



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



DR. EDUARDO LICEAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

PREVALENCIA, DESCRIPCION GENERAL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS, DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

Camilo Andrés Rivera Parrado

TUTORES DE TESIS:

DRA. MARTHA PATRICIA YAÑEZ LOPEZ

ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRIA - GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. ROSANA HUERTA ALBARRAN

ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRIA – NEUROLOGIA PEDIÁTRICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

“Por mi raza hablará el espíritu”



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.

DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGON
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

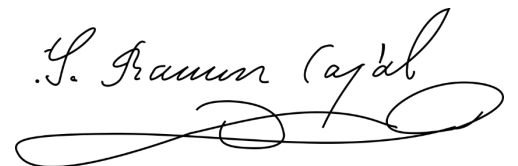
1

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ
COORDINADORA DE EDUCACION DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

DRA. MARTHA PATRICIA YAÑEZ LOPEZ
ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRIA- GASTROENTEROLOGÍA PEDIATRICA
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

DRA. ROSANA HUERTA ALBARRAN
ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRIA- NEUROLOGIA PEDIATRICA
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

“todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”.



Of. No. DECS/JPO-941-2021

Ciudad de México a 15 de septiembre del 2021

Dr. Camilo Andres Rivera Parrado
Servicio de Pediatría
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "**Tituloa anterior: FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA. Tituloa actual: PREVALENCIA, DESCRIPCIÓN GENERAL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA**", (572-355/21) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-941-2021

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 2000



TABLA DE CONTENIDO

1	RESUMEN:	6
2	ANTECEDENTES.	7
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4	JUSTIFICACIÓN	11
5	HIPÓTESIS	12
6	OBJETIVOS	12
6.1	Objetivo general	12
6.2	Objetivos específicos	12
7	METODOLOGÍA	12
7.1	Tipo y diseño de estudio	12
7.2	Población.....	12
7.3	Tamaño de la muestra	13
7.4	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	13
8	Definición de las variables	14
9	Descripción de la obtención de la información y metodología requerida	17
10	Flujograma	18
11	Análisis estadístico	18
12	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19
13	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	19
14	RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	20
15	RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	20
16	RECURSOS NECESARIOS	20
17	RESULTADOS	21
18	DISCUSIÓN	29
19	CONCLUSIONES	31
20	REFERENCIAS	32
21	ANEXOS	34
21.1	Anexo 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI:.....	34



SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

115 AÑOS DE DAR VIDA A LOS MEXICANOS
HGM
HOSPITAL
GENERAL
DE MÉXICO
Año Encendido

Anexo 2. Tabla 2. Algoritmo de diagnóstico para la evaluación de la sospecha de HAI después de la exclusión de enfermedades virales, farmacológicas, hereditarias y metabólicas..... 36

21.2 Anexo 3. Tabla 3. Algoritmo de tratamiento de hepatitis autoinmune. 37

21.3 Anexo 4. Hoja de recolección de datos..... 38



PREVALENCIA, DESCRIPCIÓN GENERAL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA

1 RESUMEN:

ANTECEDENTES: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de etiología desconocida. Caracterizada por presentar: hepatitis de interfase, hipergammaglobulinemia policlonal, títulos séricos altos de autoanticuerpos no órgano-específicos y específicos de hígado, en ausencia de otra enfermedad hepática con una respuesta favorable a la inmunosupresión.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: En México, la incidencia de la HAI se sitúa en la edad prepuberal con predominio del sexo femenino 3:1; siendo la fatiga el síntoma agudo más frecuente descrito en el 85% de los casos al diagnóstico. Se desconoce la prevalencia de HAI en nuestro hospital, así como sus características clínicas, por lo que se pretende determinarlo en el presente estudio.

JUSTIFICACIÓN: La HAI es poco frecuente, con una presentación variable, pero se debe sospechar en aquellos casos de enfermedad hepática en los que se excluyen las etiologías comunes. Conocer la frecuencia de la HAI y las características más comunes de su presentación, permitirá ser la base para desarrollar estrategias para un diagnóstico e intervención terapéutica oportuna.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia, características clínicas y marcadores diagnósticos de la hepatitis autoinmune en pediatría en el Hospital General de México.

METODOLOGÍA: Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron los diagnósticos de los pacientes atendidos en consulta externa y hospitalización de pediatría con los códigos CIE-10 K70 a K77.

RESULTADOS: Se encontraron 33 pacientes con diagnósticos de enfermedad inflamatoria del hígado no específica, insuficiencia hepática y hepatitis reactiva, se aplicaron los criterios simplificados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) del 2008, 18 pacientes cubrieron 6 criterios quedando como diagnóstico probable de HAI y solo uno con reporte de biopsia compatible con diagnóstico de HAI con más de 7 puntos. No pudiendo determinar la prevalencia, y determinando que comparten en común características como náusea, dolor abdominal y anorexia, cursando con transaminasas elevadas y marcadores inmunológicos positivos.

CONCLUSIONES: En este estudio no se pudo llegar a abarcar el título ya que la muestra de la población no fue significativa secundario a sub diagnóstico de casos compartibles con HAI, y debido a que la mayoría de los casos compartibles no se realizó biopsia ni toma de marcadores más específicos para hacer más certero el diagnóstico de HAI.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, anticuerpos, insuficiencia hepática, cirrosis.

PREVALENCIA, DESCRIPCIÓN GENERAL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA.

2 ANTECEDENTES.

HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI). Enfermedad inflamatoria crónica del hígado (1) o hepatopatía inflamatoria progresiva de etiología desconocida, que sin tratamiento evoluciona a enfermedad hepática terminal (2); se caracteriza por presentar hepatitis de interfase, hipergammaglobulinemia policlonal, títulos séricos altos de autoanticuerpos no órgano-específicos y específicos de hígado, en ausencia de otra enfermedad hepática y una respuesta favorable a la inmunosupresión (1-3)

EPIDEMIOLOGÍA. La HAI ocurre a nivel mundial en niños y adultos de todas las edades y en todas las etnias, incluidos los individuos blancos, los negros, los de ascendencia asiática o los nativos e indígenas estadounidenses (2). Predomina principalmente en mujeres adultas (71%-95%) (4) y niñas (60%-76%) (4), en la hepatitis autoinmune tipo 1 (HAI 1) existe relación mujer/hombre 4:1 y en la hepatitis autoinmune tipo 2 (HAI 2) de 10:1. La incidencia mundial va de 0.7 (sur de Israel) a 2 (Cantebury Nueva Zelanda) por 100,000 habitantes; mientras que la prevalencia va de 4 (Singapur) a 25 (Cantebury Nueva Zelanda) por 100,000 habitantes. En Europa, la incidencia reportada es de 0.9 a 2 por 100,000 habitantes por año, con una prevalencia de 11 a 25 por 100,000 habitantes, con una mediana de edad de 10 años (2-15 años) (1). Las estimaciones de la incidencia de HAI-1 en adultos y niños en la segunda parte del siglo XX de Japón, Francia, Austria, Reino Unido, Noruega y España oscilaron entre < 0,1 y 1,9 casos por 100.000 personas por año (2), hay pocos datos disponibles sobre la prevalencia y la incidencia en los países del sur y este de Asia debido en parte a la alta prevalencia de la hepatitis B crónica. La incidencia en pediatría es más baja, oscilando entre 0.23 (Canadá) y 0,4 por 100.000 personas por año (Estados Unidos) (4), con dos picos de edad: de 10 a 30 años y de 40 a 60 años (4). Se desconoce la prevalencia de hepatitis autoinmune (HAI) que afecta principalmente a niños y adolescentes a nivel mundial y existen algunos reportes en Canadá y Estados Unidos (2-3) de 2.4 a 9.9 por 100,000 personas (4); así como una incidencia anual de 0.23 casos por cada 100,000 niños según la cohorte canadiense (2), en la cual la HAI-1 se diagnosticó 5,5 veces más frecuente que la HAI-2.

En México, el pico de incidencia se sitúa en la edad prepuberal, con un promedio de edad de 10 años al momento del diagnóstico para HAI 1 y de 6 años para HAI 2, con predominio del sexo femenino 3:1 (3).

CUADRO CLINICO. Su forma de presentación es amplia y heterogénea, varía desde la forma asintomática (25% al 34%) (4), la subclínica (25%) y la aguda (75%), hasta la cirrosis (en un 40% de los casos) y falla hepática aguda (4-5); siendo más frecuentes los síntomas agudos en la HAI 1 en un 40 a 50% de los pacientes, mientras que en la HAI 2 en un 25%

(2). Su edad de aparición es principalmente en dos periodos, ya sea en la segunda década de la vida o entre la quinta y sexta década. La mayoría de los pacientes cuando presentan síntomas agudos a su diagnóstico se manifiestan por fatiga (85%) (2,4), anorexia, amenorrea, diarrea, náuseas, dolor abdominal, prurito, artralgias, pérdida de peso (lo cual sugiere malignidad) (4), orina oscura y heces pálidas en un 40 a

50%. Los síntomas pueden presentarse de 6 meses hasta años antes de su diagnóstico en el 40% de los casos con HAI 1 y 25% de los casos con HAI 2 (2-3). Dentro de las manifestaciones extrahepáticas están las dermatológicas (17%) (5), como erupción eritematosa transitoria, psoriasis, vitíligo, urticaria, acné, liquen plano, eritema nodoso, candidiasis mucocutánea y pioderma gangrenoso (1,6). La HAI se puede presentar con elevación de enzimas hepáticas e insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía grado II a IV, que se desarrolla entre 2 semanas y 2 meses después del inicio de los síntomas, 3% en HAI 1 y 25% en HAI 2 (2,5). Estos pacientes también pueden presentar complicaciones de cirrosis e hipertensión portal (telangiectasias, ascitis, encefalopatía, várices esofágicas con o sin sangrado) en un 10% de los casos (2,7).

Se ha encontrado relación con enfermedades autoinmunes (14%- 44% más frecuentes en pacientes con HLA DRB1) (4,8,9), en familiares directos 40% y hasta un 20% de pacientes con HAI tiene un trastorno autoinmune como tiroiditis de Hashimoto (10%-18% en HAI 1)(4), artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica, vitíligo, celaquía (2,8%-3,5%) (4,10), diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis, trombocitopenia idiopática, urticaria pigmentosa, hipoparatiroidismo, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, síndrome poliglandular autoinmune y enfermedad de Adisson (2-3).

CLASIFICACIÓN. (11) La enfermedad se divide en tres tipos fundamentales según el tipo de anticuerpos séricos detectados en el momento del diagnóstico, que se utilizan como marcadores inmunoserológicos (3).

- Tipo I: predomina en mujeres jóvenes con un promedio de edad entre 35 y 40 años. En ella se destaca la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y antiactina. Este último, el más específico, aunque no muy fácilmente asequible desde el punto de vista tecnológico (3).



