



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES PREDICTORES DE NO REMISIÓN BIOQUÍMICA EN HEPATITIS
AUTOINMUNE**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO PIÑA OLGUÍN**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ERNESTO MARQUEZ GUILLEN**



CIUDAD DE MÉXICO. 2019



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
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIZARÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología
Jefe del departamento de Gastroenterología INCMNSZ

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología
Titular del curso de Posgrado de Gastroenterología INCMNSZ

Dr. Ernesto Márquez Guillén
Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dr. Luis Alberto Piña Olguín
Médico Residente de 3er año de Gastroenterología INCMNSZ

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	8
4. Hipotesis.....	9
5. Justificación.....	10
6. Objetivos.....	11
7. Material y Métodos.....	12
8. Resultados.....	14
9. Conclusiones.....	20
10. Referencias.....	21

RESUMEN

FACTORES PREDICTORES DE NO REMISIÓN BIOQUÍMICA EN HEPATITIS AUTOINMUNE

MARCO TEÓRICO: La hepatitis autoinmune (HAI) se caracteriza por hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes sanguíneos, hepatitis de interfase en la histopatología y a una respuesta favorable a inmunosupresores. En torno a los factores predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con HAI se tiene poca evidencia.

OBJETIVO: Identificar los factores predictores de no remisión bioquímica al tratamiento inmunosupresor en pacientes con HAI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se analizaron retrospectivamente las características inmunológicas, bioquímicas y clínicas de 105 pacientes al momento del diagnóstico y durante un año de su seguimiento. La remisión bioquímica se definió de como la normalización de transaminasas e inmunoglobulina G, cuando no se tuvieron disponibles los niveles de inmunoglobulina G solo se tomaron en cuenta las transaminasas.

RESULTADOS: Se incluyeron 105 pacientes al estudio, el 79% fueron mujeres, con una edad promedio de 39 años, la forma de presentación principal fue de manera incipiente 65.9% de los casos. El fenotipo predominante inmunológico fue de HAI tipo 1, el 100% de los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, el 23.8% anticuerpos anti- músculo liso positivos y solo el 8.6% anti-LKM-1 positivos. La tasa de no remisión en nuestra cohorte fue de 42.9%, en el análisis univariado los factores asociados a no remisión fueron la positividad de anticuerpos anti músculo liso, los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, albúmina, globulinas, la monoterapia con prednisona y la dosis de prednisona. En el análisis multivariado sólo los niveles bajos de AST y niveles altos de globulinas conservaron su significancia estadística.

CONCLUSIONES: Los factores predictores de no respuesta al tratamiento en nuestra cohorte fueron los niveles bajos de AST y niveles altos de globulinas.

FACTORES PREDICTORES DE NO REMISIÓN BIOQUÍMICA EN HEPATITIS AUTOINMUNE

MARCO TEORICO

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica, relativamente rara, de causa desconocida con un espectro de presentación y comportamiento muy heterogéneo.

Se caracteriza por la presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes sanguíneos, hepatitis de interfase en la histopatología y a una respuesta favorable a inmunosupresores, primordialmente los corticoesteroides y la azatioprina.

Afecta a ambos sexos predominantemente a las mujeres 3:1 y a cualquier edad, presentando dos picos de incidencia en la niñez-adolescencia y entre la cuarta y sexta década de la vida.

Se ha descrito una prevalencia de 16-18 casos por 100,000 habitantes en Europa, con un aumento en la incidencia en los últimos 20 años.

En América se tienen reportados 200 mil casos en los Estados Unidos, con una mayor prevalencia en los nativos de Alaska de hasta 43 por 100,000 habitantes.

En México desafortunadamente no se tienen estudios epidemiológicos ni estadísticas al respecto, en un estudio publicado de un centro de tercer nivel privado de la Ciudad de México se encontró una prevalencia de 8.5% al revisar 785 biopsias hepáticas durante el periodo del 2008-2013.

Para su diagnóstico se requiere la presencia del fenotipo típico de hepatitis autoinmune así como la exclusión de otras enfermedades hepáticas.

