finalmente aquellos que sobreviven llegan a desarrollar cirrosis hepática en mas del 40%. La mayor parte de la información en estudios es acerca de la hepatitis autoinmune tipo 1, lo cual representa el 80% de los casos en la población en general y de estos, un 75% de los afectados son mujeres. <sup>(6)</sup>

La hepatitis autoinmune tipo 2 es mas frecuentemente encontrada en población joven (niños y adultos jóvenes) además de que es mas común su presentación como falla hepática fulminante. <sup>(6)</sup>

## ETIOPATOGENIA

No esta determinada la causa de la enfermedad y se considera de etiología multifactorial por estar involucrados tanto factores genéticos como ambientales.

La hepatitis autoinmune es considerada como una enfermedad compleja en la cual algunos desencadenantes que pueden ser de tipo infecciosos o químicos pueden inducir a la perdida de tolerancia en cuanto a los mecanismos inmunológicos en un paciente genéticamente susceptible. <sup>(7)</sup>

La asociación genética mas fuerte esta con genes que involucran antígeno leucocitario humano clase II y que se encuentran en una región localizada en el brazo corto del cromosoma 6 que involucran la presentación de antígenos a la células T e inician la respuesta inmune adaptativa. Especialmente hay asociación con HLA-DRB1, HLA-DR3 Y DR4 las cuales son consideradas dentro de la escala designada por el Grupo internacional de hepatitis autoinmune.

Continúan realizándose estudios para determinar la predisposición genética de individuos a esta enfermedad sin embargo ya hay información donde mencionan la susceptibilidad genética en población europea y del norte de América relacionada con DRB1\*0301 y DRB\*0401 para específicamente hepatitis autoinmune tipo 1.

En otras regiones han determinado que DRB1\*0404 ha conferido susceptibilidad sobre todo en pacientes japoneses, mexicanos y argentinos.

Y con respecto a la hepatitis autoinmune tipo 2 se ha relacionado mayormente con DRB1\*0701 y DRB1\*0301. <sup>(8)</sup>



Se ha encontrado que agentes infecciosos pueden tener también una participación en el desarrollo de la enfermedad. Una hipótesis menciona que el daño autoinmune puede ser un tipo de mimetismo molecular por una respuesta inmune directa a ciertos patógenos como el virus de herpes simple, citomegalovirus o incluso al virus de hepatitis A el cual se ha asociado con el antígeno leucocitario humano HLA.DRB1\*1301. De esta manera se ha encontrado que las infecciones virales pueden actuar como disparadores no específicos desarrollando una respuesta con proliferación de células T que resulta no específica. <sup>(8)</sup>

Otro ámbito importante es la exposición a fármacos que puede desarrollar este tipo de hepatitis. La producción de metabolitos con metabolismo hepático de algunos fármacos pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico como neo-antígenos. De esta forma se ha documentado la enfermedad en individuos expuestos a nitrofurantoína y minociclina, incluso sin tener que ser un tratamiento prolongado para desarrollar la enfermedad. Otros fármacos que se consideran pueden precipitar la enfermedad son atorvastatina, halotano, dihidralazina, infliximab aunque hasta en 90% los mas frecuentes son minociclina y nitrofurantoína. Recientemente algunos agentes anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) han sido también descritos en esta patología. <sup>(9)</sup>

Los autoantígenos asociados con la hepatitis autoinmune son varios.

La HAI tipo 2 es el “modelo” de la enfermedad desde que se encontró que los autoantígenos involucrados de CYP2D6 es el blanco de los autoanticuerpos anti-LKM1.

Existen varios mecanismos para el daño a nivel hepático en la enfermedad pero se considera que esta dado fundamentalmente por la activación de los linfocitos CD4+ que son los predominantes en el tejido hepático. A pesar de esto también se encuentran linfocitos CD8+, NK, monocitos y linfocitos B involucrados en el daño celular.

La relación exacta entre la alteración genética y el proceso autoinmune desarrollado no esta del todo definida y es por esto que se considera a la presencia de virus, fármacos o drogas, e incluso hierbas e inmunizaciones como agentes que finalmente son disparadores de la enfermedad lo cual aún continúa en investigación. <sup>(10)</sup>

## **CLASIFICACION**

La clasificación actual de hepatitis autoinmune es de acuerdo a la presencia de anticuerpos y se divide en dos tipos: tipo 1 y tipo 2.

Ambos pueden ser diagnosticados en la infancia, son más comunes en mujeres y además pueden estar asociados a enfermedades extra hepáticas como son artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis o diabetes mellitus tipo 1. <sup>(11)</sup>

La hepatitis autoinmune tipo 1 es la clásicamente nombrada hepatitis autoinmune y se caracteriza por presentar anticuerpos anti núcleo (ANA) y/o ASMA circulantes en sangre. Se considera que los títulos de ASMA en 1:320 o mas generalmente reflejan la presencia de Anticuerpos anti actina (AAA). Anticuerpos para antígeno soluble hepático se presentan en aproximadamente 10-30%.

Por otro lado, la hepatitis autoinmune tipo 2 es definida por la presencia de anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón (Anti LKM-1) además de otros

anticuerpos presentes como son contra antígeno de citosol de hígado (ALC-1) o SLA. Resulta importante también considerar que existen unos síndromes como son los llamados: síndromes de sobreposición y que consisten en la presencia de hepatitis autoinmune con otras formas de enfermedad hepática crónica como son particularmente cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante. <sup>(12)</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La hepatitis autoinmune ocurre en todas las edades y razas. Usualmente tiene curso crónico como episodios de hepatitis aguda hasta en 25% de los casos pero también puede manifestarse como hepatitis fulminante desde el inicio de la enfermedad.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se sospecha cuando predominan los síntomas generales inespecíficos como fatiga y artralgias sumado a ictericia que orienta a patología hepática sin embargo posterior a la realización de estudios complementarios y no encontrar etiología para la enfermedad se piensa en esta posibilidad diagnóstica. El problema es cuando los niños están asintomáticos, que puede ser de un 25% a 34%. <sup>13</sup>

Existen tres patrones clínicos de la hepatitis autoinmune en los niños: en un 25% a 40% de ellos el cuadro clínico es indistinguible de una hepatitis viral aguda (predominando síntomas como náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, ictericia, coluria y acolia). Otros niños, particularmente aquellos que son anti-LKM1 positivos, desarrollan falla hepática fulminante en 2 a 8 semanas del inicio de los síntomas. (HAI comparación adultos niños). Y finalmente aquellos en los que existen otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas como son

tiroiditis, artritis, síndrome de sjögren, vitiligo, diabetes mellitus tipo 1, glomerulonefritis o colitis ulcerativa. <sup>(14)</sup>

La expresión clínica de la enfermedad también se ha dividido en varios espectros, igualmente se distingue que puede ser completamente asintomático o con un inicio insidioso y sin síntomas específicos.

Se nombra a la hepatitis autoinmune aguda o aguda grave como aquella en la cual los síntomas son recientes de menos de 30 días, existe ictericia y síntomas clínicos claros de alteración hepática así como elevación de marcadores bioquímicos específicos (niveles de bilirrubina mayor de 5mg/dL y/o elevación de ALT mas de 10 x uln además de INR por arriba de 1.5. Se considera que de un 25% hasta 75% de los pacientes tienen esta presentación clínica.