- Tipo II: predomina en los niños (2-14 años), pero los adultos también pueden padecerla. Se caracteriza por la presencia de los autoanticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón tipo 1 (*liver kidney microsome antibody*, LKM1) o anti citosol hepático tipo 1 (anti LC-1) (3).
- Tipo III: Hepatitis autoinmune seronegativa (3) o criptogénica. Un 20% responde a terapéutica esteroidea (1) y se asocia a anemia aplásica (2) (19%-34% de los pacientes norteamericanos y alemanes) (4,12,13)

DIAGNÓSTICO. La HAI carece de un marcador diagnóstico específico (4) (ver anexo 1 y 2), posee amplia variedad de fenotipos clínicos y debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en los pacientes asintomáticos. No se puede realizar el diagnóstico sin una biopsia hepática y hallazgos histológicos compatibles (4,14), además debe tener alteraciones en algunas de las siguientes pruebas bioquímicas hepáticas (5):

- **Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST):** Puede exceder 10-20 veces el límite superior de la normalidad, con una proporción de fosfatasa alcalina (FA) - ALT o AST <1:5 (1).
- **Elevación de gammaglobulina IgG,** (marcador confiable para evaluar la respuesta al tratamiento durante el seguimiento) (5). La inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina M (IgM) suelen ser normales(1), mientras que en la HAI 1 hasta un 15% y en la HAI 2 hasta en un 25% los niveles de IgG son normales(2), en la HAI 1 existe deficiencia parcial de IgA hasta en un 40%(2).
- **Anticuerpos antinucleares (ANA).** Es el más común, puede ser el único presente en HAI 1: título 1:20(1-2).
- **Anticuerpos antimúsculo liso (AML).** Más específicos que los ANAs para HAI 1 en un 65%:título 1:20(1-2).
- **Anticuerpos anti-actina F IgG (AAA).** Son más específicos que los ANAs para HAI 1(1).Se ha asociado a dependencia del tratamiento y progresión a insuficiencia hepática, enfermedad clínica, histológica severa y recaída(3) (86% -100)(4).
- **Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble / hígado-páncreas (SLA-LP).** En HAI 1 con una especificidad del 10-30% y del 99% (4) para HAI 2 (1) y HAI 3 (6). Indica enfermedad más grave, con peor pronóstico (2), predicción de recaída, dependencia de tratamiento y mayor frecuencia de muerte por insuficiencia hepática (3).
- **Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos perinucleares (p-ANCAS):** En HAI 1(1-2) del 50% al 92% carecen de especificidad diagnóstica (4).
- **Anti-mitocondriales (AMA)** en la HAI 1 y colangitis biliar primaria (1-2)
- **Anticuerpos anti-ADN bicatenario (anti-DNA):** presentes en HAI 1(25-35%), HAI 2 y lupus eritematoso sistémico (1).



- **Anticuerpo anti-microsomal hepático / renal 1 (ANTI LKM 1):** Se dirigen hacia la enzima CYP2D6 de citocromo P450, título 1:10 (1-2).
- **Anticuerpo anti-microsomal hepático / renal 3 (ANTI LKM 3):** Se dirige contra la uridina 5'-difosfo- glucuronosiltransferasa (es raro)(1), se presenta en el 17% (4).
- **Anti citosol hepático (ALC-1) (1)>1:10 (2)** principalmente en niños con enfermedad hepática grave(4), progresión rápida a cirrosis o asociado a otras enfermedades autoinmunes (3), típico de enfermos menores de 20 años (6)
- **Hepatopancreático:** HAI tipo 3 (6,12,15)
- **Antirreceptores de la asialoglicoproteína (ANTI ASGPR):** se relacionan con la actividad histológica y con la respuesta al tratamiento o la refractariedad al mismo (5-6).
- **ANTI-A ACTININA:** Marcador en investigación que está presente en el 42% de los pacientes con HAI (4).

Los títulos de autoanticuerpos en adultos y niños reflejan aproximadamente la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, pero no son biomarcadores establecidos de la actividad de la enfermedad o el resultado del tratamiento. (4)

Biopsia hepática: La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico de la HAI, para determinar su gravedad (inflamación y fibrosis) e indicar el tratamiento (6). La hepatitis de interfase es el sello histológico de la HAI (4), en la cual existe daño infiltrativo inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas que cruzan la placa limitante (demarca el límite entre el espacio porta y los hepatocitos) (5) e invaden el parénquima circundante, los hepatocitos se inflaman y sufren necrosis picnótica (86%) con hepatitis panlobulillar (47%) (4) y necrosis centrolobulillar 29% (2,4)-podemos encontrar en la biopsia: a) Infiltrados de células mononucleares linfoplasmocítico portal (66%), eosinófilos (2,4), b) Formación de rosetas hepatocitarias (1-2) (33%) (4), c) Emperipolesis (linfocitos endocitados dentro de hepatocitos) (5) (penetración de una célula intacta en otra célula intacta, y ambas células conservan la viabilidad 65%) (4), d) Lesion periportal / hepatitis de interfase (1-2), e) Cambios en vías biliares / reacción y lesión ductal (80%) (1,5), f) Células de Kupffer con gotitas hialinas (2).

TRATAMIENTO. Se debe tratar cuando se excluyen etiologías infecciosas y metabólicas, ya que al momento del diagnóstico un 38% de niños tienen cirrosis (4). El tratamiento estándar se basa en prednisolona o prednisona 2 mg/kg/día (dosis máxima de 60 mg al día) con reducción progresiva de 4 a 8 semanas en paralelo a la disminución de niveles de transaminasas con dosis de mantenimiento de 2.5 a 5 mg/día con toma de pruebas de función hepáticas semanales. Se considera agregar azatioprina(16) como ahorrador de esteroideo cuando se presentan efectos secundarios graves del esteroide o los niveles de transaminasas dejan de disminuir, se inicia con 0.5 mg/kg/día con aumento máximo a 2.5mg/kg/día, también se puede agregar al completar 2 semanas de tratamiento esteroide.



ya que el 85% de pacientes van a requerir de azatioprina. El tratamiento combinado desde el comienzo con esteroide mas azatioprina generó 93% de efectos adversos y 67% de recaída, en comparación con el tratamiento escalonado que presentó 18-38% de efectos secundarios y 33 a 36% de recaída. Ante refractariedad se puede usar budesonida 3 mg (17) cada 8 horas junto con azatioprina. Se ha reportado el uso en casos de difícil manejo, con ciclosporina A (4mg/kg/día), tacrolimus, infliximab(18) y micofenolato de mofetilo (20mg/kg); el tratamiento en general va de 2 a 3 años (2). La gravedad de la enfermedad es similar en las dos clases, la HAI 2 se presenta como insuficiencia hepática aguda y refractariedad al retirar tratamiento.(19) (ver anexo 3)

PRONÓSTICO. El tratamiento temprano evitará la progresión de la enfermedad,(20) el desarrollo de complicaciones y mejorará la supervivencia de los pacientes. En aquellos pacientes que responden bien al tratamiento el pronóstico es bueno(21,22) pero hay que asegurar el cumplimiento de la terapia inmunosupresora. El no cumplir de forma adecuada el tratamiento conlleva un alto riesgo de recaída (3).

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la prevalencia de hepatitis autoinmune (HAI) en la población juvenil a nivel mundial y existen algunos reportes en Canadá y Estados Unidos de 2.4 a 9.9 por 100, 000 personas; así como una incidencia anual de 0.23 casos por cada 100,000 niños según la cohorte canadiense (4). En México, se han encontrado reportes de incidencia en la edad prepuberal, con un promedio de 10 años al momento del diagnóstico para HAI 1 y de 6 años para HAI 2, con predominio del sexo femenino 3:1(3); siendo la fatiga el síntoma agudo más frecuente descrito en el 85% de los casos al diagnóstico (2, 4). Se desconoce la prevalencia de HAI en nuestro hospital, así como sus características clínicas y presencia de marcadores diagnósticos, por lo que se pretende determinarlo en el presente estudio.

4 JUSTIFICACIÓN

La HAI es poco frecuente, con una presentación variable y diversa, Saadah y cols (7) estudiaron retrospectivamente a 30 pacientes pediátricos en un periodo de 28 años, encontrando un pronóstico favorable, con 90% de sobrevida libre de trasplante a 10 años y un estilo de vida normal o muy cercano a la normalidad en estos pacientes, a pesar de presentar cirrosis. Es de vital importancia siempre sospechar como diagnostico diferencial la HAI en aquellos casos compartibles con enfermedad hepática en donde se excluyen las etiologías mas comunes, su identificación precoz y diagnostico oportuno apuestan a disminuir las posibles secuelas del avance de la enfermedad y con ello mejorar su pronóstico y supervivencia, por lo que conocer la prevalencia de la HAI, las características más comunes de su presentación, así como marcadores diagnósticos habitualmente positivos permitirá ser la base para desarrollar estrategias para un diagnóstico e intervención terapéutica oportuna.



5 HIPÓTESIS

La fatiga es el hallazgo clínico más frecuente al diagnóstico de la hepatitis autoinmune en más del 85 % de los casos.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Determinar la prevalencia, características clínicas y marcadores diagnósticos de la hepatitis autoinmune en pediatría en el Hospital General de México.

6.2 Objetivos específicos

- Conocer las alteraciones bioquímicas más frecuentes en los pacientes con HAI.
- Identificar la sintomatología más frecuente al momento de diagnóstico de HAI y tiempo de evolución de los síntomas previo al mismo.
- Determinar la frecuencia de cirrosis, insuficiencia hepática y encefalopatía al diagnóstico.
- Describir el tratamiento inicial al momento de diagnóstico de HAI.
- Determinar la frecuencia de efectos adversos durante el tratamiento de HAI.
- Determinar la frecuencia de recaídas y/o mortalidad secundaria a HAI.

7 METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

7.2 Población

Expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga.

7.3 Tamaño de la muestra

Con base en lo reportado por Mieli Vergani, y colaboradores en 2018 en relación a una frecuencia del 85% de fatiga como síntoma agudo más frecuente al diagnóstico de hepatitis autoinmune (2); se calcula la muestra a través del programa Epi Info versión 5.4.6 para un intervalo de confianza del 80%, considerando 85 % de frecuencia, con un rango de error del 5%, encontrándose una N de 84 expedientes de pacientes que acuden a valoración a pediatría por HAI.

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el periodo de enero del 2016 a diciembre del 2020.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos.

Criterios de eliminación

- No aplica al ser un estudio retrospectivo.

8 Definición de las variables

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Unidad de Medición	Codificación
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino	0 = Masculino 1 = Femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de HAI	Cualitativa nominal dicotómica	< 10 años > 10 años	0 = < 10 años 1 = > 10 años
Raza	Grupos étnicos	Cualitativa nominal politómica	Mestizo Blanco Indígena Otro	0 = mestizo 1 = blanco 2 = indígena 3 = otro
Lugar de origen	Zona demográfica de donde actualmente habita	Cualitativa nominal politómica	Ciudad de México Estado de México Puebla Tlaxcala Hidalgo Norte del país Sur del país Extranjero	0 = Ciudad de México 1 = Estado de México 2 = Puebla 3 = Tlaxcala 4 = Hidalgo 5 = Norte del país 6 = Sur del país 7 = Extranjero
Manifestaciones clínicas	Relación entre signos y síntomas que presenta al diagnóstico de la enfermedad	Cualitativa nominal politómica	Malestar general Fatiga Anorexia Pérdida de peso Náusea y vómito Dolor abdominal Hepatomegalia Esplenomegalia Ictericia Ascitis Prurito Artralgias Acolia	0 = Malestar general 1 = Fatiga 2 = Anorexia 3 = Pérdida de peso 4 = Náusea y vómito 5 = Dolor abdominal 6 = Hepatomegalia 7 = Esplenomegalia 8 = Ictericia 9 = Ascitis 10 = Prurito 11 = Artralgias 12 = Acolia