Actualmente existen criterios diagnósticos con un sistema de puntaje para su uso clínico rutinario. Véase Tabla 1

Tabla 1. Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI (IAIHG)

Parámetro	Valores	Puntaje
AAN o AML +	>1:40	+1*
AAN o AML +	>1:80	+2*
ó Anti LKM +	>1:40	+2*
ó SLA / LP +	Cualquiera	+2*
IgG	> LSN	+1
	>1.1 LSN	+2
Histología	Compatible	+2
	Típica	+1
	Atípica	0
Ausencia de hepatitis viral	Sí	+2

*Máximo 2 puntos para autoanticuerpos

De acuerdo al puntaje se puede clasificar como: 7 puntos enfermedad definitiva o 6 puntos como probable.

Sin tratamiento de la enfermedad moderada a severa, los pacientes tienen un pobre pronóstico (40% de sobrevida a 6 meses). La piedra angular del tratamiento son los corticoesteroides en monoterapia o en combinación con azatioprina.

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión completa (clínica, bioquímica e histológica) , así como la prevención de la progresión de la enfermedad.

Remisión histológica se define como la presencia de una histología normal o hepatitis mínima (HAI <4), la remisión bioquímica se obtiene tras la normalización de transaminasas e IgG.

Existen dos regímenes de tratamiento de primera línea propuestos en las guías americanas y europeas Véase tabla 2

Semana	Monoterapia AASLD	Combinada AASLD		Combinada EASLD		
	PDN	PDN	AZA	PDN	BDN	AZA
1	60mg	30mg	50 ó 1-2mg/kg	60mg	9mg	0
2	40mg	20mg	50 ó 1-2mg/kg	50mg	9mg	0
3	30mg	15mg	50 ó 1-2mg/kg	40mg	6mg	50mg
4	30mg	15mg	50 ó 1-2mg/kg	30mg	6mg	50mg
5	20mg	10mg	50 ó 1-2mg/kg	25mg	6mg	100mg
6	20mg	10mg	50 ó 1-2mg/kg	20mg	6mg	100mg
7+8	20mg	10mg	50 ó 1-2mg/kg	15mg	6mg	100mg
8+9	20mg	10mg	50 ó 1-2mg/kg	12.5	6mg	100mg
>10	<20	10mg	50 ó 1-2mg/kg	<10	<6mg	100mg

PDN: Prednisona, AZA: Azatioprina, BDN Budesonida

Ya sea la monoterapia con corticoesteroides o en combinación con azatioprina ambos regímenes tienen eficacia similar para inducir la remisión, con una menor proporción de efectos adversos en la combinada (10 vs 44%).

La remisión bioquímica por lo general precede la respuesta histológica por 3-8 meses y raramente se logra antes de los 12 meses de tratamiento.

La respuesta subóptima al tratamiento incluye la falla al tratamiento, respuesta incompleta, toxicidad por fármacos y recaída post suspensión de tratamiento.

Mientras que existe un consenso para la instauración de la terapéutica de primera línea, hay poco acuerdo en torno a los tratamientos de rescate en los pacientes con respuesta subóptima y el rol que tienen los inmunomoduladores de segunda línea la mayoría de las veces es off-label, no está esclarecido, falta evidencia clínica y por lo tanto no están incluidos en las guías para su uso.

En torno a los factores predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune hay nula o poca evidencia.

En algunos estudios recientes se ha encontrado asociación entre edad temprana al diagnóstico, el sexo femenino, la presencia de fibrosis avanzada, la hipergammaglobulinemia, hipoferritinemia, el MELD >12 y la hipovitaminosis D como predictores de no respuesta a pacientes con hepatitis autoinmune.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Los pacientes con una respuesta bioquímica incompleta tienen mayor tasa de progresión de la enfermedad, peor pronóstico y desenlaces.
- ¿Cuáles son los factores predictores de respuesta bioquímica incompleta al tratamiento inmunosupresor en los pacientes con hepatitis autoinmune?