Siempre deberán recordarse aquellas causas de afectación hepática consideradas como comunes antes de considerar este diagnóstico. (infecciones virales, fármacos, alcohol).

Cuando los pacientes presentan este espectro de enfermedad, usualmente no hay elevación de inmunoglobulina G ni auto anticuerpos de forma rápida. De realizarse una biopsia hepática, en ese momento, los cambios pueden ser atípicos y por lo tanto la clasificación realizada para esta enfermedad por la IAIGH no podría ser utilizada.

En ocasiones, al realizar las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis autoinmune aguda se muestran cambios crónicos lo cual sugiere una presentación subclínica antes de el establecimiento de la enfermedad. Se sabe que en pacientes jóvenes, específicamente aquellos menores de 30 años de edad, la patología se presenta de forma mas agresiva desde el inicio. <sup>(14)</sup>

Más del 50% de los pacientes con hepatitis autoinmune presentan clínicamente ictericia y hasta un 25% tienen datos de cirrosis hepática al diagnóstico.

El pronóstico se ensombrece si el paciente se encuentra ya con cirrosis al momento de iniciarse el tratamiento ya que contribuye a más complicaciones asociadas a los fármacos ya que raramente se pueden disminuir las dosis una vez iniciado el manejo. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar tempranamente datos de descompensación como es hipertensión porta, gastropatía y varices esofágicas. <sup>(12)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

La hepatitis autoinmune debe ser considerada como un diagnóstico diferencial en aquellos pacientes que cuentan con elevación de enzimas hepáticas y daño al parénquima hepático sin alguna causa identificada independientemente de la edad de presentación.

De esta forma el diagnóstico se basa en la historia clínica, los parámetros de laboratorio y los hallazgos histológicos en una biopsia hepática.

Se debe tener en cuenta que para sospechar en esta enfermedad deben estar ausentes otras causas de lesión hepática como son hepatitis virales, hepatitis inducida por fármacos u otras patologías autoinmunes que fueran las causantes de la alteración en el hígado. <sup>(15)</sup>

Partiendo de esto, primero se debe contar con sintomatología sugestiva de afectación hepática como es ictericia, dolor abdominal, coluria y acolia además de síntomas generales como astenia, adinamia, anorexia y vómito.

La presentación clínica insidiosa es lo que dificulta la sospecha diagnóstica pudiendo pasar meses o años antes de establecer la patología. La asociación con enfermedades autoinmunes puede estar presente desde un 15 hasta un 34% y se considera al hipotiroidismo como lo mas frecuente.

A nivel bioquímico encontraremos elevación de enzimas hepáticas como alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) que indican proceso inflamatorio hepático. La elevación de gammaglobulinas, en particular el incremento en IgG inespecífica y valores normales de IgM e IgA es sugestivo de hepatitis autoinmune cuando se asocia en el contexto del paciente.

Es importante la medición de estos valores, tanto de transaminasas como de Inmunoglobulina G por que posteriormente la disminución de las mismas son consideradas para hablar de remisión de la enfermedad.

Los anticuerpos circulantes en sangre son la clave para el diagnóstico de hepatitis autoinmune y se dividen en dos tipos los cuales raramente están aumentados de forma simultánea y son detectados mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta. Para considerar positivos a los anticuerpos estos deberán encontrarse en una dilución 1:40 en adultos, sin embargo en niños se consideran positivos arriba de 1:20 de dilución para ANA y SMA y por arriba de 1:10 para anti-LKM1. Esto se debe a que raramente hay niveles circulantes en pacientes pediátricos sanos lo que condiciona que los valores de corte sean menores para considerarse positivos. <sup>(16)</sup>

Otros anticuerpos de importancia aunque menos detectados en los pacientes son pANCA y ASGPR. pANCA es detectado en HAI-1 mientras que ASGPR no es

específico de hepatitis autoinmune por lo que es detectado tanto en hepatitis virales como en hepatitis inducidas por fármacos.

Es así que los autoanticuerpos forman un papel muy importante para el diagnóstico de la enfermedad.

Específicamente los anticuerpos antinucleares (ANA) son considerados los anticuerpos con actividad específica para antígenos del núcleo celular. Diferentes ANA tienen actividad específica para cada componente del núcleo de las células. Clásicamente se encuentran positivos en la HAI tipo 1. <sup>(17)</sup>

Los anticuerpos anti musculo liso (SMA) tienen especificidad por los componentes del citoesqueleto como es la actina y frecuentemente estarán también positivos en la HAI tipo 1. Los anticuerpos anti LKM1, LKM2 y LKM3 están generalmente presentes en la HAI tipo 2.

Se debe considerar que existen casos de hepatitis autoinmune donde no hay detección de los autoanticuerpos clásicamente ya descritos por lo que se ha recurrido a otros como son anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos atípicos (pANCA) los cuales tienen como objetivo la lamina nuclear de proteínas y pueden encontrarse positivos. Algunos casos de hepatitis autoinmune que cumple las características histológicas pero no demuestra características específicas en autoanticuerpos séricos finalmente es clasificada como hepatitis criptogénica crónica. <sup>(16)</sup>

Posteriormente, ante la sospecha de la enfermedad, se deberá realizar una biopsia hepática para dictaminar el diagnóstico y determinar incluso la extensión de las alteraciones.

No existen datos que se consideren patognomónicos de hepatitis autoinmune sin embargo lo más típico es encontrar hepatitis de interfase en la cual apreciamos infiltrados inflamatorios localizados en la membrana limitante del espacio portal y que se extiende cercano al resto del parénquima hepático. 10 Estas alteraciones se presentan en 84%- 98% de las biopsias hepáticas de los pacientes en donde se aprecian linfocitos y células plasmáticas ocasionalmente con infiltrado eosinofílico en el espacio portal y periportal. En los casos mas severos se aprecia colapso de los ácinos hepáticos y necrosis. <sup>(16)</sup>

En el año de 1992 se realizaron los primeros criterios diagnósticos por la Asociación Internacional para el estudio del hígado (IASL), sin embargo estos eran basado en opiniones de expertos sin considerarse estudios sistemáticos. <sup>(18)</sup>

Los años siguientes se realizaron estudios sobre esa escala y encontraron que la sensibilidad y especificidad estaba entre 97-100% y 44-87% respectivamente. (\*3)

En el año de 1999 fue cuando se publicó en el Journal of Hepatology uno de los textos en hepatología mas citados y usado como referencia para posteriores estudios en esta patología. <sup>(19)</sup>

En el 2008 el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) simplificó los criterios diagnósticos considerando básicamente: Hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos y hallazgos en la histología, esto sumado a la ausencia de otra causa de enfermedad hepática. <sup>(14)</sup>

El uso de la escala modificada de la IAIHG no ha sido bien definida en los pacientes pediátricos ya que algunos criterios tienen en ellos una significancia parcial a comparación de los adultos.