			Coluria Diarrea Amenorrea Otro	13 = Coluria 14 = Diarrea 15 = Amenorrea 16 = Otro
Lesiones dermatológicas	Presencia de lesiones en la piel asociadas a la HAI	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí
Tiempo de evolución	Tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de HAI	Cuantitativa continua	< 30 días 1 a 12 meses 1 a 5 años > 5 años	0 = < 30 días 1 = 1 a 12 meses 2 = 1 a 5 años 3 = > 5 años
Transaminasas	Marcadores de daño en la célula hepática	Cualitativa ordinal	Disminuidas Normal Elevadas	0 = Disminuidas 1 = Normal 2 = Elevadas
Marcadores inmunológicos para HAI	Marcadores de diagnóstico específico de HAI	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo	0 = Negativo 1 = Positivo 2 = No realizados
Marcadores de hepatitis viral	Marcadores de diagnóstico específico de Hepatitis virales	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo	0 = Negativo 1 = Positivo 2 = No realizados
Niveles de inmunoglobulinas	Niveles de proteínas sanguíneas que actúan como anticuerpos (IgG, IgM)	Cualitativa nominal politómica	Disminuidos Normales Elevados	0 = Disminuidos 1 = Normales 2 = Elevados 3 = No realizados
Biopsia hepática	Extracción de una pequeña muestra de tejido hepático para	Cualitativa nominal politómica	Normal Inespecífico Compatible con HAI Otros	0 = Normal 1 = Inespecífico 2 = Compatible con HAI 3 = No realizada





	visualización microscópica			
Cirrosis	Enfermedad degenerativa a celerada del parénquima hepático	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí
Insuficiencia hepática	Incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí
Encefalopatía hepática	Presencia de alteración del estado de alerta de etiología hepática	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí
Tratamiento	Tratamiento empleado al diagnóstico de HAI	Cualitativa nominal politómica	Ninguno Esteroides Azatioprina Budesonida/ Azatioprina Esteroides/ Azatioprina Esteroides /Micofenolato Esteroides Ciclosporina A Otros	0 = Ninguno 1 = Esteroides 2 = Azatioprina 3 = Budesonida/ Azatioprina 4 = Esteroides/ Azatioprina 5 = Esteroides /Micofenolato 6 = Esteroides / Ciclosporina A 7 = Otros
Eventos adversos	Efecto adverso presentado como consecuencia del tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí



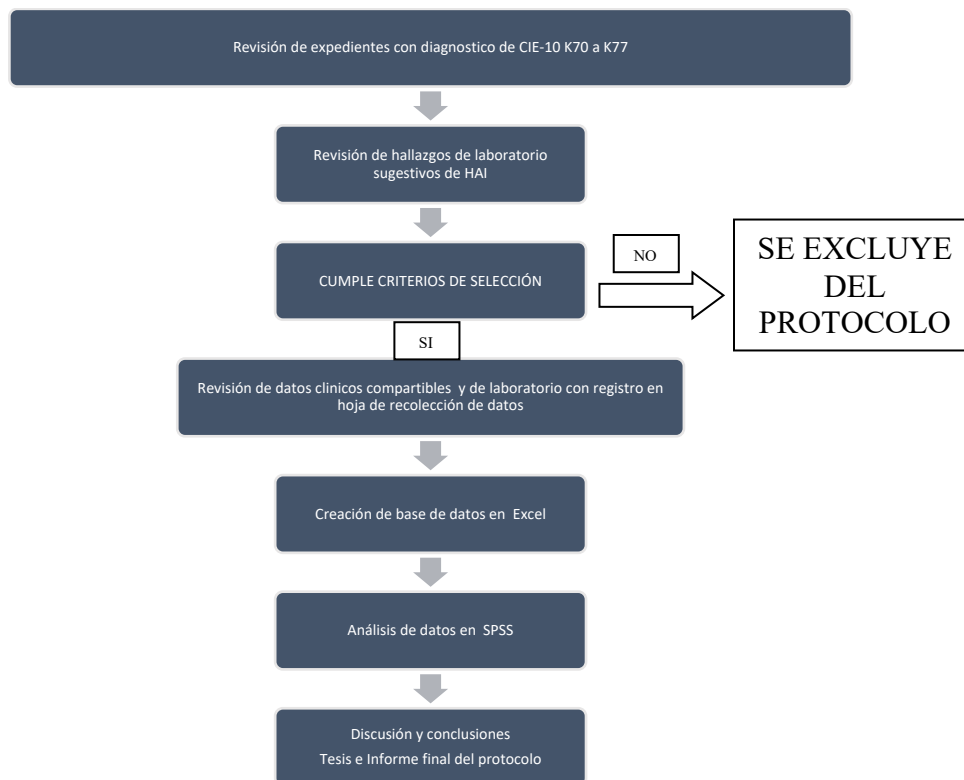
	empleado para la HAI			
Recaídas	Empeoramiento de marcadores inmunológicos (aumento progresivo o seroconversión a positivo)	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí
Mortalidad	Muerte secundaria a HAI	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0 = No 1 = Sí

9 Descripción de la obtención de la información y metodología requerida.

Inicialmente se registrará el protocolo en el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México, una vez aceptado se revisarán los diagnósticos de los pacientes atendidos en consulta externa y hospitalización de pediatría con los códigos CIE-10 K70 a K77, posteriormente se buscarán los expedientes y se decidirá los que se incluirán en el protocolo acorde a los criterios de selección, se revisarán los laboratorios de perfil hepático, marcadores inmunológicos y reporte de biopsia para cada uno de ellos, con su posterior registro en la hoja de recolección de datos (ver anexo 4), para recopilar la información en la hoja de cálculo de Excel y así poder ser analizados por el programa estadístico SPSS versión 21. Finalmente se compilarán los datos con el objetivo de elaborar la tesis de graduación de la especialidad de pediatría.



10 Flujoograma



11 Análisis estadístico

Se realizará análisis univariado con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias relativas para variables cualitativas. Todas las estimaciones estadísticas se realizarán por medio del programa estadístico SPSS Versión 21.

12 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2021									
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	
Elaboración de Marco Teórico	■									
Elaboración de protocolo	■									
Solicitud de Registro a Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes					■					
Recolección de datos*										
Análisis Estadístico							■			
Resultados y Elaboración de Tesis									■	

19

*Una vez aceptado por Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del HGM

13 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este protocolo será sometido al Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México, y no podrá iniciarse hasta que se obtenga su aprobación. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su artículo 17 se clasifica en la categoría I (investigación sin riesgo) que se trata de una investigación observacional retrospectiva en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que no se obtendrá consentimiento informado. Al manejar información retrospectiva (expedientes) se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente para fines académicos y de investigación.

14 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con los resultados de este estudio se pretende:

- Elaboración de tesis para graduación de la Especialidad de Pediatría.
- Es vital poder disuadir a la comunidad medica del hospital general de México y gremio medico en general de la importancia de la identificación temprana de la HAI como punto elemental del tratamiento y pronostico a largo plazo.
- Siendo la HAI una enfermedad con tan poca prevalencia en queremos contemplar el panorama en nuestra región, para en un futuro extrapolar los datos y valorar su comportamiento en la población infantil mexicana.

15 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos	Médicos adscritos al servicio de pediatría: Encargados de asesorar en la elaboración del protocolo, organización, análisis y metodología Médico residente de la especialidad de pediatría: Encargado de elaboración de protocolo, búsqueda y análisis de datos
Materiales	Expedientes clínicos y electrónicos (laboratorio e imagen) de pacientes del Servicio de Pediatría.
Financieros	Propios de la institución: hojas, impresiones, uso de sistema de expediente clínico

16 RECURSOS NECESARIOS

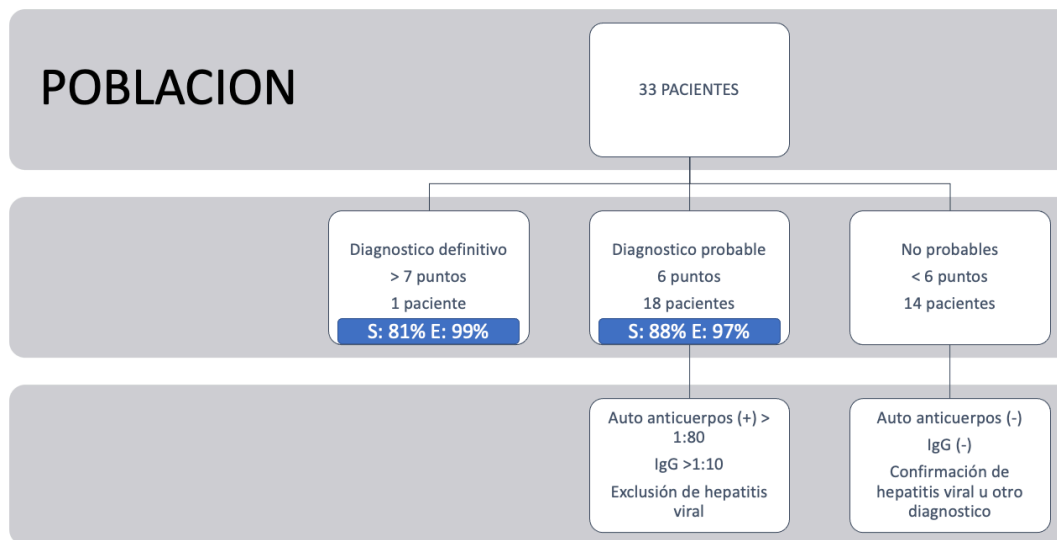
No se requieren recursos financieros ni materiales adicionales. (No se hará uso de recursos monetarios de hospital, de igual manera recurso humano del mismo ajeno a los investigadores ya descritos) Se requiere autorización por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga y con ello autorización para revisión de expedientes electrónicos, de imagen y de laboratorio.



Se incluyeron 33 pacientes con diagnósticos de enfermedad inflamatoria del hígado no específica, insuficiencia hepática y hepatitis reactiva vistos en los servicios de consulta externa y hospitalización de pediatría del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga, algunos en seguimiento por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, se captaron las variables en la hoja de recolección de datos, posteriormente, se aplicaron los criterios simplificados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), del 2008 con el propósito de incluir o excluir expedientes.

De los 33 pacientes, 14 casos no cumplieron criterios para HAI con una puntuación de menor de 4 puntos (GIHA), que los catalogó como no probables, nunca presentaron positividad a autoanticuerpos, no elevaron IgG, algunos mostraron marcadores positivos para hepatitis viral y la mayoría no fueron candidatos a biopsia, por lo cual nos queda una n=19 pacientes para el procesamiento del resto de las variables

Relacionado a las manifestaciones clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas se llegó al diagnóstico definitivo de HAI tipo I en un paciente, que de acuerdo a los criterios diagnósticos mencionados cumplió con la definición de diagnóstico definitivo, siendo tres pacientes que por clínica, bioquímica y perfil inmune podrían catalogarse como diagnósticos confirmados, cabe destacar que existe la necesidad de realizar una biopsia para llegar al diagnóstico definitivo, pero en estos pacientes los reportes de biopsia no fueron concluyentes ya que no presentaban histológicamente características compatibles o típicas, las cuales pueden hablar de enfermedad avanzada o descartar HAI, por lo que se quedaron como diagnóstico probable el 78% (15 pacientes), ya que no se realizaron biopsias y la mayoría perdió el seguimiento por el servicio, Es importante señalar y se debe tomar en cuenta que existen otros autoanticuerpos a los que aún no tenemos acceso en nuestro hospital y estos pacientes podrían ser positivos (Ver gráfica 1).

