

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente



**“Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes
pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE,
Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS”**

**Tesis para obtener el título de la Especialidad en
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIÁTRICA**

PRESENTA

ME. Judith Nayeli Rodríguez Villa

DIRECTOR DE TESIS

MC. Yolanda Alicia Castillo de León

Guadalajara, Jalisco. 01 Noviembre 2021



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.

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 23 de agosto de 2021**

M.C. Yolanda Alicia Castillo de León

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-1302-060

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.E. Ruth Alejandra Castillo Sánchez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

ALUMNA

ME. Judith Nayeli Rodríguez Villa

Residente de Segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 97205187. Teléfono: 61 81 34 11 14. Correo electrónico: judith-2190@hotmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

MC. Yolanda Alicia Castillo de León.

MNF Peditra Gastroenterólogo adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 11634758 Teléfono: 33 18 01 13 77 Correo electrónico: yolicastdeleon@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

DC. Rosa Ortega Cortés

MNF Peditra Jefe de Educación en Salud. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 9951873 Teléfono: 33 33 99 16 58. Correo electrónico: dra.rosyortegac@hotmail.com

ASESORES BÁSICOS

ME. Myriam Méndez Núñez.

Médico adscrito del servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 99 17 88 08 Teléfono: 5574858719 Correo electrónico: myriammendeznuez@yahoo.com.mx

ME. Jorge López Palomera

Médico adscrito del servicio de Endocrinología Pediátrica, de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO IMSS, Guadalajara Jalisco, México. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco. Matricula: 991430414 Teléfono: 33 38 06 80 29 Correo electrónico: jorge_dlp@hotmail.com

Abreviaturas

HAI: Hepatitis autoinmune

HAI-I: Hepatitis autoinmune tipo I

HAI-II: Hepatitis autoinmune tipo II

ANA: Anticuerpos antinucleares positivo

SMA: Anticuerpo anti-músculo liso

A-FAA: Anticuerpos anti-actina filamentosa

Anti-LKM-1: Anticuerpos anti-microsomas de hígado y riñón-1

Anti-LC1: Anticuerpo anti-citosol hepático

Anti-LKM-3: Anticuerpos anti-microsomas de hígado y riñón-3.

HLA: Antígeno leucocitario humano

MHC: Complejo principal de histocompatibilidad

CPA: Células presentadoras de antígenos profesionales

IL: Interleucina

IFN- γ : Interferón γ

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

TGF β : Factor de crecimiento transformante β

Treg: Células T reguladoras

NK: Linfocitos asesinos naturales

IHA: Insuficiencia hepática aguda

EII: Enfermedades inflamatorias del intestino

CU: Colitis ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

CI: Colitis indeterminada o inclasificable

EB: Enfermedad de Behçet

ISP: Insuficiencia suprarrenal primaria

SS: Síndrome de Sjögren

CEP: Colangitis esclerosante primaria

PTH: Paratohormona

IAIHG: Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (por sus siglas en ingles)

TSH: Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina

DHL: Lactato deshidrogenasa

ÍNDICE

<u>I.</u>	<u>RESUMEN ESTRUCTURADO</u>	7
<u>II.</u>	<u>MARCO TEÓRICO</u>	9
<u>III.</u>	<u>ANTECEDENTES</u>	35
<u>IV.</u>	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	38
<u>V.</u>	<u>PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	39
<u>VI.</u>	<u>OBJETIVOS</u>	40
<u>VII.</u>	<u>MATERIAL Y METODOS</u>	41
<u>A.</u>	<u>Tipo y diseño:</u>	41
<u>B.</u>	<u>Universo de estudio:</u>	41
<u>C.</u>	<u>Población de estudio:</u>	41
<u>D.</u>	<u>Cálculo muestral:</u>	41
<u>E.</u>	<u>Criterios de selección:</u>	41
<u>F.</u>	<u>Variables de estudio:</u>	42
<u>G.</u>	<u>Definición de variables:</u>	43
<u>H.</u>	<u>Cuadro de operacionalización de variables</u>	47
<u>I.</u>	<u>Desarrollo del estudio y procedimiento</u>	49
<u>J.</u>	<u>Análisis estadístico</u>	50
<u>VIII.</u>	<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	50
<u>IX.</u>	<u>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</u>	53
<u>X.</u>	<u>RESULTADOS</u>	55
<u>XI.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	60
<u>XII.</u>	<u>CONCLUSIÓN</u>	62
<u>XIII.</u>	<u>PROPUESTAS</u>	65
<u>XIV.</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	66
<u>XI.</u>	<u>ANEXOS</u>	71
<u>A.</u>	<u>Hoja de recolección de datos</u>	71
<u>B.</u>	<u>Consentimiento informado</u>	74
<u>C.</u>	<u>Carta de asentimiento</u>	77
<u>D.</u>	<u>Carta de confidencialidad de los datos</u>	79

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria progresiva. Representa una de las principales causas de hepatopatía en la edad pediátrica. Las enfermedades autoinmunitarias concomitantes son muy frecuentes en pacientes con HAI se reporta hasta un 20% de los casos, sin distinción entre los dos tipos de HAI. Aproximadamente 40% de pacientes con HAI tienen un familiar en primer grado con alguna enfermedad autoinmune. La expresión clínica de las enfermedades autoinmunes es extremadamente variable, desde síntomas leves hasta un curso asintomático. Cuando se presenta una enfermedad autoinmune en el contexto de HAI, es de vital importancia dar tratamiento a la primera para el control de la segunda; con ello, se logra la remisión de HAI, mejora el pronóstico de la enfermedad al prevenir la disfunción hepática.

En el año 2018 la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés), publicó un sistema de puntuación aplicable para el diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune juvenil (EHAJ); este sistema toma en cuenta once parámetros, dentro los cuales, la presencia de enfermedades autoinmunes incrementa la probabilidad para realizar el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Objetivo: Establecer la frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Material y métodos: Estudio transversal; pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis autoinmune en seguimiento en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica hasta octubre 2021. En todos los pacientes se realizó tamizaje de enfermedades autoinmunes concomitantes.

Resultados: Se captaron 17 pacientes en seguimiento por la consulta con diagnóstico de HAI, se exploraron 14 enfermedades en cada uno de los participantes. Predominó el sexo femenino en 82% (14 pacientes), el debut fue de predominio en edad escolar en HAI-I y en etapa de preescolar en HAI-2. La presentación de la enfermedad fue predominantemente como hepatopatía crónica en 9 pacientes (65%) con HAI-I y falla hepática aguda en 67% (2 pacientes) en HAI-II. La frecuencia de enfermedades autoinmunes concomitantes fue de 29%, (5 pacientes), las enfermedades encontradas fueron 1 paciente (5.6%) con enfermedad celiaca, otro paciente (5.6%) con enfermedad inflamatoria intestinal, vitíligo en 1 paciente (5.6%), hipoparatiroidismo en un paciente (5.6%) y lupus eritematoso sistémico en otro paciente (5.6%). 35% (5 pacientes) tiene antecedente de familiar con autoinmunidad. Dos tercios debutaron con fibrosis severa o cirrosis. 8 pacientes (47%) con hipertensión portal.

Conclusiones: La frecuencia de enfermedades autoinmunes concomitantes en pacientes con Hepatitis Autoinmune del hospital de Pediatría en CMNO fue 29%. Es importante realizar búsqueda intencionada de otra patología autoinmune concomitante en estos pacientes con hepatitis autoinmune para otorgar un manejo integral y mejorar su pronóstico.