Considerando las variables: incremento en inmunoglobulina G, alteraciones histológicas compatibles y presencia de anticuerpos específicos en suero se dan puntuaciones con las cuales es considerado como probable hepatitis autoinmune un resultado de 6 puntos o mas con una especificidad del 91% y especificidad del 94%. Al contar con mas de 7 puntos la sensibilidad disminuye a 75.5% sin embargo la especificidad aumenta al 100%.<sup>(20)</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial incluye condiciones asociadas a la inflamación crónica del hígado y que se acompañan de inflamación, fibrosis o cirrosis. La diferencia entre hepatitis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes que afectan el hígado se basa esencialmente en la historia clínica, los cambios histológicos y los hallazgos inmunológicos.

Una vez que se presentaron las manifestaciones clínicas, se cuenta con alteraciones bioquímicas y se encontraron además cambios no específicos en la histología se deberá distinguir si la patología es un tipo de forma no clásica como hepatitis criptogénica crónica, alteración hepática inducida por fármacos o alguna otra enfermedad autoinmune que afecte el hígado sin tratarse así de hepatitis autoinmune.<sup>(12)</sup>

Es importante recordar que algunos niños pueden tener enfermedad hepática crónica con cambios histológicos compatibles con hepatitis autoinmune y sin la presencia de marcadores serológicos específicos para subclasificarla.

A pesar de esto, el diagnóstico puede continuar sospechándose por que se han descrito casos de hepatitis autoinmune seronegativa y que una vez iniciado el manejo con esteroide y azatioprina hubo remisión de las alteraciones considerándose así a esto como un espectro de la enfermedad que no debe dejarse pasar. Iniciar el tratamiento específico si se cuenta con el cuadro clínico y las alteraciones histológicas compatibles es aceptado. <sup>(7)</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento convencional en la edad pediátrica consiste en administrar prednisona a dosis de 2mg/kg/día (dosis máxima 60mg/día) con disminución progresiva en 4 a 8 semanas, eso en paralelo con la disminución de las transaminasas permaneciendo con una dosis de mantenimiento de 2.5-5 mg al día dependiendo esto del peso y la edad del paciente.

Al terminar el segundo mes de tratamiento es comúnmente encontrada la disminución del 80% de los niveles de aminotransferasas aunque llegar a los niveles normales de estas enzimas puede tardar varios meses mas.

Durante las primeras 6 a 8 semanas la función hepática en los estudios de control suele mejorar y se deben tomar estudios bioquímicos de control para ajustar las dosis de forma semanal con el fin de evitar los efectos secundarios de los esteroides. <sup>(3)</sup>

El uso concomitante con azatioprina se considera también como parte del tratamiento sobre todo si el descenso de las transaminasas no ha sido el esperado tras haber utilizado únicamente esteroides o en caso de que los efectos adversos estén presentes.

La dosis utilizada para iniciar el manejo es a 0.5mg/kg/día y sin presencia de toxicidad esta puede aumentarse progresivamente hasta máximo 2 a 2.5 mg/kg/día.

Dependiendo el centro donde se realiza el tratamiento, algunos recomiendan administración por un par de semanas, y otros que se continúe simultáneamente con esteroide desde el inicio del manejo.

Independientemente de los fármacos utilizados al inicio del tratamiento, un 85% de los pacientes permanecen con prednisona y azatioprina simultáneamente.

En términos generales se considera existe una respuesta satisfactoria con el uso de terapia inmunosupresora (corticoesteroides con o sin azatioprina) y el pronóstico reportado es comparativamente bueno.

Sin embargo, existe un grupo de pacientes que desarrollaran cirrosis hepática y hepatitis fulminante esto a pesar del tratamiento médico agresivo.

Para definir que un paciente se encuentra en remisión de la enfermedad se considera la recuperación clínica, niveles normales de transaminasas y de IgG así como autoanticuerpos negativos o en títulos muy bajos (para ANA menor o igual de 1:20 y para SMA menor o igual de 1:10). Además es importante que a nivel histológico puede no haber resolución total al mismo tiempo que a nivel bioquímico.

Existen tratamientos alternativos al uso de prednisona y azatioprina. Se menciona el uso de ciclosporina A por 6 meses de forma continua y posteriormente adicionando prednisona y azatioprina pero no ha presentado ninguna ventaja al manejo convencional.

Sobre los esquemas utilizados para los esteroides en niños se considera que dosis pequeñas pero administradas diariamente es más efectivo para el control de la enfermedad que utilizar dosis en días alternativos o en tipo de pulsos las cuales se habían considerado porque podían afectar menos el crecimiento y la talla final de los niños.

Los efectos adversos más comunes de los esteroides son alteraciones cosméticas como ganancia de peso, cara de luna llena y más graves son necrosis avascular en huesos y compresión de cuerpos vertebrales. En cuanto a la azatioprina y 6 mercaptopurina las citopenias es lo más común. La presencia de mielosupresión grave es rara sin embargo puede ser fatal.

Debido a las alteraciones en la resorción ósea por esteroides se recomienda que en el uso a largo plazo deberán tomarse densitometrías de columna lumbar y cadera para tener una monitorización y evitar consecuencias fatales.

Budesonida, un tipo de glucocorticoide, es una buena alternativa al uso de prednisona ya que tiene depuración en más del 90% por vía hepática en la administración oral y por lo tanto menos efectos secundarios. No se debe utilizar en cirrosis hepática lo cual finalmente representa una gran proporción de los pacientes con hepatitis autoinmune y por lo tanto está limitado su uso. <sup>(22)</sup>

La azatioprina es un análogo de las tiopurinas y es pro fármaco de 6 mercaptopurina. Actúa antagonizando la síntesis de las purinas interfiriendo así con la síntesis de DNA. Tiene un efecto anti proliferativo en las células T. El metabolismo de la azatioprina es complejo involucrando muchos pasos mediados por diversas enzimas. Una vez que se absorbe por el tracto gastrointestinal, 85%

a 90% es convertido a 6 mercaptopurina, después esta se convierte a ácido 6 tiourico por la enzima xantina oxidasa o por medio de la tiopurina metiltransferasa a 6 metil mercaptopurina. Un metabolito de la azatioprina, la 6 tioguanina (6TG), se acumula en los linfocitos y bloquea la expresión de las citocinas involucradas en el proceso inflamatorio, sin embargo a su vez provoca mielosupresión. Por otra parte 6 metil mercaptopurina (6MMP) se encuentra asociado con hepatotoxicidad. Se consideran algunos fármacos como es alopurinol, inhibidor de la xantina oxidasa, como medida para disminuir los efectos adversos de la azatioprina ya que al inhibir esta enzima evita la producción de 6MMP y 6TG que son los metabolitos más relacionados con la toxicidad. Se ha encontrado que este esquema de tratamiento es benéfico y seguro.

Al incluirse alopurinol en el tratamiento de primera línea, han disminuido las dosis de azatioprina hasta de 35 a 33% evitando así los efectos adversos más importantes. Sin embargo, ahora se deberán considerar los efectos adversos de alopurinol los cuales suelen ser fiebre, mialgia, leucopenia, incremento en transaminasas, neuropatía y manifestaciones dermatológicas como rash maculopapular. <sup>(23)</sup>

En los casos refractarios al tratamiento se ha utilizado mofetil micofenolato, un pro fármaco de ácido micofenólico que afecta la síntesis de purinas. Otros fármacos utilizados en caso de intolerancia a MMF son los inhibidores de calcineurina, como tacrolimus, que en combinación con prednisolona ha logrado inducir la remisión de la enfermedad en los casos de difícil tratamiento.