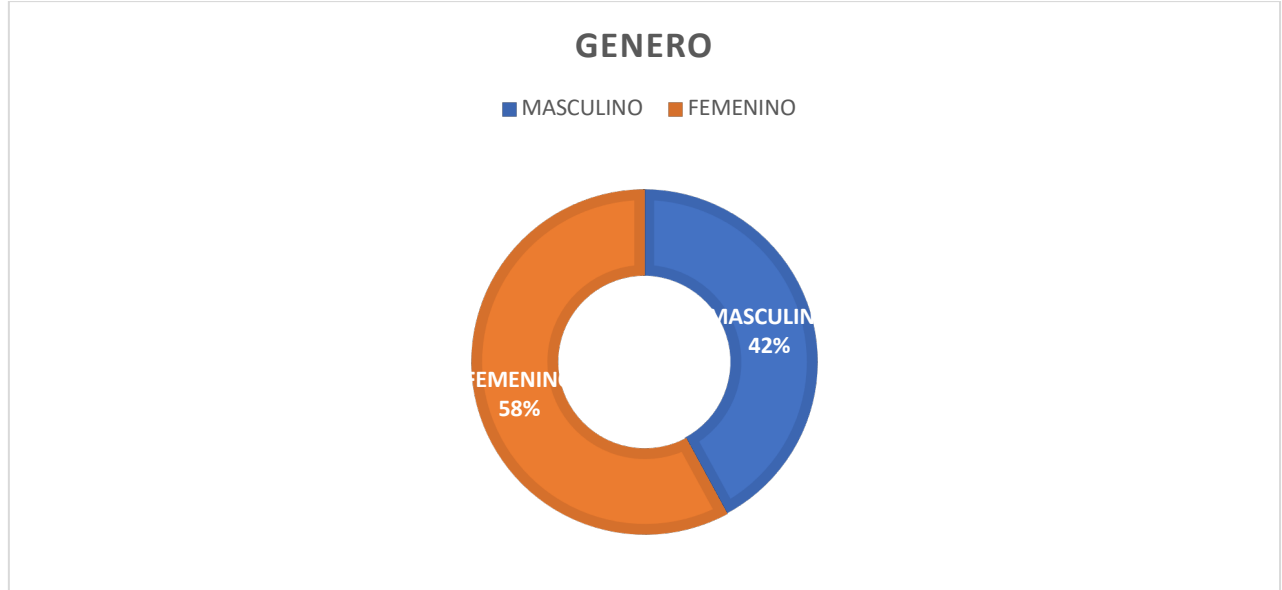


Cuadro 1. Criterios de selección de la población.



VARIABLES GENERALES Y ETNODEMOGRAFICAS

Predominó el sexo femenino en el 58 % (11 pacientes), mientras que solo 42 % (8 pacientes) fueron sexo masculino (gráfico 1).



Gráfica 1. Características por género de la población.

Por grupo etario, predominó la edad del diagnóstico en la población mayor de 10 años, con un 68% (13 pacientes) y en menores de 10 años en un 32% (6 pacientes) (gráfico 2)

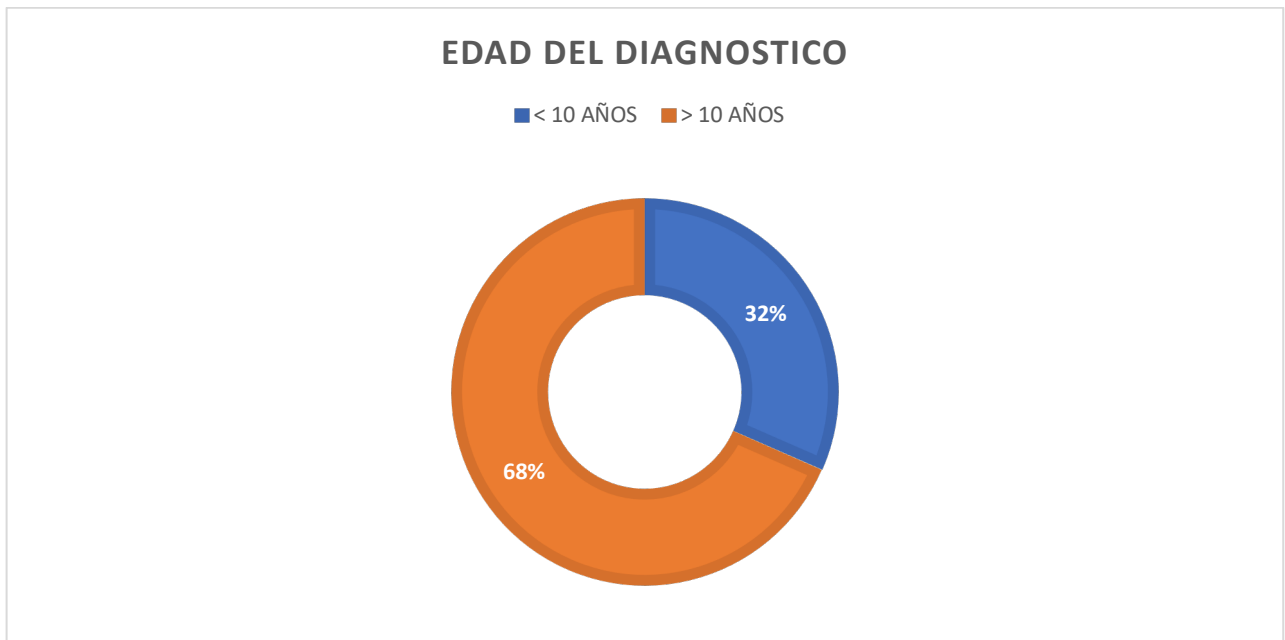


Gráfico 2. Características de la población por edad al diagnóstico.

Según la raza se pudo determinar predominio de la raza mestiza en un 68% (13 pacientes) raza indígena un 21 % (4 pacientes) y un 11% de la raza blanca (2 pacientes).

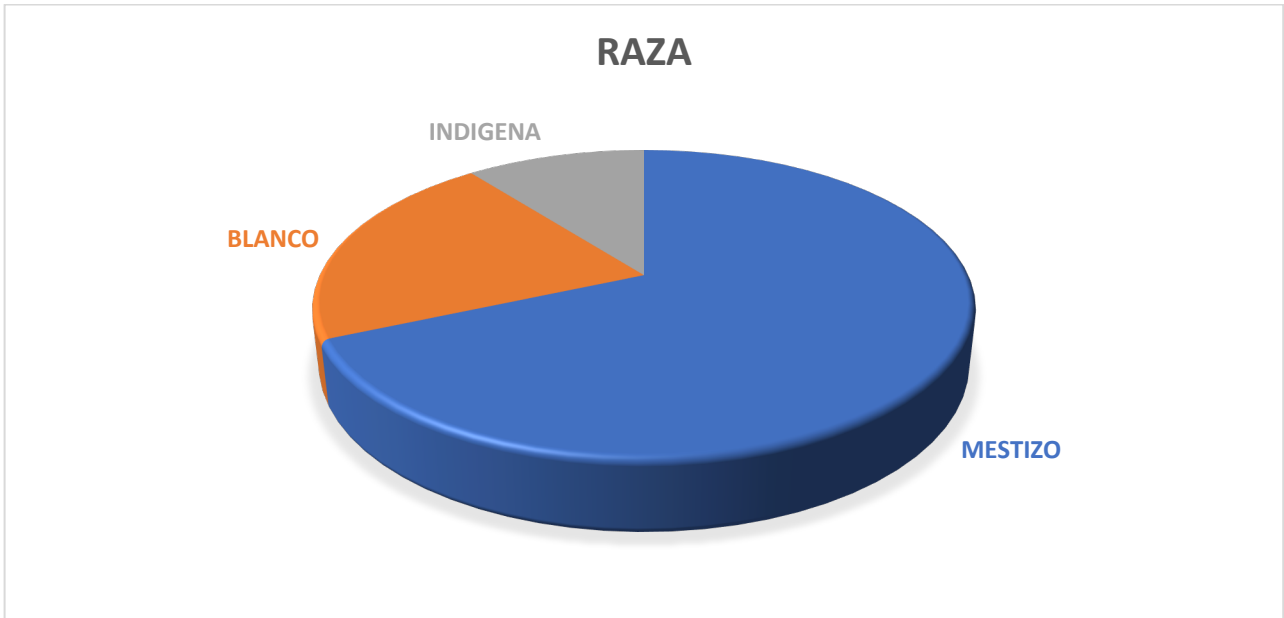


Gráfico 3. Características de la población acorde a la raza.

De acuerdo a los expedientes, la mayoría de los pacientes atendidos fueron originarios del estado de México con un 42% (8 pacientes), en segundo lugar, originarios de la ciudad de México en un 26% (5 pacientes), siendo el tercer lugar para provenientes del sur del país con un 21% (4 pacientes).

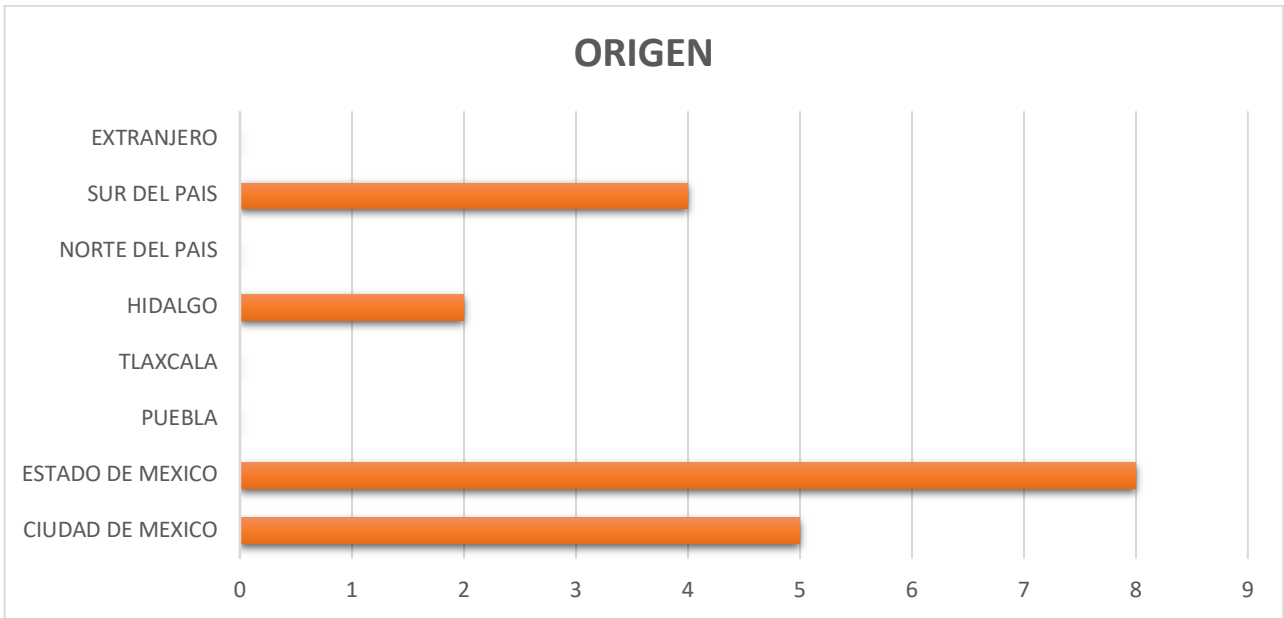


Gráfico 4. Características de la población acorde a su lugar de origen.

VARIABLES HALLAZGOS CLÍNICOS

Es importante resaltar que el más frecuente de los síntomas encontrados en nuestros pacientes fue la náusea en un 16% (15 pacientes), seguido de ictericia en un 14% (13 pacientes) y como tercer signo clínico mas frecuente el dolor abdominal con un 12% de presentación, dentro de los otros hallazgos llama la atención la presentación de discrasias sanguíneas como epistaxis y gingivorragia, según la literatura se han reportado casos de amenorrea, alteraciones dermatológicas y prurito las cuales no se vieron presentes en nuestros pacientes.