II. MARCO TEÓRICO

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria progresiva, que afecta tanto a la edad pediátrica, como adultos. Se caracteriza por un aumento de los niveles séricos de transaminasas e inmunoglobulina G, presencia de autoanticuerpos e histológicamente por hepatitis de interfaz en ausencia de una etiología conocida.¹

La HAI se divide en 2 tipos según la presencia de anticuerpos, el tipo 1 se presenta tanto en niños como adultos, el tipo 2 se presenta sobretodo en niños. HAI-1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpo anti-músculo liso (SMA) y anticuerpos anti-actina filamentosa (A-FAA), el HAI-2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-mitosomas de hígado y riñón-1 (anti-LKM-1), anticuerpo anti-citosol hepático (anti-LC1) y anticuerpos anti-mitosomas de hígado y riñón-3.² Recientemente se ha descrito la hepatitis autoinmune seronegativa, la cual presenta datos clínicos o bioquímicos de enfermedad hepática crónica de causa desconocida, con histopatología compatible de HAI, pero con la ausencia de autoanticuerpos. Lo característico de esta patología es que responde satisfactoriamente a tratamiento con esteroides. Si no se trata, generalmente progresa rápidamente a cirrosis e insuficiencia hepática.³

Epidemiología

Las enfermedades hepáticas autoinmunes pediátricas se diagnostican con más frecuencia que en el pasado, debido a un mayor conocimiento, aumento de su prevalencia y / o una disminución de hepatitis crónicas secundarias a virus. En general presenta una incidencia de 0.23/100.000 habitantes por año y una prevalencia de 11.6-34.5/100.000 habitantes.² Puede presentarse en todas las razas, si bien es más prevalente en la raza blanca. El 40% de la HAI tipo 1 y el 80% del tipo 2 se diagnostican antes de los 18 años de edad (edades promedio 10 y 6,5 años respectivamente). Predomina en el sexo femenino con una relación 4:1 para la HAI-I y 9:1 para el tipo 2.^{4,5}

Aún no se conoce la etiología de la HAI, se considera que es una enfermedad compleja, multifactorial y poligénica, en donde factores ambientales interactúan con otros causales en pacientes genéticamente susceptibles.⁶

Factores de riesgo

Predisposición genética: está determinada por la presencia de polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA), que codifica el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). La susceptibilidad está fuertemente asociada con los alelos HLA-DRB1. Existen variaciones geográficas y los diferentes subtipos de HLA contribuyen a diferentes riesgos relativos de los diferentes grupos étnicos.⁷ Los alelos que confieren susceptibilidad a AIH-1 son HLA DRB1 * 03:01 y DRB1 * 04:01 en poblaciones europeas y norteamericanas, ambos son heterodímeros que contienen un residuo de lisina en la posición 71 del polipéptido DRB1 y el amino hexamérico secuencia de ácido LLEQKR en las posiciones 67–72 y en poblaciones japonesas, argentinas y mexicanas son los alelos DRB1 * 04:05 y DRB1 * 04:04, codificando arginina en lugar de lisina en la posición 71.^{6,7} Los aminoácidos básicos lisina y arginina en la posición 71 en el contexto de LLEQ-R contribuyen en la susceptibilidad para HAI, favoreciendo la unión de péptidos autoantigénicos, complementarios a esta secuencia hexámera. En el norte de Europa, la HAI-1 pediátrica también se asocia con HLA DRB1 * 03, mientras que HLA DRB1 * 04 confiere protección. En América del Sur, la posesión de HLA DRB1 * 1301 se asocia con una infección persistente por el virus de la hepatitis A y también con una predisposición a la HAI-1 juvenil, lo que sugiere un papel potencial de la hepatitis A en la patogénesis de la enfermedad hepática autoinmune. La susceptibilidad a HAI-2 la confieren HLA DRB1 * 07:01 y DRB1 * 03:01; los pacientes que tienen el gen DRB1 * 07:01 tienen un pronóstico más severo.⁶⁻⁹

Enfermedad autoinmune: el tener una enfermedad autoinmune aumenta el riesgo de desarrollar HAI esto se debe a que comparten mecanismos inmuno patogénicos, afectando a órganos diana específicos o múltiples sistemas de órganos.^{16,57}

Edad y sexo: existe predominio para sexo femenino, independientemente del tipo el 75-80 % de los pacientes con HAI con mujeres. HAI-1 afecta a todas las edades, tiene dos picos de presentación uno en la niñez o adolescencia entre los 10 años y 18 años y el otro en la edad adulta alrededor de los 40 años. El HAI-2 afecta principalmente a niños, incluyendo a lactantes menores de 1 año de edad, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años de edad, siendo raro en personas mayores.⁶

Virus y Microbiota: se ha observado que alteraciones en la microbiota intestinal contribuye en la patogénesis de HAI, encontrando una menor presencia de bacterias anaeróbicas en el intestino, aumento de la permeabilidad intestinal y aumento translocación de productos microbianos intestinales en la circulación sistémica. Los cambios en la exposición microbiana durante la infancia van acompañados de alteraciones en la función inmunológica, promueven enfermedades autoinmunes, la llamada “hipótesis de la higiene”.^{6,10}

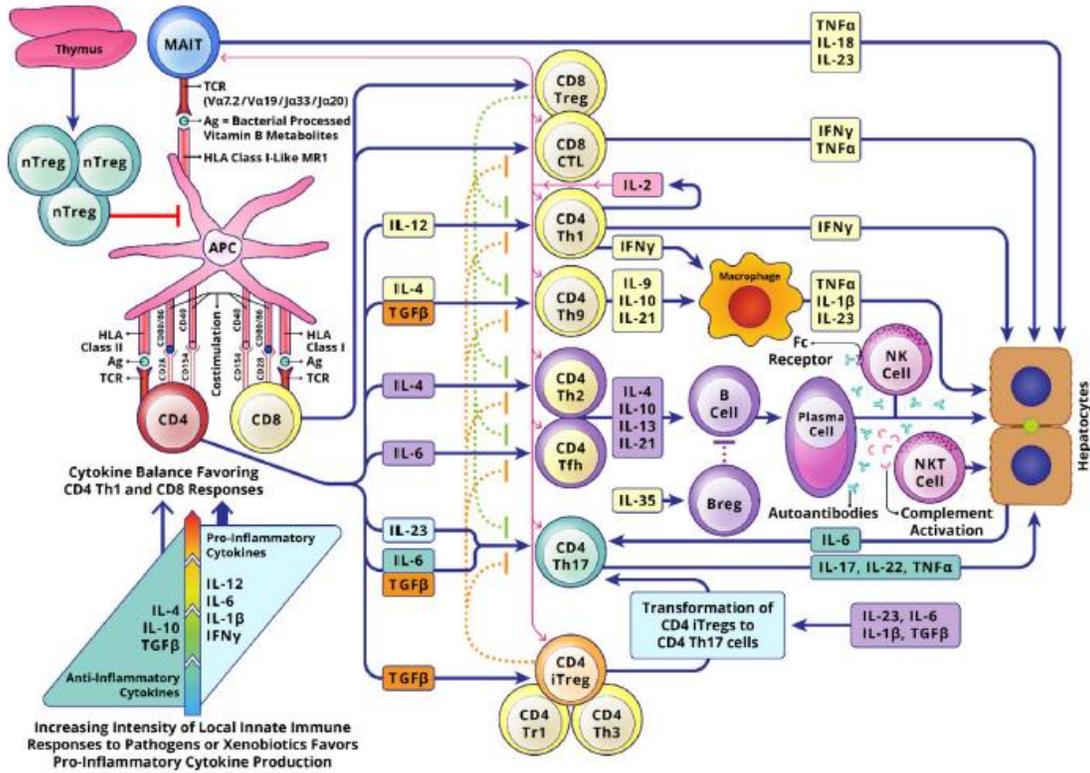
Patogénesis

El mecanismo de patogénesis ha sido motivo de investigación en los últimos 30 años. El daño hepático probablemente está dirigido por linfocitos T CD4 + que reconocen un péptido autoantigénico. La respuesta autoinmune se inicia si el péptido es recogido por una molécula HLA de clase II y presentado por células presentadoras de antígenos profesionales (CPA) a células nativas CD4 + TH0.⁹ En la ilustración 1 se muestran las vías celulares que resultan en daño de hepatocitos en HAI.