La duración del tratamiento aun no esta determinado por completo, por lo tanto algunos autores recomiendan suspender los fármacos hasta la resolución de la inflamación en la biopsia hepática, esto después de 1 a 2 semanas de tener pruebas de función hepática normales.

El promedio de la duración del tratamiento es de 22 meses pero puede prolongarse a mas de 3 meses pero al ser así, la frecuencia de la remisión disminuye hasta un 14% y la progresión de la enfermedad a cirrosis así como la necesidad de trasplante hepático incrementa mucho en comparación con aquellos pacientes que respondieron en los primeros 12 meses ( de 2% a 15%). <sup>(3)</sup>

En Europa, generalmente continúan el tratamiento por al menos 2 años antes de decidir discontinuarlo dependiendo de los cambios bioquímicos y mejoría en la histología. Es considerado que la biopsia hepática es el método de preferencia para documentar la resolución de la enfermedad.

Con respecto a las recaídas, estas son caracterizadas por incremento en los niveles de transaminasas después de haber establecido que el cuadro estaba en remisión. Es común que durante el tratamiento existan recaídas, incluso hasta en 40% de los pacientes, lo cual requiere aumentar las dosis de esteroide temporalmente. <sup>(24)</sup>

Las metas del tratamiento son reducir y eliminar la inflamación hepática, inducir la remisión de la enfermedad, mejorar los síntomas y prolongar la sobrevida de los pacientes. Finalmente la respuesta al tratamiento dependerá de la severidad de la enfermedad al momento de la presentación del cuadro.

El trasplante hepático es la última medida de tratamiento para estos pacientes en etapa final de la función hepática.

La sobrevida de los pacientes a 5 y 10 años excede al 70% para adultos mientras que la sobrevida a 5 años es de 70% en niños.

Es importante considerar que a pesar de ser una opción terapéutica la enfermedad suele recurrir después de realizado el trasplante reportándose de un 17 a 41% en pacientes adultos, sin embargo en pacientes de edad pediátrica no se encontró estadística al respecto. <sup>(25)</sup>

Retrasplante hepático puede ser necesario ya que la enfermedad puede ser recurrente aún en un órgano nuevo.

La indicación para el trasplante de hígado en pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada es con el puntaje MELD (Model of End-Stage Liver Disease) por arriba de 15 en pacientes adultos. El contar con complicaciones como síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar o carcinoma hepatocelular son otros factores que se consideran al momento de elegir el trasplante como medida terapéutica. <sup>(26)</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hepatitis autoinmune fue la primera enfermedad crónica del hígado en la cual se demostró mejoría en la sobrevida en base a tratamiento médico.

Se considera que el pronóstico de esta enfermedad a 20 años con el tratamiento adecuado es superior al 80% lo cual reafirma la importancia de instaurar el manejo médico una vez realizado el diagnóstico.

Sabemos que la hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria progresiva de la cual existe poca estadística a nivel nacional y por lo tanto ha sido considerada como poco frecuente en la población mexicana. Específicamente en niños se cuenta con menos datos en cuanto a incidencia y prevalencia, además de que los estudios mas actualizados están hechos sobre todo en población europea o estadounidense.

Una vez que se establece el diagnóstico en base al cuadro clínico, los criterios bioquímicos y los hallazgos histopatológicos se debe iniciar tratamiento con inmunosupresores y de estos de primera línea se consideran los esteroides como prednisona además de azatioprina.

El inconveniente en este manejo son los efectos adversos y la toxicidad especialmente en niños lo cual ha conducido a buscar otras alternativas probándose así nuevos fármacos inmunosupresores.

En México contamos con poca información y estadística sobre pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune, desconociendo así las manifestaciones clínicas principales, las alteraciones bioquímicas, histológicas y el tratamiento que



suele brindarse a estos pacientes. Por lo tanto además de conocer los fármacos utilizados en niños tratados en este instituto, resulta importante describir las características clínicas, las alteraciones bioquímicas, los estudios de gabinete e histopatología lo cual nos permitirá ver reflejada la situación actual de la enfermedad en nuestro país, específicamente de niños mexicanos, y de lo cual es poca la información disponible.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, histológicas y el tratamiento otorgado a los pacientes con hepatitis autoinmune diagnosticados en el instituto nacional de pediatría de enero del 2005 a diciembre del 2015?

#### IV. JUSTIFICACIÓN

En México contamos con pocos datos estadísticos para esta enfermedad y en los niños es todavía mas difícil encontrar información al respecto.

En el Instituto Nacional de Pediatría, por ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional, los pacientes que son tratados por hepatitis autoinmune pueden reflejar la situación a nivel nacional ya que acuden de diversos lugares de la república.

Sabemos la importancia de iniciar un tratamiento adecuado una vez identificada la enfermedad y que la respuesta al mismo se ha visto es muy buena mejorando la morbi mortalidad de los niños y disminuyendo así la necesidad de otros tratamientos que son de difícil acceso como es el trasplante hepático.

Con este estudio buscamos describir cual es el tratamiento que se otorga a los niños con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de referencia nacional, como es el Instituto Nacional de Pediatría, con el fin de obtener información sobre la prevalencia de la enfermedad, las manifestaciones clínicas, estudios de gabinete requeridos, resultados de histopatología y los fármacos utilizados para el manejo, y mencionar así mas información sobre la enfermedad en población pediátrica mexicana.

Específicamente sobre el tratamiento de la enfermedad es importante informar cual es manejo brindado en nuestro instituto para correlacionar con la información de la literatura en otros países en donde se cuenta con mas datos estadísticos sobre la patología.

## V. OBJETIVOS

### Objetivo General

- Describir las manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, histológicas y el tratamiento otorgado a los pacientes con hepatitis autoinmune diagnosticados en el instituto nacional de pediatría de enero del 2005 a diciembre del 2015.

### Objetivos específicos:

- Describir la edad y género de los pacientes diagnosticados con la enfermedad.
- Identificar las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- Describir las alteraciones bioquímicas de los pacientes al hacer el diagnóstico de esta enfermedad.
- Describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias hepáticas de los pacientes con este diagnóstico.
- Identificar los estudios de gabinete requeridos para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- Describir los fármacos utilizados en el tratamiento médico de los pacientes con hepatitis autoinmune.
- Describir cuales fármacos de segunda línea fueron requeridos en el manejo.
- Describir los resultados en los estudios auxiliares de los pacientes durante el seguimiento de la enfermedad.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Clasificación de la investigación:

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal.

b) Universo de estudio:

- Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune de enero del 2005 a diciembre del 2015.
  