HIPOTESIS

- Existirán factores que predigan la no respuesta al tratamiento inmunosupresor en pacientes con hepatitis autoinmune.
- La edad temprana al diagnóstico, el sexo femenino, la presencia de fibrosis avanzada, la hipergammaglobulinemia, hipoferritinemia, el MELD >12 y la hipovitaminosis D serán factores predictivos de respuesta bioquímica incompleta al tratamiento inmunosupresor en pacientes con hepatitis autoinmune.

JUSTIFICACION

- La identificación y el reconocimiento de los factores predictivos de aquellos pacientes con hepatitis autoinmune que no responderán al tratamiento, podría permitir disminuir el umbral para el cambio temprano a tratamiento de segunda línea, dar una terapia inmunosupresora más potente de inicio y/o priorizar protocolo para trasplante hepático.

OBJETIVO

- Identificar los factores predictores de no remisión bioquímica al tratamiento inmunosupresor en pacientes con hepatitis autoinmune.

MATERIAL Y METODOS

- Se hizo la solicitud al archivo clínico de la lista de los pacientes codificados como hepatitis autoinmune durante el periodo del 2008-2018.
- Se realizó una revisión de todos los pacientes codificados con este diagnóstico para encontrar a los casos verdaderos de acuerdo a criterios de inclusión.
- Se realizó la base de datos con las variables deseadas a analizar.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio de cohorte, retrospectivo, transversal, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de 2008-2018
- Con un puntaje de HAI simplificado ≥ 5 pts
- Que cuenten con información de su evolución, tratamiento y seguimiento durante el primer año

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no cuenten con datos de su evolución y seguimiento durante el primer año de tratamiento
- Enfermedad hepática concomitante

DEFINICIÓN OPERACIONAL

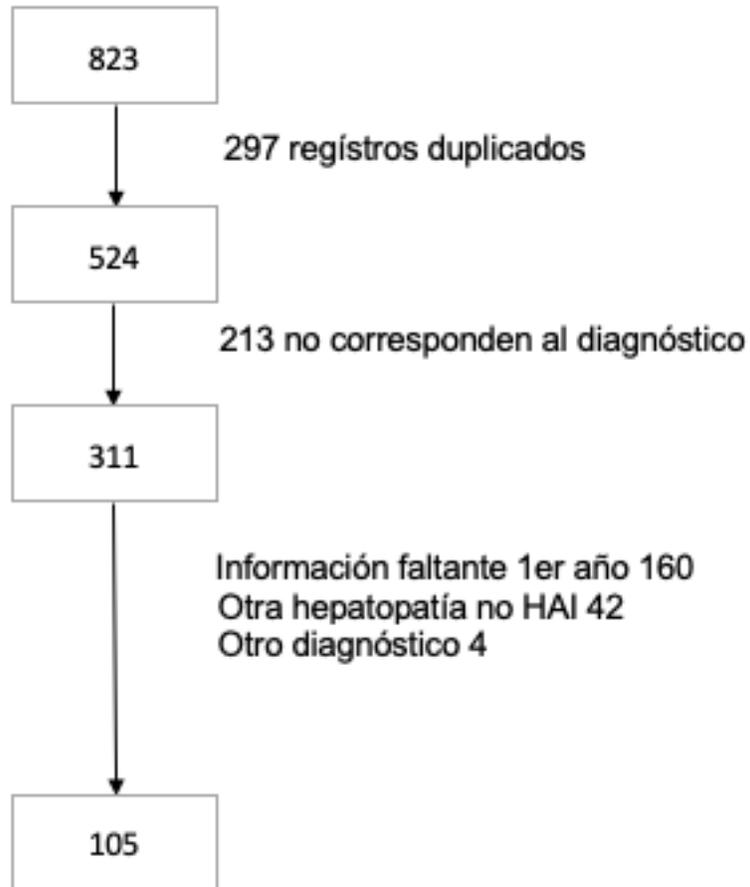
Remisión bioquímica fue definida de acuerdo a las guías de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática, con la normalización de las transaminasas (ALT y AST) a demás de inmunoglobulina G; cuando no estuvo disponible los valores de inmunoglobulina G se consideró remisión con transaminasas normales con un punto de corte de ALT <52 y AST <39