La comunicación entre TH0 y las CPA se ve favorecida por la interacción entre receptores y correceptores, como CD28 en TH0 y CD80 en PCA. Después de activarse, las células TH0 adquieren ciertos fenotipos funcionales dependiendo de las citocinas y del antígeno, para posteriormente iniciar una serie de reacciones inmunes. La interleucina 12 (IL-12), que es producida por macrófagos, promueve la diferenciación de TH0 en células TH1. Estas células TH1 secretan IL-2 e interferón

γ (IFN- γ), que luego activan los macrófagos, y mejoran la expresión de HLA de clase I, aumentando la vulnerabilidad de los hepatocitos a las células T citotóxicas CD8 + e inducen la expresión de moléculas de HLA de clase II en las células del hígado.⁹ Los macrófagos activados liberan IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las células T reguladoras (Treg) derivan de Th0 en presencia de factor de crecimiento transformante β (TGF β). Si las Treg no se oponen, se pueden activar una variedad de mecanismos efectores: destrucción de las células hepáticas por la acción de los linfocitos C citotóxicos, citocinas liberadas por Th1 y macrófagos reclutados, activación del complemento o acoplamiento de células portadoras del receptor Fc tales como linfocitos asesinos naturales (NK) por el autoanticuerpo unido a la superficie del hepatocito.¹¹ La presencia de IL-4 facilita la diferenciación de TH0 en células TH2, que dan lugar a IL-4, IL-10 e IL-13 y favorecen la producción de autoanticuerpos por parte de los linfocitos B. Las células TH1 y TH2 se antagonizan entre sí.¹¹ Por otro lado las células TH17, que surgen de TH0 en presencia del factor de crecimiento transformante β (TGF β) e IL-6, dan lugar a la interleucina proinflamatoria IL-17, que también está involucrada en el ataque autoinmune hepático y está presente en el infiltrado inflamatorio de HAI.¹²

La mayor parte del reconocimiento sobre el papel de las células T en la HAI, se ha obtenido del tipo 2, a través del descubrimiento del principal autoantígeno CYP2D6, que permitió la caracterización de las células T CD4 + y CD8 +, las cuales se dirigen a este citocromo. Las células T CD4 + de los pacientes con HAI-2, que poseen el alelo predisponente DRB1 * 0701, que reconoce siete regiones de CYP2D6, cinco de las cuales también son reconocidas por las células T CD8 +. La evidencia de daño hepático se asocia con un alto número de células T CD4 + y CD8 + productoras de IFN- γ específicas de antígeno, sugiriendo un ataque inmunológico celular combinado.^{9,11}



Espectro clínico

La Hepatitis autoinmune tiene formas variables de presentación y de manifestaciones clínicas. Hasta un 25-50% de los casos tiene un inicio insidioso caracterizado por fatiga, ictericia progresiva, cefalea, anorexia, amenorrea, pérdida de peso y menos frecuente artralgias, esta forma de presentación es más común en el tipo I, que el II ; 40-50% puede manifestarse como hepatitis aguda como dolor abdominal, vómitos, anorexia, malestar general, seguido de ictericia, coluria y acolia, siendo más habitual en niños que en adultos; la presentación con falla hepática aguda es menos frecuente, puede ocurrir en un 3% en HAI tipo I, y hasta un 25% en la tipo II, con un tiempo de desarrollo de la encefalopatía de 2 semanas a 2 meses después de inicio los síntomas; otra forma de presentación es como una complicación de cirrosis o de hipertensión portal con hematemesis por vórices esofágicas/gástricas, sangrado espontaneo, esplenomegalia), sin antecedentes previos de ictericia o hígado, ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes.^{13,14}

Al examen físico puede observarse hepatomegalia con o sin esplenomegalia y estigmas de hepatopatía crónica. Ocasionalmente el niño puede presentar ascitis. Se debe de sospechar ante un cuadro de hepatitis aguda, de etiología desconocida, que no presenta mejoría luego de las 4-6 semanas del comienzo de los síntomas o cuando hay signos de enfermedad hepática que no se deben a otras patologías con características clínicas y bioquímicas similares (por ejemplo, Enfermedad de Wilson, hepatitis viral o daño hepático inducida por fármacos).⁴

Se ha identificado que al momento del diagnóstico, hasta un 40 % de los pacientes con HAI tienen cirrosis independientemente del modo de presentación, lo que indica que el proceso de la enfermedad es de larga duración.¹ Los pacientes con HAI que se presentan de forma aguda a menudo tienen fibrosis avanzada o cirrosis en la biopsia hepática, ya que es frecuente que ocurra mejoría clínica y bioquímica espontánea, con un patrón recurrente que a menudo conduce a un retraso peligroso en el diagnóstico y el tratamiento. La gravedad de la enfermedad es similar en los 2 tipos de HAI. Sin embargo, HAI-2 tiene una mayor tendencia a presentarse como IHA y es más refractaria al retiro del tratamiento.¹³

Hallazgos bioquímicos HAI.

Dentro de las características bioquímicas hay aumento de los niveles de transaminasas, entre 2 y 50 veces los valores normales, hiperbilirrubinemia, niveles normales o levemente elevados de gammaglutamil transpeptidasa.¹³ Un hallazgo característico es la elevación de los niveles de IgG, pero el 15% de los niños con HAI-1 y el 25% de los niños con HAI-2 tienen niveles dentro del rango normal. En pacientes con AIH-2 la deficiencia de IgA es común. También se han asociados niveles bajo de Complemento C4a hasta un 69 %.^{8,1}

Diagnóstico:

Dentro los criterios diagnósticos se han ido modificando con el transcurso de los años, los iniciales se publicaron en 1993 por el Grupo Internacional de la Hepatitis Autoinmune. En 2008, el mismo grupo propuso los criterios simplificados, sin embargo, recientemente la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y

Nutrición propuso un sistema de puntuación de diagnóstico para HAI juvenil y CEP; encontró que los criterios simplificados propuestos por la IAIHG (por sus siglas en inglés), no son adecuados para la HAI juvenil porque los autoanticuerpos relevantes para el diagnóstico a menudo tienen títulos más bajos, que los que se consideran positivos en adultos y no distinguen entre HAI y CEP.^{13,14} En presencia de lesiones biliares, una imagen de la vía biliar es recomendada para excluir la lesión de los conductos biliares principales, por la superposición de colangitis esclerosante primaria autoinmune (CEP).¹³