- Criterios de exclusión:
  - Expedientes de pacientes que estén incompletos en el servicio de archivo de esta institución.
  - Expedientes de pacientes que no cuenten con biopsia hepática ni marcadores inmunológicos realizados en esta institución.

a) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación:

Serán incluidos aquellos expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el periodo de tiempo ya establecido sin importar la edad al diagnóstico, género, raza, estado socioeconómico ni procedencia.

b) Variables a investigar:

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Categoría</b>	<b>Unidad de Medición</b>
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de hepatitis autoinmune.	Cuantitativa de intervalo	Día. Mes. Año
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Nominal Dicotómica	1 = Femenino 2 = Masculino
Ictericia	Coloración amarilla en piel y mucosas producto de la acumulación de bilirrubinas séricas.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Fiebre	Aumento de temperatura corporal de 38.3°C a nivel axilar o 38°C a nivel rectal.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Dolor abdominal	Percepción sensorial localizada y subjetiva moleste o desagradable en una parte del cuerpo, en este caso a nivel abdominal.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Hepatomegalia	Aumento patológico del tamaño del hígado y del bazo.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Acolia	Coloración de las heces menor debido a la falta de pigmentos biliares.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No

			8 = Sin datos
Coluria	Coloración mas oscura de la orina debido a la acumulación de pigmentos biliares.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Astenia	Debilidad o fatiga general que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Prurito	Picor en una parte del cuerpo que provoca la necesidad o deseo de rascarse.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Bilirrubina total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados.	Nominal	Numérica
Bilirrubina directa	Tipo de bilirrubina que se encuentra de forma libre en la circulación sanguínea sin unirse a proteínas.	Nominal	Numérica
Bilirrubina indirecta	Tipo de bilirrubina que se encuentra unida a proteínas para su transporte en la circulación sanguínea y que requiere conjugarse a nivel hepático en bilirrubina directa.	Nominal	Numérica
Aspartato aminotransferasa (AST)	Antes conocida como transaminasa glutámico oxalacética. Enzima que es producida por órganos como corazón, hígado y tejido muscular responsable de situaciones	Nominal	Numérica

	de daño celular. Valor normal con respecto a la edad del paciente.		
Alanina aminotransferasa (ALT)	Antes conocida como transaminasa glutámico pirúvica. Enzima con gran concentración en hígado y menor en riñones, corazón y músculo responsable de catalizar transferencia de un grupo amino produciendo piruvato y glutamato.  Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Nominal	Numérica
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	Enzima hepática que cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamil de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula de agua. Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Nominal	Numérica
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Proteína con actividad enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida y consta de 5 isoenzimas. Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Nominal	Numérica
Fosfatasa alcalina (FA)	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas. Valor normal: 60 – 300 u/L.	Nominal	Numérica

International normalized ratio (INR)	Siglas en inglés de “International Normalized Ratio” que expresa la relación entre el tiempo de protrombina de una persona y el normal.  Valor normal menor a 1.5	Nominal	Numérica
Inmunoglobulina G (IgG)	Proteína especializada para la respuesta a la invasión por agentes externos al organismo donde se encuentra considerada el anticuerpo humoral mas abundante en el suero. Valor normal con respecto a la edad.	Nominal	Numérica
Inmunoglobulina M (IgM)	Es uno de los cinco isotipos de inmunoglobulina presentes en mamíferos, constituyendo un 6% de la población presente en sangre. Valor normal con respecto a la edad.	Nominal	Numérica
Inmunoglobulina A (IgA)	Clase predominante de anticuerpo en las secreciones de las mucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias. Valor normal con respecto a la edad.	Nominal	Numérica
Anticuerpos anti musculo liso (Anti SMA)	Anticuerpos anti musculo liso en suero positivos.	Nominal politomica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Anticuerpos	Anticuerpos anti nucleares en suero	Nominal	1 = Si



antinucleares (ANA)	positivos.	politómica	2 = No 8 = Sin datos
Anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (Anti LKM-1)	Anticuerpos microsomaes de hígado y riñón tipo 1 en suero.	Nominal	Numérica
Ultrasonido hepático	Método auxiliar diagnóstico de imagen en el cual se aprecia el tejido hepático por medio de transductor a través de la piel.	Nominal politómica	1 = Normal 2 = Esteatosis 3 = Nódulos 4 = Hepatomegalia 5 = Disminución del tamaño del hígado. 8 = Sin datos 9 = No aplica
Biopsia hepática	Muestra de tejido hepático obtenida por técnicas invasivas con el fin de analizar las estructuras microscópicas.	Nominal politómica	1 = Normal 2 = Fibrosis 3 = Células plasmáticas 4 = Formación de rosetas

			<p>5 = Hepatitis de interfase</p> <p>6 = Cambios atípicos</p> <p>7 = Cambios biliares</p> <p>8 = Cirrosis hepática</p> <p>9 = Fibrosis y células plasmáticas</p> <p>10 = Fibrosis en puente mas necrosis</p> <p>11 = Fibrosis mas esteatosis hepática</p> <p>12 = Hepatitis de interfase mas fibrosis</p> <p>13 = Fibrosis mas cambios biliares</p> <p>8888 = Sin</p>
--	--	--	---

			datos
Tipo de hepatitis autoinmune	Sub clasificación de la enfermedad hepática autoinmune donde existe alteración en pruebas de función hepática e histológicas además de aumento de anticuerpos específicos.	Nominal politómica	1 = Hepatitis autoinmune tipo 1 2 = Hepatitis autoinmune tipo 2 3 = Hepatitis autoinmune indeterminada 8 = Sin datos
Enfermedad de Wilson	Patología hereditaria que se caracteriza por acumulación de cobre con disminución de ceruloplasmina sérica y aumento en excreción urinaria de cobre.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Lesión hepática inducida por fármacos	Historia de administración de fármacos que ocasionan lesión hepática directamente por efecto tóxico en el tejido.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Infección por virus de hepatitis A	Enfermedad infecciosa hepática ocasionada por virus RNA de tipo virus de hepatitis A transmitido de forma fecal-oral.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Infección por virus de	Infección ocasionada por virus de hepatitis B de tipo DNA virus con transmisión vertical y	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No

hepatitis B	horizontal.		8 = Sin datos
Infección por virus de hepatitis C	Infección por virus hepatitis C, de tipo RNA virus, existente en 6 genotipos.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Infección por virus de epstein barr (VEB)	Virus de la familia de los herpesvirus, es la mayor causa de la mononucleosis aguda infecciosa.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Infección por citomegalovirus	Infección causada por citomegalovirus el cual se transmite a través de la sangre, los líquidos corporales o los órganos trasplantados. La infección puede contagiarse por vía transplacentaria o durante el parto.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Infección por parvovirus	La infección es ocasionada por parvovirus B19 el cual es un virus ADN de la familia Parvoviridae de distribución universal, el único huésped conocido es el hombre y su transmisión ocurre por la inhalación de secreciones respiratorias.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Enfermedades asociadas a hepatitis autoinmune	Conjunto de enfermedades autoinmunes que pueden estar presentes al mismo tiempo en un paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune	Nominal politémica	1 = Tiroiditis 2 = Diabetes 3 = Enfermedad