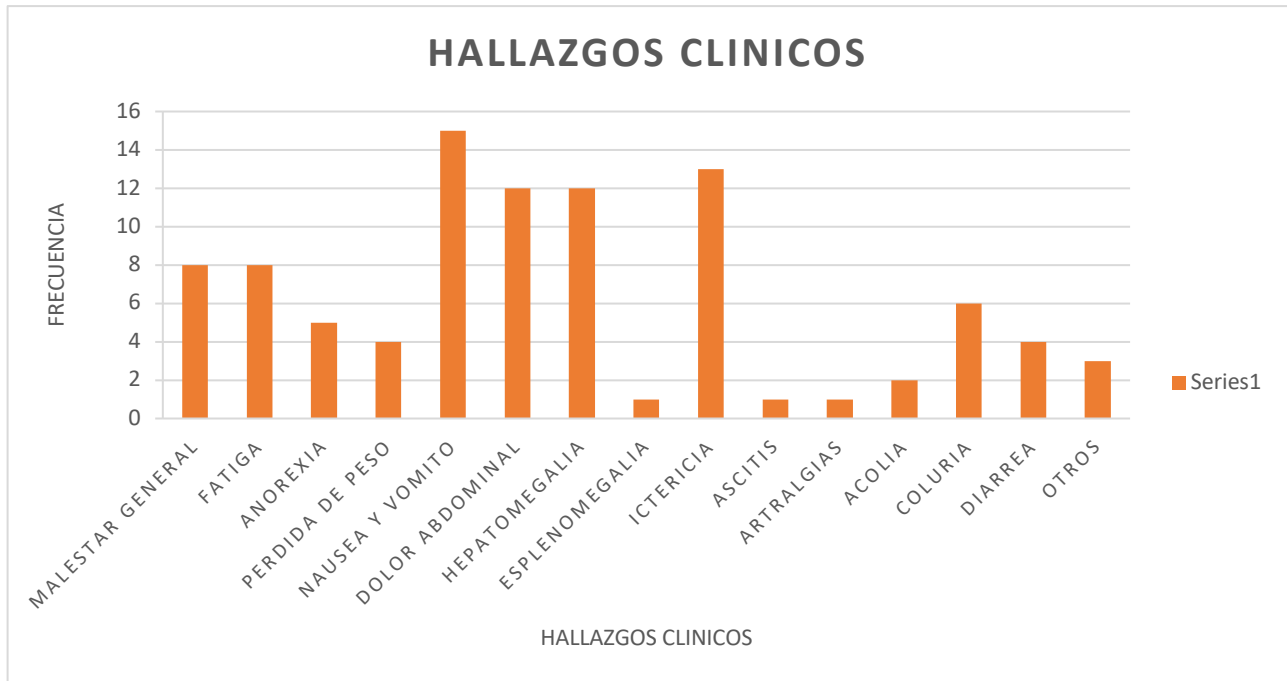


Gráfico 5. Características de la población acorde a los hallazgos clínicos.

VARIABLE MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Dentro de nuestro estudio no se lograron corroborar manifestaciones dermatológicas en lo que se revisó de los expedientes analizados para este protocolo.

VARIABLE TIEMPO DE EVOLUCIÓN

En nuestro estudio podemos concluir que nuestra población se encontraba del momento de inicio de los síntomas al momento del diagnóstico cursando con los síntomas de 1 a 12 meses de evolución con un porcentaje del 58% (11 pacientes), estando en el segundo lugar con un tiempo de evolución de los síntomas menor a los 30 días un 37% (7 pacientes) y encontrando un paciente (5%) quien su tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de más de un año, no encontrando pacientes con más de 5 años de evolución del padecimiento.



Gráfico 6. Características de la población acorde al tiempo de evolución.

VARIABLE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El 84% (16 pacientes) reportaron niveles altos de transaminasas, con un 16% (3 pacientes) con niveles normales y no encontrando dentro de nuestro estudio ningún paciente con niveles en rango de la normalidad.

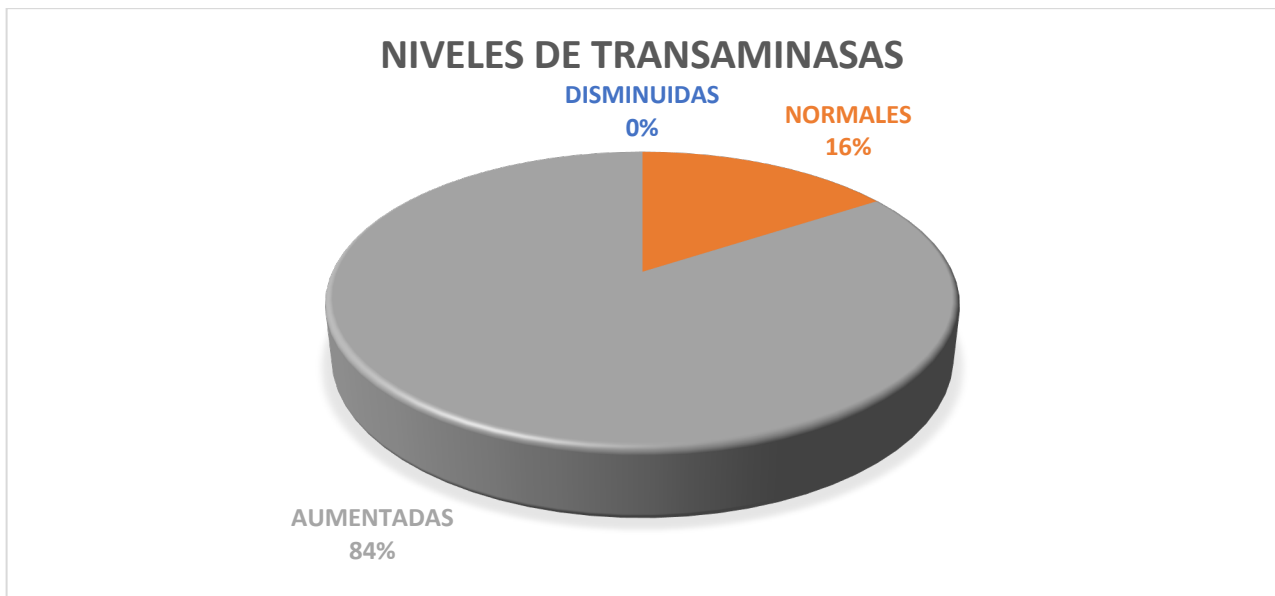


Gráfico 7. Características de la población acorde a niveles de transaminasas.

En el 47% (9 pacientes) no se logró recabar realización de marcadores inmunológicos, encontrando en 8 pacientes (42%) marcadores inmunológicos elevados tipo ANAS, Anti DNA, P-ANCA, con un 11% (2 pacientes con marcadores negativos).

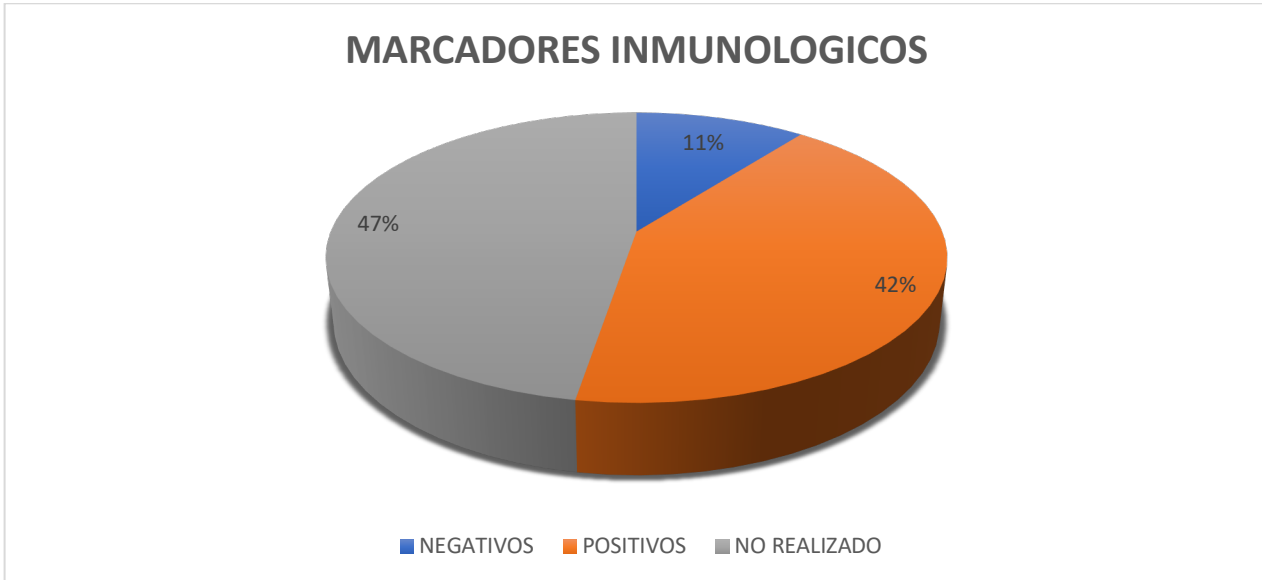


Gráfico 8. Características de la población acorde a marcadores inmunológicos.

El 84% (16 pacientes) tuvieron marcadores negativos con 9 pacientes, (16%) a los que no se les realizó marcadores para diagnosticar hepatitis viral, no encontrándose ninguno positivo por su criterio de exclusión.

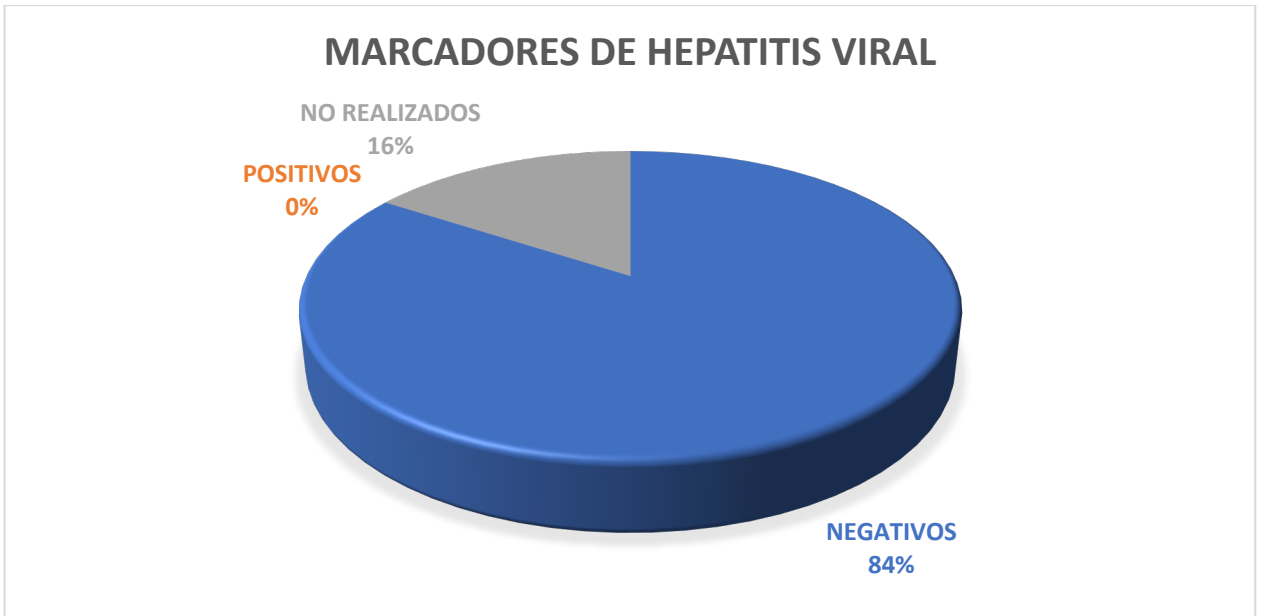


Gráfico 9. Características de la población acorde a marcadores de hepatitis viral.