Puntaje diagnóstico

La clasificación de ESPGHAN (por sus siglas en inglés) 2018, se basa en una combinación de características clínicas, bioquímicas, inmunológicas e histológicas y la exclusión de otras etiologías de enfermedades hepáticas. Evalúa once parámetros; presencia de anticuerpos que son útiles para clasificar el tipo de hepatitis, ANA y/o SMA están asociados al tipo I, mientras que los anticuerpos anti-LKM1 y/o anti-LC1 son marcadores para HAI-2; la titulación $\geq 1:20$ de ANA y/o SMA otorga un punto y dos puntos si tienen una titulación $\geq 1:80$. Para Anti-LKM-1 solamente este necesario una dilución $\geq 1:10$ para considerarse positivo, $\geq 1:80$ otorga dos puntos. La positividad de algunos de los siguientes Anti-LC-1, Anti-SLA, pANNA otorga puntuación de un punto; otro parámetro es Inmunoglobulina G, en caso de elevación del valor normal para la edad otorga un punto, si sobrepasa $>1:20$ da mayor puntuación.¹³ En cuanto hallazgos histológicos la presencia de hepatitis crónica con infiltración linfocítica es un dato compatible para HAI y otorga un punto, mientras que la presencia de hepatitis de interfase, emperipolesis y formación de rosetas, se consideran datos típicos, por lo que se otorgan dos puntos; otro parámetro es la ausencia de patología viral, exposición a drogas, enfermedad de Wilson, hígado graso otorgando dos puntos, si tiene antecedentes de autoinmunidad extrahepática o historia familiar de enfermedad autoinmune suma otro punto y por último la colangiografía que esta es útil para descartar hepatitis autoinmune de colangitis esclerosante autoinmune, suma dos puntos para HAI en

caso de contar con resultado normal y resta 2 puntos en caso de encontrarse alteración de los ductos biliares.¹³

Tratamiento

La hepatitis autoinmune juvenil es más agresiva que en adultos, y siempre debe tratarse con inmunosupresión, el cual debe iniciarse de manera precoz, teniendo en cuenta que el grado de respuesta depende de la severidad de la enfermedad.⁸ El tratamiento de primera línea es la prednisolona o prednisona a 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) con disminución gradual durante 4-8 semanas, en paralelo con la disminución de las transaminasas, hasta alcanzar la dosis mínima de mantenimiento de 2.5 a 5 mg/d.^{8,13} Otro medicamento de primera línea es la azatioprina, dosis inicial de 0.5 mg/kg/día hasta un máximo de 2–2.5 mg/Kg/día en ausencia de toxicidad.¹³

El tratamiento de segunda línea está indicado cuando no se logra conseguir la remisión con la terapia estándar. Dentro de este grupo se encuentra la budesonida, que tiene un aclaramiento hepático de primer paso de más de 90% de la dosis oral y menos efectos adversos que prednisolona.¹³ La ciclosporina A, un potente inmunosupresor se ha utilizado en la inducción de la remisión durante 6 meses, seguido de mantenimiento con dosis bajas de prednisona y azatioprina. Otro fármaco que se ha utilizado con éxito en casos refractarios es el mofetil micofenolato a dosis de 20 mg/kg/dosis 2 veces al día combinado con prednisolona. Si hay una ausencia persistente de respuesta o intolerancia al mofetil micofenolato se debe considerar el uso de inhibidores de la calcineurina. Como tratamiento de rescate se puede utilizar infliximab y sirolimus.¹³

De acuerdo a ESPGHAN 2018, se debe valorar la suspensión del tratamiento al cumplir con criterios de remisión por 3 años y contar con biopsia hepática de seguimiento que no muestre cambios inflamatorios.¹³

Enfermedades Autoinmunes Concomitantes

Los trastornos autoinmunitarios concomitantes son muy frecuentes en pacientes con HAI, tanto en niños como en adultos reportándose en el 20-50% de los casos. Así mismo hasta un 40% tienen antecedente de familiares de primer grado con enfermedades autoinmunes, comúnmente enfermedad tiroidea y diabetes mellitus tipo I.⁵⁸ Ocurre con mayor frecuencia en mujeres y en sujetos con HLA DRB1 * 04:01.¹⁶

Debido a la alta frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas y familiares de primer grado con enfermedad autoinmune, el grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune ha incorporado estas características inmunomediadas como parte de los criterios para el diagnóstico de HAI.^{13,58}

Las enfermedades asociadas pueden presentarse antes a la aparición de HAI o coincidir con su aparición. Con mayor frecuencia, puede aparecer durante el curso, e incluso puede ocurrir años después del diagnóstico de HAI.⁵⁸ La expresión clínica de estas enfermedades autoinmunes es extremadamente variable, pueden presentarse con pocos síntomas o ningún síntoma, en raras ocasiones la gravedad de los síntomas puede estar enmascarados por la afectación hepática.¹⁶

La frecuencia y el tipo de enfermedad autoinmune asociada es diferente en niños y en adultos.

Niños

Se ha reportado hasta un 20% de los casos, con una frecuencia de presentación similar en los dos tipos; Las enfermedades asociadas son la tiroiditis, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica, vitíligo, diabetes insulínica, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, síndrome nefrótico, trombocitopenia inmune idiopática, urticaria pigmentosa, hipoparatiroidismo, y la enfermedad de Addison.^{6,13,15.}

Las enfermedades más frecuentes son tiroiditis con hipotiroidismo que afecta del 8% al 23% de los pacientes, EII que se informa en el 18% de los pacientes y enfermedad celíaca.¹³ La frecuencia de enfermedad celíaca en pacientes con HAI

es más alta que la de la población general, se ha reportado hasta un 16 %, puede contribuir a generar disfunción hepática en la HAI.¹⁶

La enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en la HAI tipo 1 (10% -18%), mientras que la diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca, tiroidea autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades autoinmunes de la piel (vitíligo, urticaria) son más frecuentes en la HAI tipo 2.

En 10-15% de los niños con poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 o síndrome APECED, HAI se acompaña de al menos dos de los tres componentes del síndrome (candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, e insuficiencia adrenocortical) y solo se han reportado en HAI-2.^{16,17.}

Adultos

Se ha reportado hasta un 40-44% de los casos, con una frecuencia mayor en pacientes con HAI-1. Las enfermedades asociadas son tiroiditis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, diabetes mellitus I, anemia hemolítica, síndrome de sjogren, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, alveolitis fibrosante, anemia hemolítica, uveítis, mononeuritis múltiple, polimiositis, esclerosis múltiple, psoriasis, vitíligo.^{6,58} De la misma manera que en niños, la tiroiditis es más frecuentes en HAI I con una frecuencia entre 10-18%, mientras que la diabetes tipo 1 y enfermedades autoinmunes de la piel (vitíligo, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia areata) se han reportado con mayor frecuencia en la HAI tipo 2.¹⁶

Por otro lado, el tipo de enfermedad autoinmune varía según el grupo de edad. Los pacientes ≥ 60 años tienen enfermedades tiroideas y reumáticas autoinmunes con mayor frecuencia que los adultos ≤ 30 años (42% versus 13%), mientras que los adultos jóvenes tienen con mayor frecuencia EII y anemia hemolítica autoinmune (13% versus 0%).¹⁶

Estas condiciones deben buscarse activamente para un tratamiento rápido, ya que se ha observado que al dar tratamiento a la enfermedad asociada mejora la respuesta de tratamiento en la HAI. Por ejemplo, los pacientes con HAI y enfermedad celíaca logran una remisión sostenida sin tratamiento, al tener una dieta libre de gluten en una proporción mayor que los pacientes con HAI.¹³