ANALISIS ESTADÍSTICO

- Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes y rangos intercuartiles, se utilizaron medias +/- desviaciones standard para variables continuas.
- Para el análisis por subgrupos y comparación de variables cuantitativas asociadas a remisión al año se utilizó la prueba de Mann Whitney, para variables categóricas se aplico la prueba de X^2 .
- Se realizó un ensayo de regresión logística univariado y multivariado para determinar las variables predictoras asociadas a no respuesta al tratamiento

- Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES



RESULTADOS

Tabla1. Variables al diagnóstico de la hepatitis autoinmune en toda la cohorte

Variable	Resultado n=105
Demográficos	
Mujeres	79% (83)
Edad al diagnóstico	39 años (29-51)
Inmunológicos	
Enfermedad autoinmune asociada	38.1% (40)
Anticuerpos anti nucleares (ANAs) >1:80	92.4% (97)
Anticuerpos anti músculo liso (ASMAs)	23.8% (25)
Anticuerpos anti LKM-1	8.6% (9)
Bioquímica	
Inmunoglobulina G IGG	2493 mg/dL (1989-3700)
Bilirrubinas Totales	3.5 mg/dL (1.1-10.3)
Bilirrubina Directa	2.1 mg/dL (0.3-5.9)
Bilirrubina Indirecta	1.4 mg/dL (0.7-4.2)
Alanina Aminotransferasa (ALT)	364 U/L (155-902)
Aspartato Aminotransferasa (AST)	430 U/L (149-949)
Fosfatasa Alcalina	157 U/L (121-212)
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	134.5 U/L (72-262)
Albumina	3.3 g/dL (2.7-3.8)
Globulinas	4.4 g/dL (3.6-5.3)
Creatinina	0.69 mg/dL (0.59-0.83)
INR	1.2 (1—1.4)
Hemoglobina	13.7 g/dL (12.3-14.9)
Leucocitos	6.0 x10 ³ (4.8-8)
Índice Neutrófilo / Linfocito	1.9 (1.4-3.1)
Plaquetas	195 K/ μ L (135-267)
Volumen Plaquetario Medio (VPM)	8.8 fL (7.7-9.7)
Ferritina	146 ng/mL (40-881)
Vitamina D	20 ng/mL (14-25)
Puntajes	
Puntaje Simplificado HAI	7 (6-8)
Puntaje MELD	13 (7-19)
Terapéutica	
Terapia combinada	78.1% (82)
Dosis de prednisona	0.5 mg/kg (0.37-0.72)

Se incluyeron un total de 105 pacientes al estudio, la mayoría fueron mujeres (79%), con una edad promedio de 39 años (29-51 años). La forma de presentación principal fue de forma incipiente en el 65.9% (65/105) de los casos, seguido de manera aguda 23.8% (25/105) y finalmente la crónica en etapa de cirrosis en el 14.3% (15/105).

El 38.1% de los pacientes tuvieron al menos una enfermedad autoinmune asociada, de las cuales la más frecuente fue la enfermedad tiroidea autoinmune (31.7%), el lupus (19.5%) y artritis reumatoide (14.6%).

El perfil inmunológico de los pacientes fue predominantemente como HAI tipo 1; el 100% tuvieron ANAs positivos, de los cuales el 92.4% de los pacientes tuvieron ANAs a títulos >1:80, el 23.8% (25/105) tuvieron ASMAs positivos y solo el 8.6% (9/105) tuvieron anti LKM-1 positivos.

En relación a las especificidades de los ANAs el patrón más frecuente fue el homogéneo en el 29.5%, seguido del moteado fino en un 26.7% y el moteado grueso en un 21.8% de los casos.