	.		inflamatoria intestinal 4 = Artritis 5 = Psoriasis 6 = Síndrome de Sjogren 7 = Lupus eritematoso 8 = Enfermedad celiaca 9 = Ninguna 88 = Sin datos 99 = No aplica
Tratamiento inicial con prednisona y azatioprina	Instauración de tratamiento médico una vez realizado el diagnóstico de hepatitis autoinmune en base a prednisona y azatioprina.	Nominal Dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Fecha de inicio del tratamiento médico.	Día, mes y año en el cual se inició el manejo médico para tratamiento de hepatitis autoinmune.	Nominal Dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Fecha de fin del tratamiento	Día, mes y año en el cual se concluyó el manejo médico para tratamiento de hepatitis	Nominal Dicotómica	1 = Si 2 = No

médico.	autoinmune como indicación médica.		8 = Sin datos
Tiempo de tratamiento inmunosupresor en el INP en días.	Cantidad de días que un paciente permaneció en tratamiento establecido en el Instituto Nacional de Pediatría.	Cuantitativa de intervalo	Días
Esteroides	Compuestos químicos orgánicos derivados del esterano y sintetizados a partir del colesterol. Se considerara la dosis del fármaco administrado.	Nominal dicotómica	1 = si 2 = No 8 = Sin datos
Prednisona	Fármaco corticoesteroide sintético de administración oral o parenteral y que posee efecto glucocorticoide.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Azatioprina	Pro fármaco del fármaco 6 mercaptopurina, derivado de las tiopurinas, utilizado como agente inmunosupresor.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Ciclosporina A	Agente inmunosupresor que inhibe la liberación del citocromo C, un potente factor de estimulación de apoptosis.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Deflazacort	Glucocorticoide utilizado como fármaco inmunosupresor. Equivalencia de 5mg de prednisona o prednisolona.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No 8 = Sin datos
Budesonida	Glucocorticoide comparativamente con prednisolona con efecto antiinflamatorio.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No

Micofenolato de mofetilo	Pro fármaco de ácido micofenólico, un agente inmunosupresor derivado de <i>Penicillium stoloniferum</i> .	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Alopurinol	Inhibidor enzimático de la xantina oxidasa.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Metotrexate	Antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, que cataliza un paso clave en el metabolismo del ácido fólico.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Remisión de la enfermedad	Términos utilizados para la finalización de la alteración en cierta estructura causantes de enfermedad específica.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Recaída de la enfermedad	Términos utilizados para referirse a incremento de transaminasas nuevamente por recidiva de la enfermedad.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Muerte	Fin de la vida.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No
Trasplante hepático	Reemplazo de hígado enfermo por otro tejido sano para realizar su función.	Nominal dicotómica	1 = Si 2 = No

## **VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

A conveniencia.

## **VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos serán ingresados inicialmente en el programa Excel, mismo que se exportará al programa SPSS para el análisis.

Se realizará estadística descriptiva para las variables epidemiológicas. Para las cualitativas se calculará la frecuencia y porcentajes; Para las variables cuantitativas se calculará media y desviación estándar. Los resultados serán presentados en gráficos y tablas.

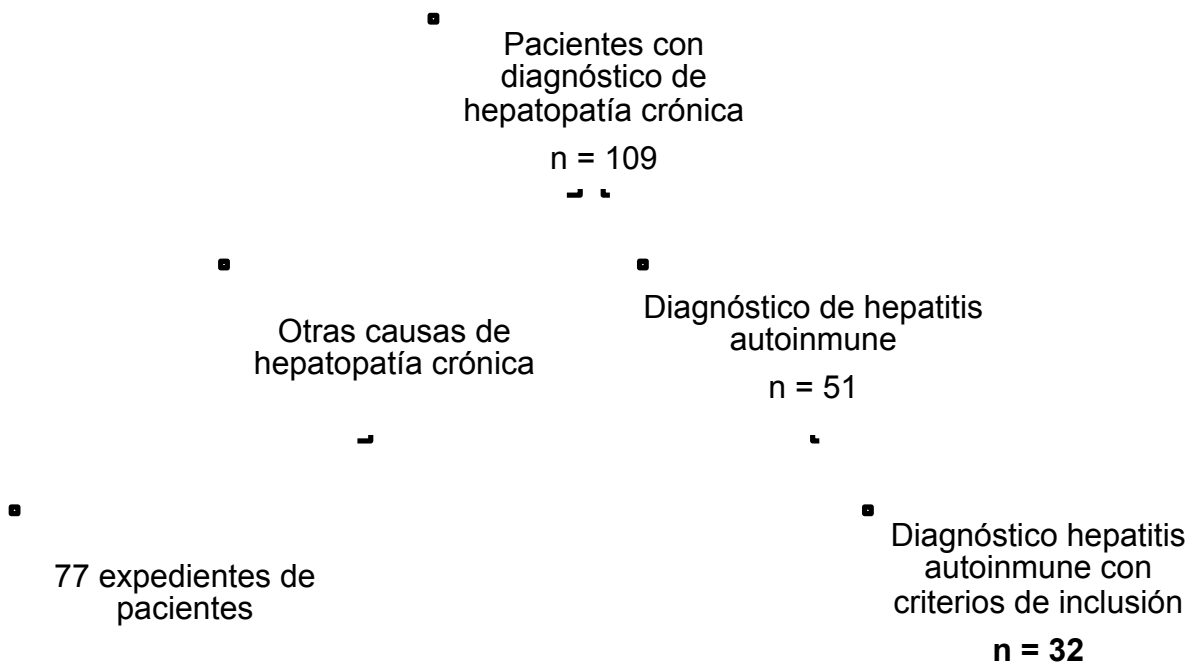


## IX. RESULTADOS

Se revisaron 109 expedientes clínicos en formato electrónico y físico obtenidos de la base de datos generada por el servicio de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría con el término hepatopatía crónica (CIE-10 K75.4).

El periodo estudiado fue del 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2015. Inicialmente se encontraron 51 expedientes con el diagnóstico pero 32 cumplieron los criterios de inclusión. (Figura 1)

**Figura 1. Selección de casos**



El sexo de los pacientes fue 18 mujeres (56%) y 14 hombres (43%). Para la edad se dividió en etapas donde 5 pacientes fueron lactantes (15.6%), 6 en etapa pre

escolar (18.8%), 11 escolares (34.4%) y 10 adolescentes (31.2%). El paciente mas joven contaba con 3 meses y el mayor con 15 años y 3 meses.

Con relación a los subtipos, la hepatitis autoinmune tipo 1 fue más frecuente con 13 casos (7 hombres y 6 mujeres), la hepatitis autoinmune tipo 2 se presentó en 7 casos (4 hombres y 3 mujeres), y la hepatitis autoinmune sin clasificación por auto anticuerpos fue en 12 pacientes (3 hombres y 9 mujeres).

Los signos y síntomas iniciales al diagnóstico de HAI fueron ictericia, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, astenia, acolia, coluria y prurito. (Tabla 1)

**Tabla 1. Presentación clínica de HAI**

Signos y síntomas	Resultados	
	Nº	Porcentaje
Ictericia	20	13.1%
Fiebre	15	9.8%
Dolor abdominal	23	15.0%
Hepatomegalia	27	17.6%
Acolia	19	12.4%
Coluria	19	12.4%
Astenia	21	13.7%
Prurito	9	5.9%
Total		100.0%

Se realizaron pruebas de función hepática previo a diagnóstico. (Tabla 2)

**Tabla 2. Pruebas de función hepática.**

	<b>BT</b>	<b>BD</b>	<b>BI</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>GGT</b>	<b>DHL</b>	<b>FA</b>	<b>INR</b>
Mediana	1.79	0.70	1.21	128.5	120.5	116.0	251.0	356.0	1.00
Mínimo	0.16	0.04	0.06	31	17	10	151	124	0.84
Máximo	34.80	20.70	14.10	5004	4802	1301	759	2395	2.60

Como parte del abordaje completo fueron determinados también inmunoglobulinas séricas. (Tabla 3)

**Tabla 3. Niveles de inmunoglobulinas al diagnóstico de HAI**

	<b>IgG</b> (27 de 32)	<b>IgM</b> (26 de 32)	<b>IgA</b> (26 de 32)
Mediana	1630.0	151.5	166.0
Mínimo	245	35	-23
Máximo	6580	338	413

Se determinaron auto anticuerpos específicos (ANA y Anti SMA) en los 32 pacientes. De estos casos, 13 pacientes fueron ANA positivo y 4 de estos 13 resultaron con ANA y Anti SMA positivos. Con respecto a Anti LKM-1 se determinó en 26 casos de 32 pacientes y 7 obtuvieron resultado positivo (>10).