Enfermedades asociadas

Tiroiditis autoinmune o de Hashimoto

Es uno de los trastornos endocrinos más comunes en pediatría; enfermedad autoinmune órgano-específica, caracterizada por destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroidea que implica la apoptosis de células epiteliales tiroideas, con infiltración linfocítica difusa de la tiroides por linfocitos B y T específicos de tiroides y destrucción folicular. Más frecuente en el sexo femenino 4-7:1.¹⁸ Se han descrito dos variantes de la TAI: la forma bociógena (descrita por Hashimoto) y no bociógena (también llamada tiroiditis atrófica o mixedema primario).¹⁹

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y la evolución son variables, pueden encontrarse asintomáticos con función tiroidea normal; entre los sintomáticos, la manifestación clínica más frecuente es el bocio y retraso del crecimiento. Bioquímicamente pueden presentar hipotiroidismo subclínico (definido como una elevación de la concentración de TSH y una concentración de T4 libre normal o bien hipotiroidismo primario establecido;(definido como niveles elevados de TSH con T4L disminuida) o en algunos casos experimentar una fase inicial tiorotóxica debida a la descarga de T4 y T3 preformados o a la estimulación tiroidea por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. La presencia de anticuerpos antitiroideos (AAT) antiperoxidasa-ATPO y antitiroglobulina-Atg confirman en diagnóstico, sin embargo, hasta el 10-15 % pueden estar ausente. El hallazgo por ultrasonido muestra una glándula tiroidea hipocogénica heterogénea.^{18,19}

Los datos claves para el diagnóstico es perfil tiroideo alterado y presencia de anticuerpos antitiroglobulina-Atg, antitiroideos y antiperoxidasa.

Enfermedad celiaca:

Es una enfermedad autoinmune crónica, multiorgánica que afecta al intestino delgado en personas genéticamente susceptibles, desencadenado por la ingesta de gluten y prolaminas. Se caracteriza por la presencia de una combinación manifestaciones clínicas, anticuerpos específicos y susceptibilidad genética individuos genéticamente susceptibles.²⁰ La susceptibilidad genética está otorgada por la presencia haplotipos del antígeno leucocitario humano HLAQ2 con el heterodímero típico DQA1*0501/DQB1*0201 presente en 95% de los pacientes y el HLA-DQ8 con el heterodímero HLA-DQB1*0302 en el restante 5%. El fenómeno autoinmune se corrobora al expresar una respuesta celular mediada por linfocitos CD4+ y la presencia de autoanticuerpos en contra de la transglutaminasa tisular. La presencia de gluten produce daño tisular y aumenta la permeabilidad, dando como resultado la liberación de tTg citosólica al espacio extracelular para posteriormente ser presentados por células especializadas del complejo mayor de histocompatibilidad a los linfocitosTCD4+.²¹

La presentación clínica es muy variable, depende de la edad del paciente, la duración y el alcance de la enfermedad, y la presencia de comorbilidades extraintestinales, aspectos inmunológicos y características histopatológicas; se describen varios subtipos. La forma clásica se presenta con síntomas relacionados con anomalías intestinales de malabsorción, como dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal. Generalmente ocurre entre 6 y 18 meses de edad, después de la introducción de los alimentos que contienen prolaminas. La histología muestra atrofia vellosa e hiperplasia de criptas.²² La forma atípica se caracteriza por una prevalencia de síntomas extraintestinales con pocos o ningún síntoma gastrointestinal. Por lo general, las formas atípicas se encuentran en niños mayores y adultos como alopecia, talla baja, atrofia muscular, cambios de humor, letargo, alteraciones dentales, alteración pruebas de funcionamiento hepático.²² Forma silente o asintomática no presenta manifestaciones clínicas, pero hay alteraciones serológicas e histológicas, frecuente el pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas, trastorno genéticos o antecedentes

familiares de enfermedad celíaca.²² La forma latente se presenta en pacientes asintomáticos, que se encuentra con dieta con gluten y presentan serología positiva, sin alteraciones histológicas. Mientras que la forma potente se caracteriza por sujetos que tienen serologías positivas, antecedentes genéticos de HLA-DQ2 /DQ8, con histología normal o levemente anormal, pero no tienen diagnóstico de la enfermedad. La forma refractaria se define por la presencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria que persiste 1 año después de una dieta estricta sin gluten.²²

La deficiencia selectiva de IgA es muy frecuente hasta 2-3 % de los pacientes. Los niveles de IgA total deben de medirse al mismo tiempo con los anticuerpos, en caso que detecte deficiencia de IgA, entonces se deberá realizar IgG-DGP y / o IgG-TG2 ya que considera la mejor herramienta para identificar enfermedad celiaca en este grupo de pacientes. El diagnóstico se base con la presencia de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-tTgAs) que tiene una sensibilidad y especificidad más del 90%, otro anticuerpo que también tiene una alta sensibilidad y especificidad es el IgA antiendomiso (EMA-IgA) que tiene una de sensibilidad de 90%, y una especificidad de 98,2%, lo que puede ser útil en pacientes con enfermedades autoinmunes.^{20,21}

Los datos claves para el diagnóstico en este grupo de pacientes es la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso.

Vitiligo

Se trata de una enfermedad pigmentaria adquirida, crónica, que se caracteriza por presentar una pérdida progresiva de melanocitos cutáneos y anomalías en su función normal, que da lugar a una piel hipopigmentada que progresivamente se vuelven amelanóticas. Se llama infantil cuando tiene un inicio antes de los 12 años de edad, se presentan hasta un 37 % de los casos.²³

Es una enfermedad multifactorial, tanto factores genéticos como no genéticos juegan un papel en su patogénesis. Algunos factores implicados se encuentran los procesos autoinmunes, deficiencia del factor de crecimiento de melanocitos, mecanismos de auto destrucción enzimática, y estímulo neurogénico anormal.²³

Se caracteriza por máculas despigmentadas de bordes bien definidos, las lesiones pueden ser de forma redonda, ovalada o irregular y varían en tamaño desde milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Los parches de vitíligo pueden aparecer en cualquier área del cuerpo, pero los sitios típicos afectados con frecuencia incluyen la cara, la superficie dorsal de las manos y los pies, los dedos, los codos, las rodillas, las pantorrillas, las axilas y la región anogenital. En algunos casos, puede presentar un borde inflamatorio y ocasionar prurito. El fenómeno de Koebner, caracterizado por el desarrollo de lesiones de vitíligo en sitios de trauma, se ha observado en 11% a 24% de los niños.²⁴ En pediatría el vitíligo generalizado es más frecuente. Se clasifica en segmentario, no segmentario, mixto y no clasificado. El diagnóstico es clínico y el examen bajo la luz de Wood es de gran ayuda pues resalta la despigmentación.²⁵

El vitíligo segmentario y el no segmentario se relacionan con diversas condiciones, como enfermedades auto inmunitarias, deficiencias vitamínicas y alteraciones psicológicas. La asociación clínica con varios trastornos auto inmunitarios como tiroiditis, alopecia areata, enfermedad intestinal inflamatoria, hepatitis autoinmune, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, se debe a que comparten genes como el HLADRB1/-DQA1, el PTPN22, el BACH 2 y el CTLA-4.²⁵

Los datos claves para el diagnóstico es la presencia de maculas hipocrómicas muy bien delimitadas, en cual área de la piel con predominio en las áreas expuestas:

Enfermedad inflamatoria Intestinal

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), incluida la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC), y colitis indeterminada o inclasificable (CI), son

trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal que comienzan con mayor frecuencia durante la adolescencia y la edad adulta; aproximadamente un 4% de los casos se presentan antes de los 5 años de edad, y un 18% antes de los 10 años. Se desconoce la etiología de la EII, pero se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo.²⁶

La colitis ulcerosa se caracteriza por una inflamación continua y difusa del colon que se extiende desde el recto en sentido proximal, mientras que la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, por lo general afecta con mayor frecuencia el íleon terminal y el colon, puede presentarse con un fenotipo inflamatorio, penetrante, estenótico o combinado.²⁶

La presentación clínica es muy variable con involucro intestinal como extraintestinal. La CU se manifiesta clásicamente con dolor abdominal y diarrea con sangre, mientras que la EC puede presentarse con dolor abdominal y diarrea con o sin sangre y más característicamente bajo peso o retraso del crecimiento. Otros síntomas gastrointestinales que pueden estar presentes son náuseas, vómitos, distensión abdominal, aftas orales y el compromiso perianal que estos últimos son exclusivos en enfermedad de Crohn. Un 30% de los casos las manifestaciones extraintestinales pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad, se presentan más frecuentemente en niños que en adultos y es más habitual su presencia en la EC que en la CU.²⁷ Puede haber fiebre, anemia, astenia, y anorexia, compromiso articular, afección ocular como uveítis o epiescleritis; compromiso cutáneo con eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet y psoriasis. Hasta un 50% de los pacientes puede tener compromiso hepático como esteatosis, colelitiasis, hepatitis granulomatosa o asociarse a hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria.²⁸

A nivel endoscópico la Colitis Ulcerativa se caracteriza por presencia eritema difuso continuo, friabilidad, granularidad y pérdida del patrón vascular en el colon, mientras que la enfermedad de Crohn se distingue de la colitis ulcerativa por presentar una

afección discontinua, con presencia de úlceras fisurantes profundas y mucosa empedrada. Los hallazgos histológicos de la colitis ulcerativa se caracterizan por criptitis, abscesos de las criptas, depleción de mucina, atrofia de las criptas, linfoplasmocitosis basal y transformación de las vellosidades de la superficie mucosa. La histología en la enfermedad de Crohn demuestra inflamación transmural y la presencia de granulomas epiteliodes, presentes en menos del 50% de las biopsias, pero que cuando se encuentran son patognomónicos de la enfermedad.²⁶⁻²⁸

Los datos claves para sospecharla son dolor abdominal, diarrea con despertares nocturnos, hematoquecia y pérdida de peso, bioquímicamente con anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, reactantes de fase aguda elevados, todo asociado a cambios histológicos.

Anemia Hemolítica Autoinmune

Es un trastorno inmune caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria que producen acortamiento de la vida media de los hematíes. Es poco frecuente en pediatría, tiene una incidencia estimada de 0.4 por cada 100,000 personas-año. Puede aparecer a cualquier edad, tiene una mayor incidencia entorno a los tres o cuatro años. Se clasifica en origen primario, secundario o idiopático.²⁹ En cuanto a la etiología debe principalmente a infecciones virales y bacterianas; sin embargo, en adolescentes y adultos jóvenes, existe una mayor asociación con una enfermedad sistémica subyacente, como inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes.²⁹

El diagnóstico se basa en evidencia serológica de autoanticuerpos y la evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis. Las manifestaciones clínicas son en relación con la anemia, como fatiga, palidez y disnea; en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria se observa fiebre, dolor articular y hemorragias. Los pacientes con anemia hemolítica crónica pueden encontrarse asintomáticos y la hemólisis sólo se documenta en pruebas de laboratorio.³⁰ Para el diagnóstico se

debe de realizar biimetría hemática completa, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, prueba de Coombs directo, lactato deshidrogenasa, bilirrubinas totales y niveles de haptoglobina, inmunoglobulina G y complemento.³⁰

Los datos claves para sospecharla son síntomas en relación a la anemia como fatiga, palidez y datos de hemolisis como ictericia, bioquímicamente con elevación de bilirrubinas a expensas de la indirecta, DHL y coombs directo negativo.

Enfermedad de Bechet

Es una enfermedad inflamatoria sistémica que comparte las características clínicas de vasculitis y de enfermedad autoinflamatoria, puede afectar tanto arterias como a venas. La edad media de inicio de manera global es entre los 25 y 30 años y en aquellos casos de debut pediátrico, es los 12 años. Entre el 4 a 26% de los casos, las manifestaciones clínicas inician antes de los 16 años de edad. La etiología de la EB no es conocida, se considera de origen multifactorial, en combinación de factores genéticos y agentes ambientales;³¹ 15-20% de los pacientes tienen antecedentes familiares de EB y se ha encontrado asociación con el haplotipo HLAB51 en el 44% de los pacientes. También se ha encontrado asociación genética de la EB con genes como IL-10, IL-23R, IL-12RB2, ERAP1 o MEFV.³²

El cuadro clínico de la EB es muy heterogéneo, las manifestaciones clínicas suelen presentar un patrón recurrente que alterna periodos de actividad y remisión y el curso es difícil de predecir. La manifestación principal son las aftas orales hasta un 96- 100% de los casos, suelen aparecer en la zona gingival, mucosa orolabial, en la orofaringe se presenta en pilares anteriores y en la lengua, son dolorosas, miden entre 2 y 10 mm de diámetro, de borde eritematoso, curan en 5-10 días, sin dejar cicatriz;³² las úlceras orales aparecen entre 55-83% de los pacientes, son más frecuentes en niñas que en niños, su edad media de presentación entre los 11-12 años, suelen ser de mayor tamaño que las orales, también son dolorosas; otras manifestaciones menos frecuentes son las cutáneas como el eritema nodoso, articulares como la artritis no erosiva, las oculares y las gastrointestinales como

dolor abdominal inespecífico, diarrea (que puede ser sanguinolenta), náuseas y vómitos.³² El diagnóstico es clínico, PEDBD publicó en 2015 los primeros criterios clasificatorios de EB pediátrica, que tiene una S 91,7% y E 42,9%. Estos criterios se basan en la presencia de úlceras orales recurrentes, úlceras genitales, si hay afectación cutánea, vascular, ocular y signos neurológicos excepto la presencia de cefalea aislada. ≥ 3 ítems son necesarios para la clasificación de enfermedad de Behçet pediátrica.³²

Los datos claves para sospecharla es la presencia de úlceras orales y genitales recurrentes, eritema nodoso, trombosis venosa, uveítis bilateral y cefalea.