Gráfico 1. Especificidad de los anticuerpos anti-nucleares en la cohorte

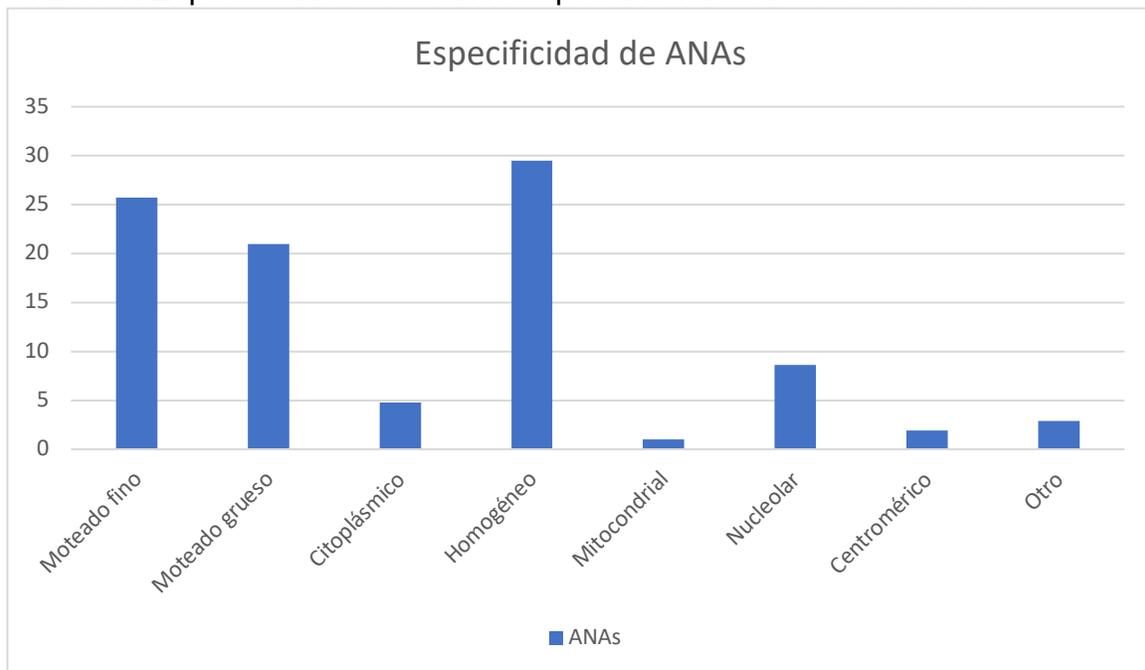


Gráfico 2. Asociación con enfermedades autoinmunes en la cohorte

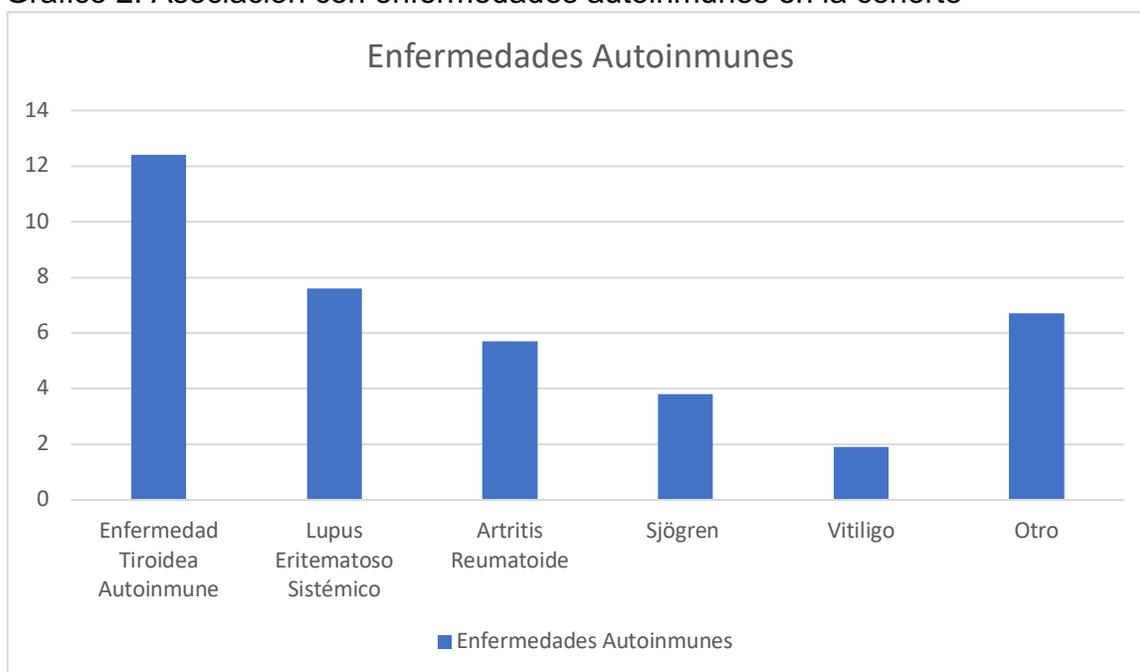


Tabla 2. Comparación de datos basales de subgrupos con y sin remisión al año del tratamiento

Variable	Con Remisión n=60	Sin Remisión n=45	P
Demográficos			
Mujeres	47 (78.3%)	36 (80%)	0.835
Edad al diagnóstico	41 años (29-51)	37 años (27-51)	0.515
Inmunológicos			
Enfermedad autoinmune asociada	22 (36.7%)	18 (40%)	0.728
Anticuerpos anti nucleares (ANAs) >1:80	55 (91.7%)	42 (93.3%)	0.75
Anticuerpos anti músculo liso (ASMAs)	10 (17.2%)	15 (34.1%)	0.05*
Anticuerpos anti LKM-1	3 (5.5%)	6 (14.6%)	0.127
Bioquímicos			
Inmunoglobulina G (IGG)	2393 mg/dL (1752-3560)	2600mg/dL (2032-3792)	0.314
Bilirrubinas Totales	4.6 mg/dL (1.2-17.1)	1.9 mg/dL (1-8.8)	0.109
Bilirrubina Directa	2.9 mg/dL (0.3-10)	0.83 mg/dL (0.3-4.6)	0.47
Bilirrubina Indirecta	2.2 mg/dL (0.74-7)	1 mg/dL (0.6-3.84)	0.067

Alanina Aminotransferasa (ALT)	597.5 U/L (224-1137)	203 U/L (107-542)	0.001*
Aspartato Aminotransferasa (AST)	596 U/L (212-1199)	260 U/L (128-588)	0.003*