Se encontró el 74% (14 pacientes) con niveles de IgG > 2000 mg/dl, teniendo un 16% (3 pacientes) niveles normales y un 10% (2 pacientes) sin evidencia de toma de niveles, ninguno se reportó con niveles disminuidos para su percentil.

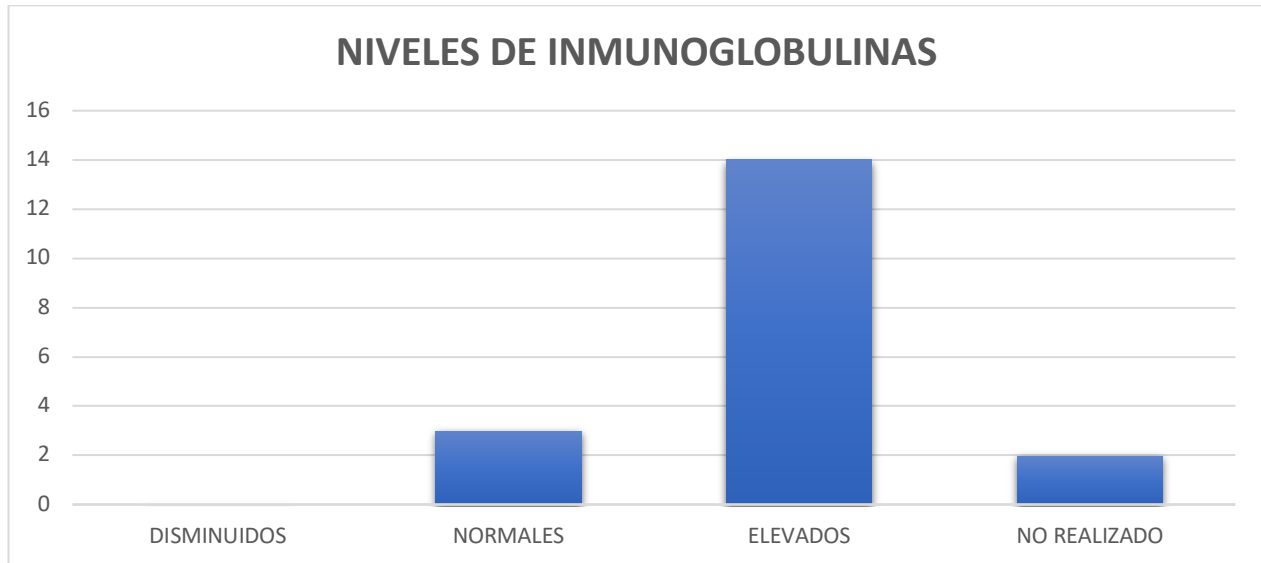


Gráfico 10. Características de la población acorde a niveles de inmunoglobulinas.

El 78% (15 pacientes) no fueron sometidos a biopsia, no encontrándose registro ni seguimiento probablemente por estar cercanos a ser mayores de edad y llevarse control con adultos o por no lograr apego al seguimiento en la consulta, solo un paciente (5%) tuvo hallazgos compatibles con HAI tipo I, y en un 16% (3 pacientes) sus reportes de biopsia no fueron concluyentes pues tuvieron datos inespecíficos. No se reportan biopsias normales ya que hacen parte de los criterios de exclusión.

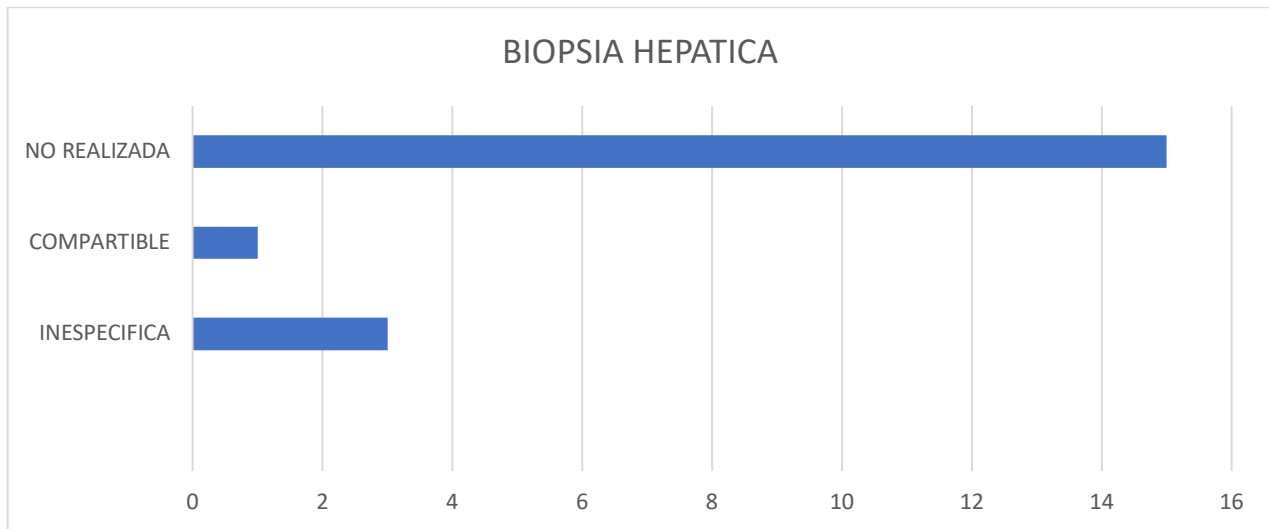


Gráfico 11. Características de la población acorde a biopsia hepática.

VARIABLES OTRAS MANIFESTACIONES A LARGO PLAZO

Dentro de estas manifestaciones descritas, encontramos la cirrosis que, dentro de las 4 biopsias realizadas a nuestra población de estudio, solo dos fueron reportadas con hallazgos compatibles, lo cual puede verse en etapas tardías de la enfermedad, dentro de estos dos pacientes solo una de ellas debutó con datos de insuficiencia hepática aguda y ninguno progreso a encefalopatía hepática.

VARIABLES EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Un 47% (9 pacientes) recibieron tratamiento inicial con esteroides sistémicos sin determinar etiología con adecuada respuesta al mismo, de los diagnosticados con reportes de biopsia un 11% (2 pacientes) recibieron tratamiento combinado con esteroide sistémico y azatioprina, solo UN paciente recibió manejo en monoterapia con azatioprina y el 37% (7 pacientes) recibieron tratamiento sintomático sin tener seguimiento algunos por altas voluntarias o cumplir mayoría de edad y continuar seguimiento por el servicio de adultos, de los tratamiento instaurados a base de esteoides y azatioprina no se reportaron recaídas, eventos adversos ni mortalidad.

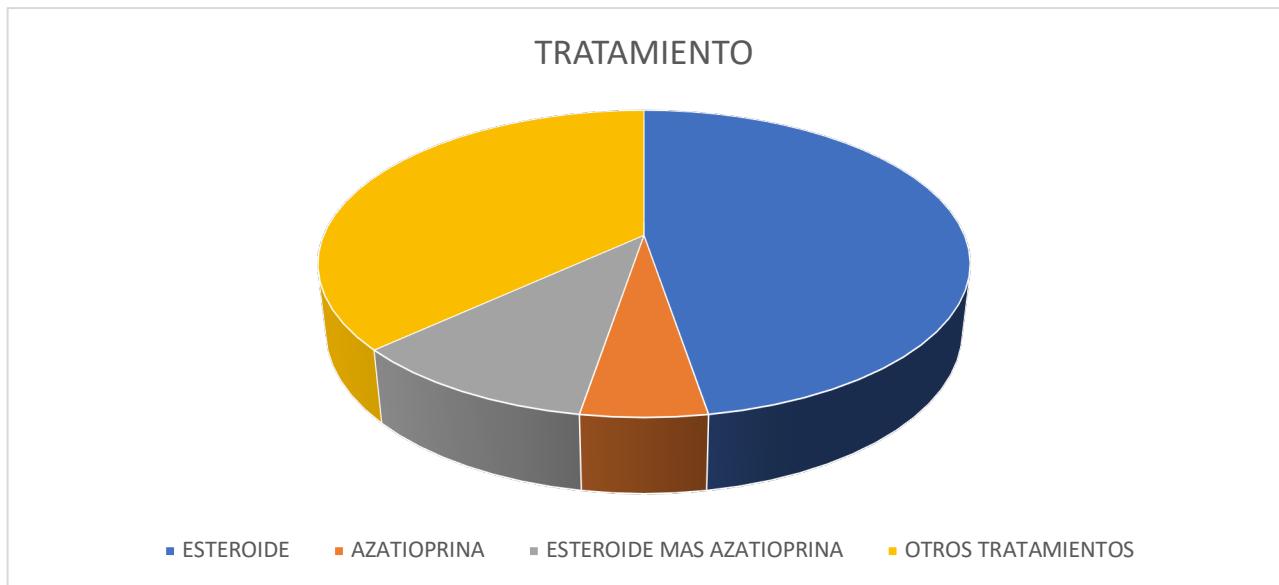


Gráfico 12. Características de la población acorde a su tratamiento.

18 DISCUSIÓN

Analizando los resultados obtenidos podemos determinar que más de la mitad (58%) de pacientes de este estudio fueron mujeres predominando sobre el sexo masculino equiparable con lo que actualmente se encuentra en la literatura. La edad más frecuente de presentación se registró en mayores de 10 años (68%), que de igual manera es similar a la reportada en otros estudios; dentro del total de la población estudiada, la mayoría proviene del estado de México (42%) y que son en mayor número de raza mestiza (68%).

Se encontró que las manifestaciones clínicas son parecidas al contexto y a lo reportado en otras investigaciones, siendo más frecuentes síntomas como el dolor abdominal, anorexia, ictericia y náuseas, llama la atención que dos de los casos que llevaban de 1 mes a 1 año de inicio de los síntomas presentaron discrasias sanguíneas tipo epistaxis y gingivorragia. Algo que puede ser común es encontrar manifestaciones dermatológicas que en nuestro caso no se reportaron, respecto al tiempo de evolución de los síntomas al momento del diagnóstico se encontraron más pacientes en el periodo entre 1 mes al 1 año de inicio del debut, sabemos que los niveles de transaminasas pueden exceder 10-20 veces el límite superior de la normalidad encontrando predominio de niveles por encima de la normalidad en un 84% pudiendo concluir que se trata de un proceso inflamatorio, teniendo un 16% de estos pacientes niveles normales pero logrando relacionarse con niveles elevados de marcadores inmunológicos tipo ANA, AMA, Anti DNA y p-ANCAs, lo cual podría ser indicativo de HAI ya que según algunos reportes puede cursar con niveles de transaminasas normales, ya que ante la sospecha clínica y elevación de transaminasas se debe tomar ANAs, AML, AMA, ANTI LKM1 e IgG (valor predictivo positivo que puede llegar al 97%), (hasta el 20% de los casos de HAI son negativos para los autoanticuerpos ANA, SMA y LKM1).