Síndrome de Sjögren (SS)

Es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas produciendo una pérdida de su función y una sequedad generalizada; a diferencia de adultos en la edad infantil el síntoma principal es la parotiditis recurrente. Se considera una enfermedad rara en la infancia. La media de edad de inicio a los 9 años de edad, es más frecuente en niñas que niños.³³

Dentro de su patogenia existe una relación con los haplotipos de HLA DRB1*0301/DQA1*0501/DQB1*0201 y con la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La. En pacientes con predisposición genética, se desencadena la desregulación del sistema inmune adaptativo tras un proceso externo (Infección viral), presentando un incremento de la proliferación e hiperactivación de los linfocitos T y de linfocitos B. Los linfocitos B y las células plasmáticas son las responsables de la síntesis de autoanticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La y el factor reumatoide.³⁴

Clínicamente se caracteriza por parotiditis crónica recurrente, la xeroftalmia y la xerostomía son síntomas que se presentan raramente en la infancia y que aparecen con el tiempo de evolución de la enfermedad. Otros síntomas menos frecuentes son adenopatías, artralgias y artritis asimétrica y acidosis tubular renal. No existen criterios diagnósticos pediátricos estandarizados de SS, los criterios americanos y

Europeos de 2016, aplicables a pacientes adultos, se aplicaron a una población con diagnóstico de SS juvenil mostrando que menos de la mitad de los casos cumplen dichos criterios.³⁴ El diagnóstico actualmente se centra en la detección de autoanticuerpos y en la demostración de lesiones estructurales características en técnicas de imagen, especialmente en ecografía. Los anticuerpos que se pueden encontrar son los antinucleares, los anticuerpos anti-Ro y los anticuerpos anti-La. Algunos pacientes presentan también positividad para factor reumatoide e hipergammaglobulinemia. En niños con una parotiditis aguda relacionada con el SS juvenil, se puede detectar lesiones ovaladas hipoecogénicas múltiples dentro del parénquima parotídeo, desestructuración del parénquima glandular y un aumento de la vascularización en modo Doppler.^{33,34}

Los datos clínicos claves para sospecharla son la parotiditis crónica recurrente, la xeroftalmia y la xerostomía.

Síndrome nefrótico:

Es una glomerulopatía causada por enfermedades renales que aumentan la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, en la cual ocurre pérdida de proteínas. Se caracteriza por proteinuria (>40 mg/m²/h), hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dl), edema, dislipemia y alteraciones endocrinas.³⁵

Hay diferentes formas de clasificar el síndrome nefrótico y la clasificación de un paciente puede variar con el tiempo; en relación con la edad de presentación se denomina congénita si aparece antes de los 3 meses; infantil entre los 4 y 12 meses de edad; infancia a partir de los 12 meses de edad. Otra clasificación es de acuerdo a su etiología, si es idiopático o secundario, si es genético o adquirido; de acuerdo a las características histológicas se clasifica como enfermedad por cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria y focal, proliferación mesangial difusa, nefropatía IgM, proliferación mesangial y más raramente glomerulonefritis membranosa y mesangiocapilar; por último si es corticodependiente o corticosensible.^{35,36}

Dentro de la fisiopatología de síndrome nefrótico, la lesión del podocito y el diafragma de filtración que son los responsables de la proteinuria, interviene

mecanismos inmunológicos o genéticos ya sea de manera multifactorial o forma independiente.³⁵ Clínicamente se presenta con edema, de inicio insidioso, que es evidente hasta que haya una acumulación significativa de líquido, es dependiente de gravedad, por la mañana es frecuente la presencia de edema periorbitario, posterior a la deambulación el edema se vuelve más notorio en las piernas y pies, puede cursar con dolor abdominal, peritonitis bacteriana espontánea, celulitis.³⁶ Para establecer el diagnóstico de síndrome nefrótico requiere la presencia de albúmina sérica 2,5 mg / L, Hiperlipidemia (colesterol y / o triglicéridos elevados), Proteinuria relación proteína/creatinina 2 mg / mg, u Orina de 24 h con más de 50 mg / kg / día o más de 40 mg / h / m² de proteína.³⁶

Los datos claves para sospecharlo es la presencia de edema en zonas de declives, hipoalbuminemia, dislipidemia y proteinuria índice Prot:Cr es >2.

Trombocitopenia inmune idiopática

En una enfermedad autoinmune, caracterizada por destrucción periférica plaquetaria, generando trombocitopenia y diátesis hemorrágica. Por lo general el sangrado ocurre cuando las plaquetas se encuentran por debajo de 20000. Su incidencia va a depender de la edad y el sexo, se presenta más frecuentemente entre 1 año y 10 años con pico máximo de 5 años; si se presenta en menores de 2 años es más frecuente en varones y si ocurren en mayores de 14 años es más frecuente en niñas.³⁷

En cuanto a su fisiopatología se debe a una pérdida de la tolerancia inmunológica hacia los antígenos específicos de las plaquetas. Inicialmente se considera que el sistema inmune humoral intervenía en producción de autoanticuerpos específicos sobre las plaquetas, sin embargo, en los últimos años se observa que la inmunidad celular participa de forma directa e indirecta a través de la cooperación de linfocitos T-B.³⁸

La presentación clínica más frecuente es el sangrado mucocutáneo; la hemorragia intracraneal es muy rara. Por lo general se presentan de forma aguda después de una infección viral o de forma insidiosa con petequias progresivas, hematomas o

púrpura. Hasta el 80 % de los casos de va recuperar a los 6 meses después del diagnóstico, con o sin tratamiento. Si considera crónica cuando persiste más de 6 meses.^{37,38}

El diagnóstico se establece con la clínica y biometría hemática con trombocitopenia sin otra línea celular afectada. Los estudios que se recomiendan para el diagnóstico son hemograma, recuento de reticulocitos, frotis de sangre periférico el cual debe de ser normal, tiempos de coagulación, grupo, Rh, coombs directo, inmunoglobulinas, estudio microbiológico de citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, herpes simple, herpes 6, VIH, hepatitis B y C, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, sedimento urinario; se debe realizar estudio de medula ósea cuando no presenten clínica característica, cuando hay otras citopenias en el hemograma, o aquellos que no responden al tratamiento de primera línea.³⁸

Los datos claves para sospecharlo en este grupo de pacientes es la presencia de cuadro agudo de sangrado mucocutáneo, petequias, equimosis y plaquetas menos de 100000.

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico complejo, caracterizado por hiperglucemia crónica que resulta de alteraciones en la secreción de insulina, en la acción de insulina, o ambos. Cuando existe una secreción inadecuada de insulina y/o la disminución de las respuestas tisulares a la insulina da lugar a una acción deficiente de la insulina en los tejidos diana, lo que conduce a anomalías del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.³⁹

La etiología de la diabetes es heterogénea, pero la mayoría de los casos se pueden clasificar en dos amplias categorías etiopatogénicas:

- -Diabetes tipo 1, que se caracteriza por la deficiencia de secreción de insulina. Es más frecuente en niños, representa más del 90% de la diabetes infantil y adolescente, se asocia a autoinmunidad.^{39,40}

- -Diabetes tipo 2, que resulta de una combinación de resistencia a la acción de la insulina, así como una respuesta compensatoria inadecuada de la insulina secretora para el grado de resistencia a la insulina. Su frecuencia va en incremento en pediatría por los factores ambientales y genéticos.^{39,40}

En cuanto a la fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo I, se debe a una destrucción crónica mediada por el sistema inmune de la células β pancreáticas, causando una deficiencia total o absoluta de insulina. La destrucción ocurre a un ritmo variable y se vuelve asintomática cuando se ha destruido el 90% de las células β . Se divide en tres fases: I tiene una duración de meses o años, se caracteriza por autoinmunidad de células β con normoglicemia y ausencia de síntomas. La fase II hay alteraciones en la glucosa, pero sigue siendo asintomática y en la fase III ya hay presencia de síntomas.³⁹