Fosfatasa Alcalina	159 U/L (135-206)	150 U/L (116-227)	0.775
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	135 U/L (72-265)	134 U/L (72-266)	0.995
Albumina	3.35 g/dL (2.7-3.9)	3.1 g/dL (2.5-3.5)	0.047*
Globulinas	4.2 g/dL (3.5-5.1)	4.7 g/dL (4-5.9)	0.03*
Creatinina	0.67 mg/dL (0.59-0.81)	0.7 mg/dL (0.56-0.85)	0.572
INR	1.2 (1—1.4)	1.2 (1-1.3)	0.436
Hemoglobina	14 g/dL (12.6-15)	13.5g/dL (11.4-14.6)	0.077
Leucocitos	6.0 x10 ³ (4.8-8)	6.0 x10 ³ (5-8.2)	0.559
Índice Neutrófilo / Linfocito	1.8 (1.4-3.3)	2.1 (1.4-3)	0.889
Plaquetas	210 K/ μ L (155-267)	186 K/ μ L (111-268)	0.268
Volumen Plaquetario Medio (VPM)	9 fL (8-9.9)	8.2 fL (7.6-9.4)	0.102
Puntaje MELD	14 (7-21)	12 (7-17)	0.218
Terapéutica			
Terapéutica combinada	52 (86.7%)	30 (66.7%)	0.014*
Dosis de prednisona	0.55 mg/kg (0.41-0.73)	0.43 mg/kg (0.29-0.62)	0.045*

La tasa de no remisión en nuestra cohorte fue de 42.9%, los factores que se encontraron con significancia estadística fueron la positividad de anticuerpos anti músculo liso, los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, albúmina, globulinas, la monoterapia con prednisona y la dosis de prednisona.