Respecto a los marcadores inmunológicos encontramos que marcadores como el anticuerpo anti-microsomal hepático / renal tipo 1 y 3 no se realizan en nuestra institución así como otros más, lo cual es una limitante ya que la determinación de anticuerpos es necesaria para el diagnóstico de HAI y útil para clasificarla en sus dos formas principales. Como criterio de exclusión se determinaron marcadores positivos para hepatitis viral por lo cual no se registraron, vale la pena resaltar que según varios estudios las hepatitis virales pueden estar relacionado con el inicio y la activación de procesos inmunes tipo HAI. Como ya se había descrito antes la HAI carece de un marcador diagnóstico específico y aunque no sabemos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de varios marcadores podemos inferir que la hipergamaglobulinemia es un hallazgo muy común en este grupo de pacientes siendo muy sugestivos de HAI, por lo que se deben de tomar en cuenta en el momento de evaluar a un paciente con hepatopatía. De igual forma debemos considerar que es un marcador confiable para evaluar la respuesta al tratamiento durante el seguimiento.



Gran limitación se encontró al no poderse realizar biopsias a la mayoría de nuestros pacientes probablemente por altas voluntarias, no apego al seguimiento o debidas a que cumplieron la mayoría de edad siendo referidas a otras instituciones, del total de pacientes a 4 se les realizaron biopsia, siendo solo una compatible con HAI tipo I de las otras 3 solo se encontraron reporte de cirrosis, lo cual puede ser compatible con HAI cuando cursa hacia la cronicidad, cabe resaltar que el diagnóstico de HAI no solo se debe de hacer en base a los criterios histológicos si no al conjunto de categorías del puntaje simplificado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), ya que la sensibilidad y especificidad de cada uno de los marcadores histológicos no es del 100%, dentro de las manifestaciones tardías encontramos dos pacientes con datos de cirrosis y de estos dos solo uno curso con datos de insuficiencia hepática no reportándose casos de encefalopatía hepática.

En relación al tratamiento ofrecido, muchos de nuestros pacientes recibieron manejo inicial con esteroides sistémicos sin determinar etiología con adecuada respuesta al mismo, un paciente recibió tratamiento en monoterapia con azatioprina y dos con la combinación con esteroide sistémico, con adecuados resultados, sin reporte de recaídas o eventos adversos, siendo el restante de pacientes tratados con manejo sintomático ya que muchos no se les pudo seguir la vigilancia adecuada.

Es importante que para efectos de este estudio la presentación de HAI de tipo hepatitis aguda está muy por debajo de lo referido en otros estudios esto debido quizás al tamaño de la muestra analizada y los casos que pudimos obtener en la búsqueda de pacientes compatibles con HAI, derivado de que no se llega al diagnóstico en el momento en que debuta el paciente con la sintomatología siendo diagnosticadas según el CIE-10 como enfermedad inflamatoria del hígado no específica, insuficiencia hepática y hepatitis reactiva; de alguna manera la HAI es poco frecuente en la edad pediátrica pero sigue siendo sub diagnosticada.



19 CONCLUSIONES

- Dentro de la población predomina el género femenino sobre el masculino siendo igual a lo reportado en la literatura.
- Las náuseas al igual que el dolor abdominal fueron los hallazgos clínicos más frecuentes al diagnóstico de la hepatitis autoinmune en más del 60 % de los casos, siendo muy similar a lo reportado a nivel mundial con un tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico que osciló entre el mes y el año de evolución.
- Dentro de las alteraciones bioquímicas más frecuentes en los pacientes con HAI pudimos encontrar niveles de transaminasas elevados que junto con los marcadores inmunes y niveles de gammaglobulinas lograron llevar a sospechar e identificar la HAI.
- Los datos de cirrosis, insuficiencia hepática y encefalopatía al diagnóstico no fueron representativos debidos a la falta de realización de biopsias y mal seguimiento por no apego del paciente al mismo por lo cual es difícil determinarlos.
- Muchos de nuestros pacientes recibieron manejo inicial con esteroides sistémicos sin determinar etiología con adecuada respuesta al mismo, la frecuencia de efectos adversos durante el tratamiento, las recaídas y/o mortalidad secundaria a HAI no son posibles determinarlas ya que no se cuenta con registro o seguimientos adecuados probablemente por altas voluntarias del servicio.

20 REFERENCIAS

1. Heneghan AM, Chopra S, Robson MK, Overview of autoimmune hepatitis [internet]. UpToDate. 2021. [citado 15 de Julio de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=HEPATITIS%20AUTOINMUNE&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H16
2. Mieli VG, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-360.
3. Peña VR, Almanza ME. Hepatitis autoinmune en la edad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 20;74(5):324-333.
4. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the AASLD. *Hepatology.* 2020 ;72(2):671-722.
5. Díaz RG, Diagnóstico de hepatitis autoinmune. *Hepatoología.* 2020; 1(1):23-35.
6. Moreno OR, Garcia VL. Actualidades en las enfermedades hepáticas autoinmunes. En: Méndez SN et al. *Hepatoología. Conceptos básicos y clínicos.* España: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 2018. p. 216-230.
7. Ganger DR, Rule J, Rakela J, Bass N, Reuben A, Stravitz RT, et al; Acute Liver Failure Study Group. Acute Liver Failure of Indeterminate Etiology: A Comprehensive Systematic Approach by An Expert Committee to Establish Causality. *Am J Gastroenterol.* 2018 ;113(9):1319.
8. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):99-111.
9. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoaer K, Amin M, et al, The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518-527.
10. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al, Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(4):412-8.
11. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016; 66:98-107.

12. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):785-91.
13. Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, Bouma G, Dalekos GN, Floreani A, et al, International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):723-732.
14. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentino MC, Tampoia M, Brusca I, et al. Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine, Italy. Autoantibody Profiling in a Cohort of Pediatric and Adult Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(1):41-6.
15. Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, Rudnick DA, Ng VL, Rosenthal P, et al; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Prevalence and Significance of Autoantibodies in Children With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):210-217.
16. Díaz MS, Montijo BE, Cervantes BR, Zárate MF, Mora MI, Bacarreza ND 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.
17. Mohammad S. Budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic autoimmune hepatitis in children: a decision analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(6):753-62.
18. Mostamand S, Schroeder S, Schenkein J, Miloh T. Infliximab-Associated Immunomediated Hepatitis in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 ;63(1):94-7.
19. de Boer YS, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Real-world management of juvenile autoimmune liver disease. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(7):1032-1038.
20. Rodrigues AT, Liu PM, Fagundes ED, Queiroz TC, de Souza Haueisen Barbosa P, Silva SL, et al, Clinical Characteristics and Prognosis in Children and Adolescents With Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):76-81.
21. Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune Liver Disease Post-Liver Transplantation: A Summary and Proposed Areas for Future Research. *Transplant.* 2016;100(3):515-24.
22. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(4):485-500

21 ANEXOS

21.1 Anexo 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI:

Puntaje simplificado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), el cual surgió en 2008 con el propósito de facilitar la aplicación clínica. Evalúa cuatro categorías: (5) (ver tabla 1).

Tabla 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI (5)

CATEGORIA	HALLAZGOS	PUNTAJE
TITULOS DE AUTOANTICUERPOS	Anticuerpos antinucleares (ANAs) o Anticuerpos antimusculo liso (AML) son > 1:40	1
	Anticuerpos antinucleares (ANAs) o Anticuerpos antimusculo liso (AML) > 1:80 o si Anticuerpo anti-microsomal hepático (LKM) > 1:40 o Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble / hígado-páncreas (SLA) (+)	2
NIVELES DE INMUNOGLOBULINA G (IgG)	Mayor al límite de lo normal	1
	> 1:10 veces el límite de lo normal	2
HISTOLOGIA HEPATICA	Características histológicas compatibles con hepatitis autoinmune (HAI) (infiltración linfocítica sin características típicas)	1
	Características típicas (hepatitis de interfaz, infiltrados linfocitarios/ linfoplasmocíticos en los tractos porta y que se extienden hacia el lóbulo), emperipolesis 50% y formación de rosetas hepáticas.	2
EXCLUSION DE HEPATITIS VIRAL	Excluye diagnóstico de hepatitis viral, por medicamentos o alcohólica	2

Diagnóstico probable = 6 puntos (sensibilidad 88% y especificidad 97%).

Diagnóstico definitivo = ≥ 7 puntos (sensibilidad 81% y especificidad 99%). (1)

Los resultados de dichos sistemas de puntaje nunca deben reemplazar el razonamiento clínico. (5) Cabe destacar que este sistema incluye la necesidad de realizar una biopsia para llegar al diagnóstico definitivo.(6)

Tomado de Díaz RG. Diagnóstico de hepatitis autoinmune. 2020. (5).

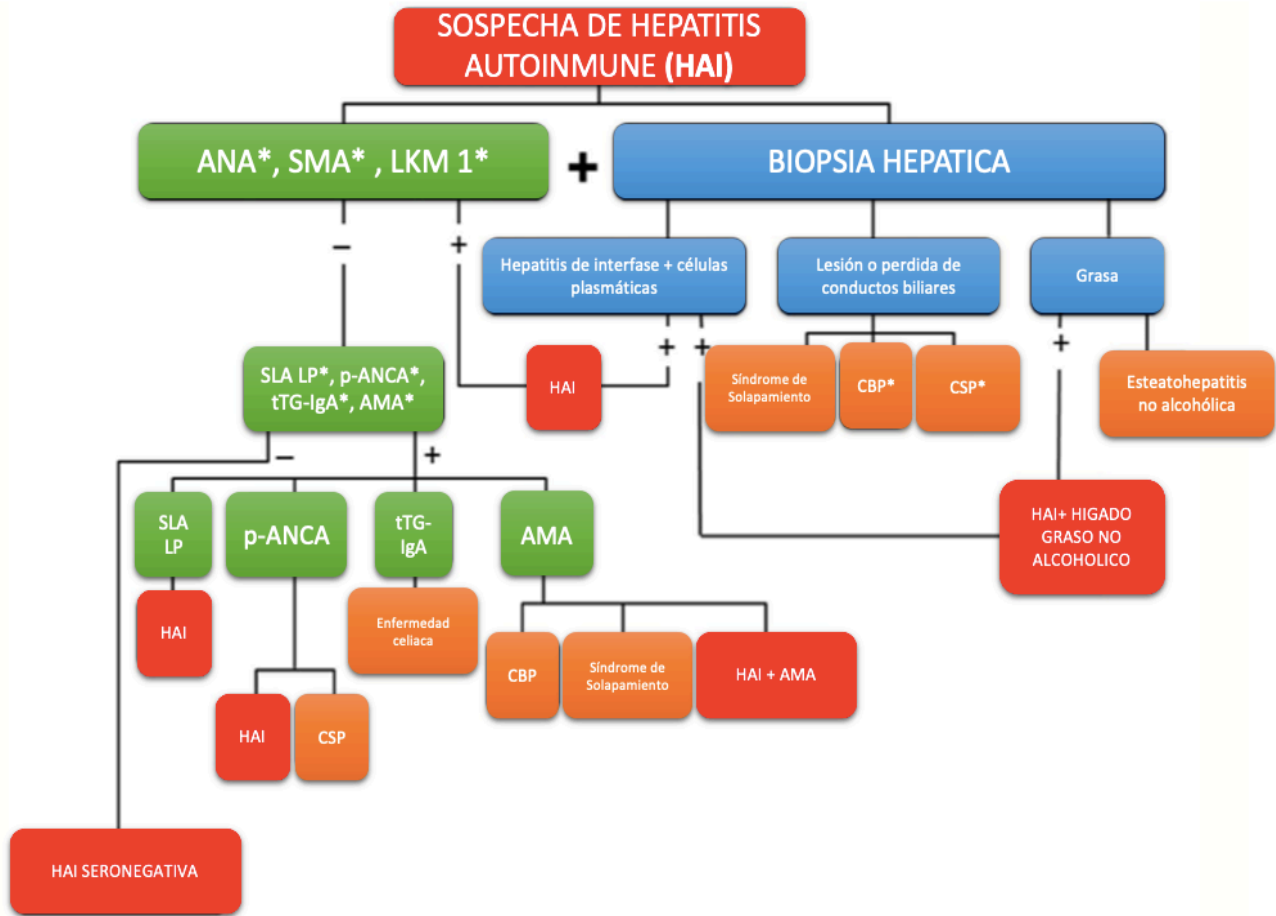
Diagnóstico de exclusión:

Ante sospecha clínica y elevación de transaminasas tomar ANAs, AML, AMA, ANTI LKM1 e IgG (valor predictivo positivo que puede llegar al 97%), (hasta el 20% de los casos de HAI son negativos para los autoanticuerpos ANA, SMA y LKM1(4)); si son negativos tomar ACL-1, Anti SLA-LP y p-ANCAS, si se sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal o existe patrón colestásico tomar colangiopancreatografía por resonancia para descartar colangitis esclerosante primaria (en biopsia hay daño de conducto biliar más fibrosis periductal y en la colangiografía se evidencia estenosis y dilatación multifocal de los conductos biliares intra y extrahepáticos), y tomar biopsia en caso de pocos hallazgos o hallazgos atípicos con autoanticuerpos negativos o IgG normal (1).