En los estudios de gabinete se les realizó a 31 pacientes ultrasonido hepático antes de definir el diagnóstico de HAI. Se encontró estudio normal en 7 pacientes, se apreció la hepatomegalia como lo más frecuente en un total de 14 pacientes, definieron esteatosis hepática en 4 casos, presencia de nódulos en 2 pacientes y disminución del tamaño hepático en 4 casos.

La biopsia hepática se tomó en 31 pacientes. En el paciente en quién no fue realizada se debió al estado críticamente grave que imposibilitó la realización.

(Tabla 4)

**Tabla 4. Alteraciones en la biopsia hepática**

	Frecuencia	Porcentaje
Fibrosis	6	18.8
Hepatitis de interfase	4	12.5
Cambios atípicos	2	6.3
Cirrosis hepática	2	6.3
Fibrosis y células plasmáticas	4	12.5
Fibrosis en puente mas necrosis	3	9.4
Fibrosis mas esteatosis hepática	3	9.4
Hepatitis de interfase mas fibrosis	3	9.4
Fibrosis mas cambios biliares	4	12.5
Total	31	96.9
Sin datos	1	3.1
Total	32	100.0

Para el diagnóstico, la cantidad de pacientes que cumplieron todos los criterios establecidos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune del 2008 donde el puntaje es mayor de 7 fueron en total 19 casos (59%).

Se encontró que 9 pacientes presentaron otra enfermedad autoinmune asociada a hepatitis autoinmune. La enfermedad inflamatoria intestinal fue más frecuente en 4 pacientes (12.5%), tiroiditis en 1 paciente y lupus eritematoso sistémico en 3 pacientes.

Al realizarse pruebas en sangre en búsqueda de agentes infecciosos se encontró que 3 pacientes tuvieron IgM positivo para virus de hepatitis A, 3 casos fueron positivos para parvovirus, 2 pacientes para citomegalovirus y 2 más con antígeno temprano para virus de Epstein Barr. El 100% de los casos estudiados no cuenta con historia clínica compatible con hepatopatía por tóxicos y fue descartada la enfermedad de Wilson en todos ellos.

Con respecto al tratamiento, los 32 casos analizados iniciaron manejo en base a prednisona y azatioprina vía oral con seguimiento de forma ambulatoria, 4 pacientes requirieron segunda línea de manejo con metotrexate, 3 pacientes mofetil micofenolato y uno requirió gamaglobulina intravenosa.

Ningún paciente recibió alopurinol, deflazacort, ciclosporina o budesonida.

Los días en total de tratamiento para aquellos pacientes con remisión de la enfermedad tuvieron una media de 1329 días, con mínimo de 500 días y máximo de 2452 días.

Se logró remisión de la enfermedad en 13 pacientes, todos sin reporte de recaídas. 4 pacientes fueron candidatos a trasplante hepático y 2 pacientes mas abandonaron el tratamiento en la institución antes de los 2 años de manejo

medico. Los 13 pacientes restantes continúan con tratamiento médico y vigilancia de criterios bioquímicos, clínicos e histopatológicos. De estos casos, 9 se reportan con buena respuesta en descenso de dosis de inmunosupresor y respuesta clínica favorable. Los 4 pacientes restantes no han logrado disminución significativa de los valores iniciales de transaminasas, se encuentran clínicamente estables y en vigilancia. Como desenlace 1 paciente falleció con diagnóstico de choque séptico cuando aún continuaba en tratamiento inmunosupresor y no fue autorizada la realización de autopsia por los familiares.

## X. DISCUSIÓN

La edad de presentación en hepatitis autoinmune fue mayor en la etapa escolar con 11 pacientes (34%), diferente a la literatura donde la adolescencia es la etapa con la mayoría de casos.<sup>4</sup>

Se observó que las mujeres son afectadas en mayor frecuencia encontrando que 18 de 32 fueron del género femenino, muy similar a lo encontrado en otras series de casos donde hasta el 75% son mujeres.<sup>5</sup>

Con relación al subtipo de hepatitis autoinmune, según reportes la HAI tipo 1 esta presente en el 66% de los casos tanto en adultos como en niños lo cual coincidió con nuestro estudio donde la hepatitis autoinmune tipo 1 fue más frecuente con 13 de los 32 casos. En 12 pacientes no se pudo clasificar el tipo de HAI debido a que no cumplieron los criterios en base a determinación de auto anticuerpos, recordando que hasta en el 15% de los casos los anticuerpos pueden ser ausentes.<sup>8</sup>

Respecto al cuadro clínico, los síntomas iniciales fueron hepatomegalia (27 de 32 casos), dolor abdominal (23 de 32), astenia (21 de 32) e ictericia (20 de 32), datos que coinciden con revisiones donde el 40-50% tienen síntomas inespecíficos y en ocasiones indistinguibles de una hepatitis aguda.<sup>4</sup>

Las pruebas de función hepática suelen determinarse al iniciar abordaje por hepatopatía crónica. Encontramos que la bilirrubina total tenía una mediana de 1.79 pero el máximo fue de 34.8 a expensas bilirrubina directa principalmente con mediana de 0.7 pero máxima de 20.7; Las transaminasas se encontraron

elevadas con mediana de 128.5 para AST, 120.5 para ALT y 116 para GGT muy similar a las alteraciones encontradas en la literatura. <sup>12</sup>

Para establecer el diagnóstico se utilizan los criterios de la IAIHG en donde se determinan auto anticuerpos específicos. Los anticuerpos anti LKM-1 fueron positivos en 7 de los 32 pacientes, aunque en 9 pacientes más se encontraron títulos de anti LKM-1 entre 1 y 9, lo cual reafirma que los valores de corte son aún mas bajos en niños (1:40 para adultos y 1:10 para niños). Los auto anticuerpos son esenciales pero pueden estar ausentes en el 15% de los niños con HAI, siendo así la histología compatible o típica, ausencia de hepatitis de otra etiología y la respuesta favorable al tratamiento datos claves para el diagnóstico. <sup>7</sup>

Con respecto a las inmunoglobulinas, la IgG fue determinada en 27 de los 32 pacientes con resultados mínimo de 245, máximo de 6580 siendo el 71.8% de los casos con niveles altos para la edad coincidiendo con lo reportado donde la IgG suele estar aumentada en ambos subtipos y estar normal en el 15 al 25%. Se menciona deficiencia en IgA en algunos tipo de hepatitis autoinmune sobre todo tipo 2 y encontramos un caso de HAI con IgA baja y subtipo 2. <sup>12</sup>