Gráfico 3. Perfil inmunológico en el subgrupo de remisión vs. no remisión

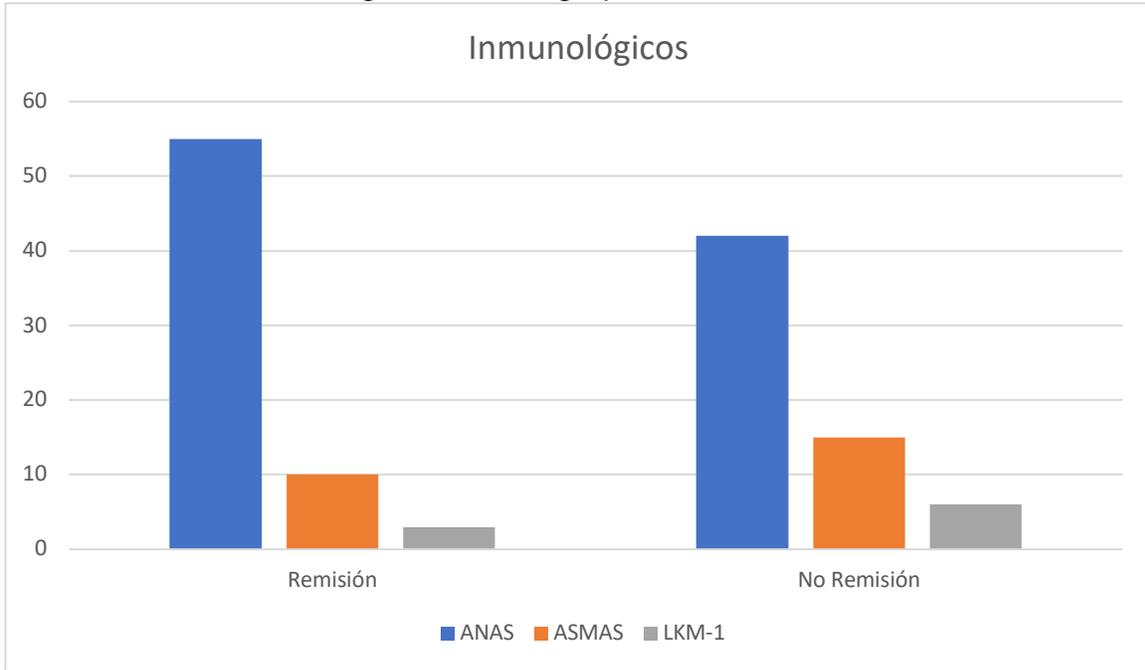
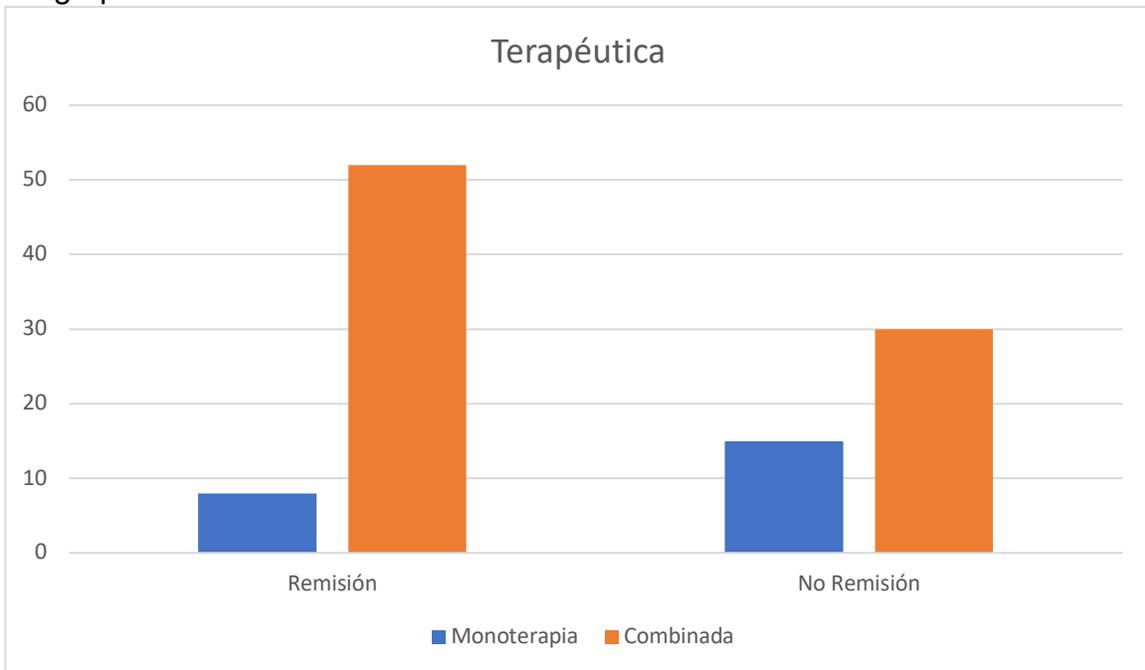