Diagnóstico diferencial (1)

- Colangitis biliar primaria (CBP) AMA+ (ANA+ 29%(4)), (AML+6%(4)) o colangitis esclerosante primaria (CEP) p-ANCA+, Colangitis autoinmune (anhidrasa carbónica+)
- Hepatitis virales A, B (AMA+ 32%(4)), C (anti-LKM1, ANA+ 26%(4), AML+6%(4)), D, E, Virus del herpes simple (VHS), Virus varicela zoster (VVZ), Virus de Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV).
- Lesión hepática inducida por medicamentos (neutrófilos portales en biopsia)
- Esteatohepatitis no alcohólica (AMA+ 34%(4)), infiltración grasa en biopsia, polimorfonucleares (PMN) y fibrosis central)
- Enfermedad hepática asociada a lupus eritematoso sistémico (LES) (ANA+)
- Insuficiencia hepática aguda (AMA, SLA-LP+)
- Sobrecarga de hierro (descartar hemocromatosis, ferritina y transferrina aumentadas)
- Enfermedad de Wilson (en niños, medir niveles de ceruloplasmina sérica < 20mg/dl o 200mg/L)
- Enfermedad hepática asociada a deficiencia de alfa 1 antitripsina (3).

Anexo 2. Tabla 2. Algoritmo de diagnóstico para la evaluación de la sospecha de HAI después de la exclusión de enfermedades virales, farmacológicas, hereditarias y metabólicas.

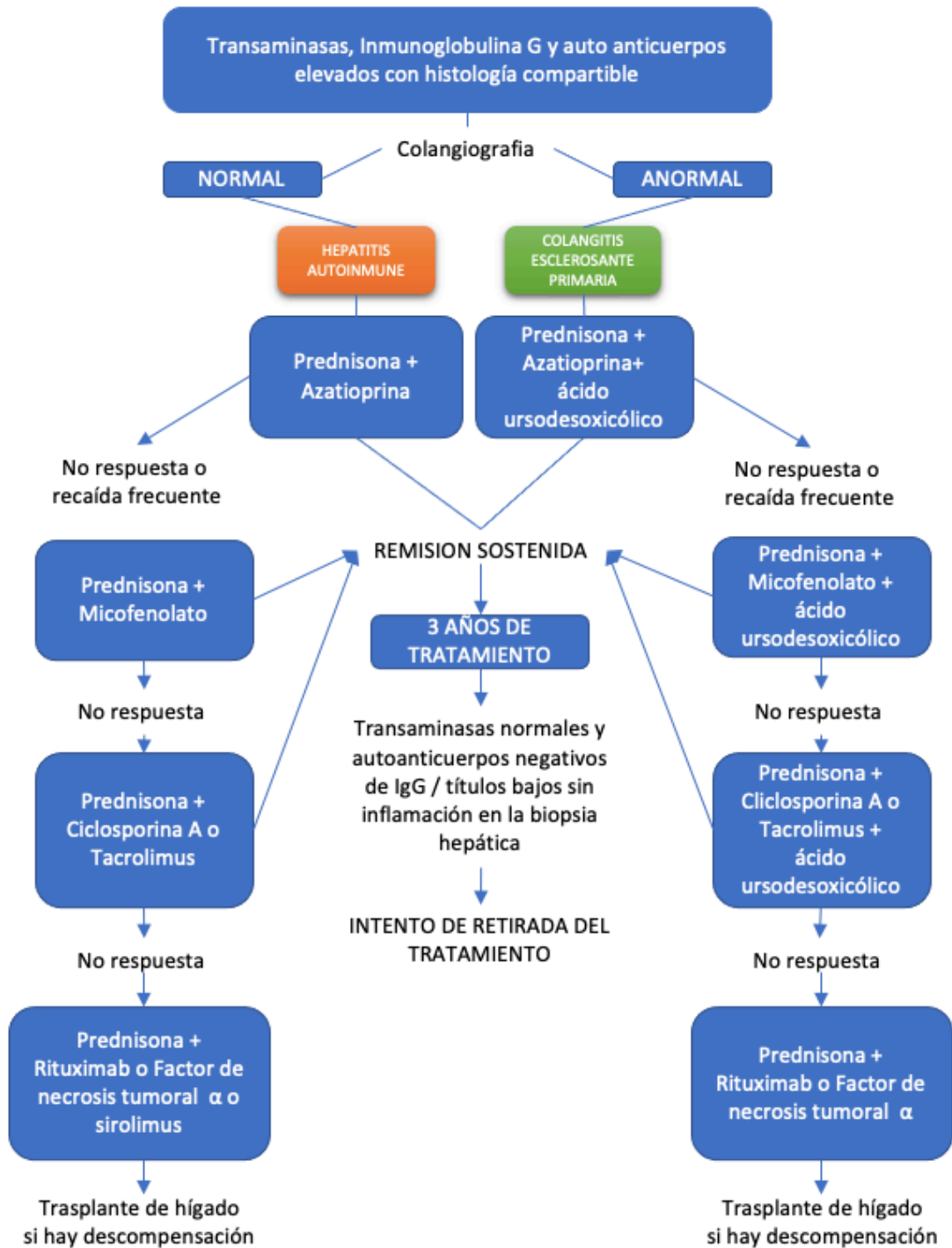


- * Anticuerpos antinucleares (ANA)
- * Anticuerpos antimusculo liso (SMA)
- * Anticuerpo anti-microsomal hepático / renal 1 (LKM1)
- * Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble / hígado-páncreas (SLA-LP)
- * Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos perinucleares (p-ANCAS)
- * Anticuerpos antitransglutaminasa de tipo IgA (tTG-IgA)
- * Anticuerpos antimitocondriales (AMA)
- * Cirrosis biliar primaria (CBP)
- * Cirrosis esclerosante primaria (CSP)

Tomado y traducido de Mack CL y colaboradores. 2020. Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases (4)



21.2 Anexo 3. Tabla 3. Algoritmo de tratamiento de hepatitis autoinmune.



Tomado y traducido de Mieli VG. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease. 2018 (2).



21.3 Anexo 4. Hoja de recolección de datos.

Protocolo: PREVALENCIA, DESCRIPCIÓN GENERAL, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA

DATOS GENERALES

Iniciales:		ECU:	
Género:	<input type="checkbox"/> 0 = Masculino <input type="checkbox"/> 1 = Femenino	Edad del diagnóstico:	<input type="checkbox"/> 0 = < de 10 años <input type="checkbox"/> 1 = > de 10 años

DATOS ETNODEMOGRÁFICOS

Raza:	<input type="checkbox"/> 0 = Mestizo <input type="checkbox"/> 1 = Blanco <input type="checkbox"/> 2 = Indígena <input type="checkbox"/> 3 = Otro: _____	Origen:	<input type="checkbox"/> 0 = Ciudad de México <input type="checkbox"/> 1 = Estado de México <input type="checkbox"/> 2 = Puebla <input type="checkbox"/> 3 = Tlaxcala <input type="checkbox"/> 4 = Hidalgo <input type="checkbox"/> 5 = Norte del país <input type="checkbox"/> 6 = Sur del país <input type="checkbox"/> 7 = Extranjero
--------------	---	----------------	---

HALLAZGOS CLÍNICOS

Manifestaciones Clínicas:	<input type="checkbox"/> 0 = Malestar general	<input type="checkbox"/> 1 = Fatiga	<input type="checkbox"/> 2 = Anorexia	<input type="checkbox"/> 3 = Pérdida de peso	<input type="checkbox"/> 4 = Náusea y vómito	<input type="checkbox"/> 5 = Dolor abdominal
	<input type="checkbox"/> 6 = Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> 7 = Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> 8 = Ictericia	<input type="checkbox"/> 9 = Ascitis	<input type="checkbox"/> 10 = Prurito	<input type="checkbox"/> 11 = Artralgias
	<input type="checkbox"/> 12 = Acolia	<input type="checkbox"/> 13 = Coluria	<input type="checkbox"/> 14 = Diarrea	<input type="checkbox"/> 15 = Amenorrea	<input type="checkbox"/> 16 = Otros: _____	

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Lesiones dermatológicas	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>
-------------------------	--

CRONOLOGIA

Tiempo de evolución	<input type="checkbox"/> 0 = < 30 días <input type="checkbox"/> 1 = 1 a 12 meses <input type="checkbox"/> 2 = 1 a 5 años <input type="checkbox"/> 3 = > 5 años
---------------------	---



PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Transaminasas	0 = Disminuidas <input type="checkbox"/> 1 = Normales <input type="checkbox"/> 2 = Elevadas <input type="checkbox"/>	Marcadores inmunológicos para HAI	0 = Negativos <input type="checkbox"/> 1 = Positivos <input type="checkbox"/> 2 = No realizada <input type="checkbox"/>	Marcado res de hepatitis viral	0 = Negativo <input type="checkbox"/> 1 = Positivo <input type="checkbox"/> 2 = No realizada <input type="checkbox"/>
Niveles de inmunoglobulinas	0 = Disminuidos <input type="checkbox"/> 1 = Normales <input type="checkbox"/> 2 = Elevados <input type="checkbox"/>	Biopsia hepática	0 = Normal <input type="checkbox"/> 1 = Inespecífico <input type="checkbox"/> 2 = Compatible con HAI <input type="checkbox"/> 3 = No realizada <input type="checkbox"/>		

OTRAS MANIFESTACIONES A LARGO PLAZO

Cirrosis	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>	Insuficiencia hepática	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>	Encefalopatía hepática	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>
-----------------	--	-------------------------------	--	-------------------------------	--

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Tratamiento	0 = Ninguno <input type="checkbox"/> 1 = Esteroides <input type="checkbox"/> 2 = Azatioprina <input type="checkbox"/> 3 = Budesonida + Azatioprina <input type="checkbox"/> 4 = Esteroide + Azatioprina <input type="checkbox"/> 5 = Esteroide + Micofenolato <input type="checkbox"/> 6 = Esteroide + Ciclosporina A <input type="checkbox"/> 7 = Otros: _____				
Recaídas	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>	Eventos adversos	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>	Mortalidad	0 = No <input type="checkbox"/> 1 = Si <input type="checkbox"/>