Por considerarse diagnóstico de exclusión, se debe descartar hepatopatía inducida por fármacos, lo cual se realizó en el 100% de los casos. Se encontraron 3 pacientes positivos para VHA, 3 para parvovirus, 2 para citomegalovirus y 2 para VEB, y aunque se menciona deben excluirse agentes infecciosos, esto no descarta la patología si recordamos que la que la etiología es desconocida considerándose involucrados factores genéticos y ambientales (donde las infecciones pueden jugar un papel importante como desencadenante). <sup>17</sup>



La biopsia hepática se realizó en 31 de 32 pacientes con fibrosis, hepatitis de interfase, fibrosis con células plasmáticas y fibrosis sin cambios biliares como las alteraciones mas frecuentes. Esto correspondió al 58% de los pacientes que es muy similar a lo mencionado en la actualización de HAI por Manns en el 2015. <sup>4</sup>

Al contar con niveles de auto anticuerpos, biopsia hepática, exclusión de enfermedades virales y niveles de inmunoglobulina G se pueden utilizar los criterios diagnósticos de IAIHG simplificados del 2008 que fueron determinados en nuestro estudio en 19 niños con resultado > 7 puntos lo cual puede estar afectado por los límites de los niveles de autoanticuerpos en los pacientes pediátricos. <sup>28</sup>

Las enfermedades autoinmunes pueden estar asociadas a HAI hasta en el 20% de los casos según reportes y en nuestro estudio fueron 9 los pacientes encontrados con otras patologías autoinmunes (28.1%). La enfermedad reportada con mas frecuencia es tiroiditis, sin embargo nosotros encontramos que la enfermedad inflamatoria intestinal fue mas frecuente en 12.5% de los pacientes <sup>16</sup>

Se cuenta con tratamiento de primera línea en base a prednisona y azatioprina y el 100% de nuestros pacientes iniciaron con ambos fármacos. Menciona la literatura que se induce a la remisión en 18 meses de tratamiento al 65% de los pacientes, y en 3 años de tratamiento hasta al 80% de los casos. En nuestro estudio tuvimos una media de 3.6 años (1329 días) de tratamiento en los 13 pacientes que tuvieron remisión de la enfermedad y todos estuvieron libres de recaída. Las recaídas se caracterizan por aumento en las transaminasas inicialmente y ocurre en hasta el 40% de los pacientes requiriendo reinicio de esteroide, pero en nuestro estudio ningún paciente presentó recaída. <sup>21</sup>

En esto es importante la adherencia al tratamiento, particularmente en adolescentes, y tuvimos dos casos de abandono que se encontraban entre los 10 y 18 años de edad.<sup>23</sup>

Esta enfermedad se considera motivo de trasplante hepático en hasta el 5% de los pacientes según estudios en población estadounidense, sin embargo, en nuestro estudio 4 pacientes se consideraron candidatos lo cual corresponde al 15.6% de los casos.<sup>24</sup>

## **X. CONCLUSIONES**

El diagnóstico oportuno de hepatitis autoinmune en edad pediátrica permite establecer el tratamiento de forma adecuada para mejorar el pronóstico y evitar el desarrollo de insuficiencia hepática.

Los criterios simplificados del 2008 de la IAIHG son utilizados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune tanto en pacientes adultos como en niños con la consideración de que los niveles de corte de auto anticuerpos son menores en pacientes pediátricos.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Waldenstrom J. Liver, blood proteins and food proteins. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1952;12:113–121.
- 2.- Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. Lancet 1956;271: 1323–1326.
- 3.- Montijo Barrios E, Diaz Moreno S, Cervantes Bustamante R, Zarate Mondragon F, Mora Magaña I, Bacarreza D et al. Tratamiento de la hepatitis autoinmune en niños y adolescentes: análisis cualitativo de la evidencia. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2008;XXII(86):48-55.
- 4.- Manns, M.P., Ansgar W. Lohse, Diego Vergani. (2015). Autoimmune hepatitis - Update 2015. Journal of hepatology, 62, S100-S111.
- 5.- Valdivia C. B., Chablé M. F., Uribe M., Méndez S. N., Epidemiología de la hepatitis autoinmune un estudio histopatológico en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México Rev Invest Med Sur Mex 2016; 23(1): 43-48
6. N.M. van Gerven, B.J. Verwer, B.I. Witte, K.J. van Erpecum, H.R. van Buuren, I. Maijers, et al., Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands, Scand. J. Gastroenterol. 49 (2014) 1245e1254.
- 7.- Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2009;29:241–253.
- 8.- Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – A comprehensive review. Journal of Autoimmunity. 2013;46:7-16.

9. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51:2040–2048.
- 10.- Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso A, Nastasio S, Johanet C et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(7):785-791.
11. J.H. Ngu, K. Bechly, B.A. Chapman, M.J. Burt, M.L. Barclay, R.B. Gearry, et al., Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25 (2010) 1681e1686.
12. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2005;24:79–84.
- 13.- Cuarterolo M, Ciocca M, Alvarez F. Hepatitis autoinmune en niños. *Perspectivas actuales. Archivos Argentinos de Pediatría*. 2014;112(2).
- 14.- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis* 2009;29:297–306.
15. Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B., Bianchi, L., Burroughs, A.K., Cancado, E.L. et al, International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929–938.
- 16.- Jimenez-Rivera C, Ling S, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *PEDIATRICS*. 2015;136(5):e1237-e1248.

- 17.- Miyake, Y., Iwasaki, Y., Kobashi, H., Yasunaka, T., Ikeda, F., Takaki, A., Okamoto, R., Takaguchi, K., Ikeda, H., Makino, Y., Sakaguchi, K., Ando, M. and Yamamoto, K. (2009), Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in adolescence and early adulthood. *Hepatology Research*, 39: 766–771. doi:10.1111/j.1872-034X.2009.00510.x
- 18.- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
- 19.- International Autoimmune Hepatitis Group Report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
- 20.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63:971.
- 21.- Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B et al. Budesonide versus Prednisone with Azathioprine for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(5):1347-1353.e1.
- 23.- Deswal S, Srivastava A. Role of Allopurinol in Optimizing Thiopurine Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Review. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;7(1):55-62.
- 24.- Mieli-Vergani, G., Vergani, D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;40:3–7.
- 25.- El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int*. 2011; 31:291-302.
- 26.- Sotelo N, López G. Autoimmune-type chronic active hepatitis in children. A report of 23 cases at a Hospital in Northwestern Mexico. *Ann Hepatol*. 2005;4:255-

60.

27.- Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, et al. Clinical features of antinuclear antibodies negative type 1 autoimmune hepatitis. *HepatoRes.* 2009;39:241-6

28.- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.

### XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividad	2016			2017									
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Búsqueda bibliográfica	X	X											
Marco teórico- Antecedentes			X	X	X								
Planteamiento del problema						X							
Justificación							X						
Objetivos								X					
Material y métodos									X				
Análisis estadístico										X			
Entrega de Protocolo											X		
Procesamiento de Información												X	
Análisis de resultados												X	
Presentación de tesis													X