Gráfico 4. Comparación de terapéutica (monoterapia o combinada) en los subgrupos de remisión vs no remisión.



Se realizó un análisis de regresión logística, agregando al modelo aquellas variables que en el univariado tuvieron una $p < 0.01$.

Se incluyeron 3 variables categóricas (forma de presentación, esquema de tratamiento y anticuerpos anti-músculo liso) y 9 variables cuantitativas (bilirrubinas totales, bilirrubina indirecta, ALT, AST, albumina, globulinas, hemoglobina, volumen plaquetario medio y dosis de prednisona).

De éstas, solo dos variables se mantuvieron con significancia:

1. AST, $p = 0.01$ (IC 95% de 0.99 a 1.0)
2. Globulinas, $p = 0.011$ (IC 95% de 1.11 a 2.34)

CONCLUSIONES:

Ni la edad temprana al diagnóstico, el sexo femenino, la presencia de fibrosis avanzada, la hipergammaglobulinemia, hipoferritinemia, el MELD >12 y la hipovitaminosis D como se ha visto en estudios previos fueron factores predictivos de respuesta bioquímica incompleta al tratamiento inmunosupresor en pacientes con hepatitis autoinmune.

En el análisis multivariado de nuestra cohorte sólo los niveles bajos de AST y niveles altos de globulinas conservaron su significancia estadística.

REFERENCIAS

1. Manns M. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010 51, 2193–2213
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015 63, 971–1004.
3. Lammert C, M. Loy V, Oshima K, Gawrieh S. Management of difficult cases of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* (2016) 18: 9
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja A, Manns M et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 12;4: 18017
5. Tan P, Marotta P, Ghent C Adams P, et al. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver International* 2005 25: 728–33
6. Montano-Loza A, Carpenter H, Czaja A. 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: 1138-45
7. Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, Navarro V, et al. Serologic Markers Do Not Predict Histologic Severity or Response to Treatment in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 98-103
8. Hieng J, Blair R, Miles C, Stedman C. Predictors of Poor Outcome in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Population Based Study *Hepatology* 2013;57:2399-406
9. Muratori P, Lalanne C, Bianchi F, Lenzi M, et al. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liv Dis.* 2016 48: 1078-81
10. Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Lalanne C, et al. Hyperferritinemia and hypergammaglobulinemia predict the treatment response to standard therapy in autoimmune hepatitis. *PLoS ONE* 2017 12(6): e0179074.
11. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated with Severe Histological Features and Poor Response to Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis 2014; 59:3035-42
12. Abdel Razik A, mousa N, Zakaria S, Elhelaly R, et al. New predictive factors of poor response to therapy in autoimmune hepatitis: role of mean platelet volume. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29,12: 1373-79
13. Ebadi M, Bhanji R, Mazurak V, Lytvyak et al. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 1-10