Los anticuerpos asociados a la diabetes son, autoanticuerpos descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65); Autoanticuerpos asociados a la insulina 2 (IA2); autoanticuerpos de insulina (IAA); autoanticuerpos de isoforma 8 del transportador de Zn (ZnT8) específico de célula beta; la expresión de los anticuerpos es dependiente de la edad, IAA y ZnT8 más frecuente en niños pequeños, mientras de GAD65 y IA2 en mayores.^{39,41} La susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad está dada por el genotipo HLA-DR-DQ, confiere un riesgo aproximado de 30-50%. El resto de riesgo genético se debe a genes no HLA, que son el gen INS, el PTPN22, CTLA4 e IL2RA, que están involucrados en la regulación inmune de las células β pancreáticas.^{39,41}

Los criterios diagnósticos para la diabetes se basan en mediciones de glucosa sérica y la presencia o ausencia de síntomas. La presentación clínica característica son la poliuria, polidipsia, nocturia, enuresis, pérdida de peso, que pueden ir acompañados de polifagia, alteración del comportamiento, incluyendo disminución del rendimiento escolar y visión borrosa. La hiperglicemia crónica favorece la susceptibilidad a infecciones y deterioro del crecimiento. Mientras que su forma más grave que es la cetoacidosis pueden conducir a estupor, coma y en ausencia de tratamiento efectivo, la muerte.³⁹

Los criterios diagnósticos son:

1. Síntomas clásicos de diabetes o crisis hiperglucémica, con concentración plasmática de glucosa $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL).
2. Glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL). (Ayuno de 8 horas)
3. Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa (75 g glucosa anhidra) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
4. HbA1c $\geq 6,5$ %. (Un valor inferior al 6,5% no excluye la diabetes. El papel de HbA1c de manera individual en el diagnóstico de la diabetes tipo 1 en niños no está claro.³⁹)

Los datos claves para sospecharlo es elevación de glucosa sérica > 126 mg/dl (ayuno) o > 200 mg/dl en cifras aleatoria o con presencia de síntomas. La presentación clínica característica son la poliuria, polidipsia, nicturia, enuresis, pérdida de peso, que pueden ir acompañados de polifagia, alteración del comportamiento.

Enfermedad de Addison

La insuficiencia suprarrenal primaria o también conocida como enfermedad de Addison consiste en una disfunción o hipofunción de la corteza suprarrenal, como consecuencia de una producción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides y una elevación secundaria de la hormona corticotropa (ACTH) y de la actividad de renina plasmática.⁴²

Es una enfermedad rara con una prevalencia de 10 - 15 por 100000 habitantes, siendo menos frecuente en niños. Se han identificado varias causas, por lo cual es

importante considerar la edad del paciente.⁴³ En los tres primeros años de vida, y sobre todo en el periodo neonatal las causas más frecuentes son la hiperplasia suprarrenal congénita, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hemorragia suprarrenal bilateral. En edades posteriores, la etiología más frecuente es una enfermedad autoinmune; de acuerdo a su fisiopatología se puede agrupar en tres categorías: anomalías en el desarrollo de las glándulas, destrucción suprarrenal, alteración de la biosíntesis de esteroides y de la respuesta a órganos diana con presentaciones clínicas, tratamiento y resultados variados.^{43,44}

Los síntomas y signos de ISP varían según el tipo y la gravedad de la deficiencia de hormonas adrenocorticales. Los síntomas y signos clásicos son hipotensión ortostática, hiperpigmentación, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia, o pueden presentar una crisis suprarrenal de inicio agudo con afectación cardiovascular y colapso hemodinámico.⁴² La crisis por lo general es desencadenada por fiebre (temp>38C), infección grave, cirugía o algún traumatismo. La insuficiencia suprarrenal crónica tiene se presenta con síntomas inespecíficos como malestar general, fatiga, debilidad, anorexia, pérdida de peso, manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal, náusea, vómito. La presencia de hiperpigmentación en piel, areolas, genitales, axilas, lechos ungueales, labios, encías, pliegues palmares, nudillos y cicatrices se encuentra entre las pistas más notables de ISP en el 90% de niños afectados.⁴²

La adrenalitis autoinmune se caracteriza por la destrucción de la corteza suprarrenal mediado por mecanismos inmunocelular. Se puede presentar como un trastorno aislado o como un componente de síndromes de poliendocrinopatía autoinmune (síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 y 4) como consecuencia de una interacción compleja de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. También puede desarrollarse como consecuencia de mutaciones bialélicas en el gen AIRE que conducen a síndrome de poliendocrinopatía tipo 1 (APS1) o APECED (poliendocrinopatía autoinmune, Candidiasis, distrofia ectodérmica).⁴² El diagnóstico es un desafío se basa en la determinación de producción baja de cortisol ante una sospecha clínica. El primer paso es la toma de cortisol y ACTH basal; Si

la determinación de cortisol es $< 3\mu\text{g/dl}$ en situación basal o $< 5\mu\text{g/dl}$ en situación de estrés más $\text{ACTH} > 100\text{ pg/ml}$, se considera ISP.⁴⁴

Los datos clave para sospecharla es hiperpigmentación, hipoglucemia, y desequilibrios hidroelectrolíticos (hiponatremia e hiperpotasemia).

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, que afecta a múltiples órganos incluyendo al hígado; tiene una incidencia de 0.3-0.9 por 100 000 niños por año y una prevalencia de 3.3-24 por 100 000 niños; En relación a la frecuencia de géneros, varía en función de la edad de debut, siendo casi igual cuando tiene un debut precoz (<5 años) y llegando a una ratio mujer: varón de 9-10:1 en adolescentes >16 años.^{45,46}

La etiopatogenia es desconocida, probablemente multifactorial, con implicación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales exógenos o endógenos. Cursa con una gran variedad clínica y analítica, siendo más frecuente la afectación cutánea, articular, renal, hematológica, cardiorrespiratoria y neurológica. No existe una única prueba diagnóstica, por lo que el diagnóstico se basa en criterios de clasificación.⁴⁶

Los criterios utilizados son los del Colegio Americano de Reumatología (ACR), que requiere 4/11 criterios: Eritema malar, Rash discoide, Foto sensibilidad, Ulceras orales, Artritis, Serositis, Nefropatía, Afectación neurológica, Hematológica, inmunológicas, Anticuerpos Antinucleares; Otros criterios son los SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, publicados en el 2012, que incluyen 11 criterios clínicos y 6 criterios inmunológicos, se requiere la presencia de al menos cuatro criterios, mínimo uno clínico y uno inmunológico o la presencia de nefritis lúpica (corroborada por biopsia) junto la presencia de ANAS o de anti-DNAs.⁴⁷

Dentro los criterios clínicos se encuentra lupus cutáneo agudo-subagudo, cutáneo crónico, úlceras orales/nasales, alopecia no cicatricial, sinovitis, serositis, nefropatía lúpica, afectación SNC, anemia hemolítica, leuco/linfopenia, trombocitopenia. Entre

los criterios inmunológicos son ANA+, anti-DNA (+), anti-SM (+), anticuerpos antifosfolipidos +, hipocomplementemia, test de Coombs directo positivo.⁴⁷

Los criterios SLICC se ha observado que tiene una mayor sensibilidad, pero una menor especificidad en comparación con los criterios ACR, por lo que en pediatría para hacer el diagnóstico se utiliza los criterios de ACR.⁴⁷

Hipoparatiroidismo

Es una enfermedad que se puede producir por falla en la producción ó secreción de la paratohormona (PTH), por alteración del receptor sensible al calcio o resistencia en el órgano diana a la PTH; las causas de alteración en la producción o secreción puede ser de origen genético ya sea autosómico recesivo o dominante, sindromático o alteraciones mitocondriales, otras causas son las de origen adquirido que puede ser por infecciones, enfermedades de depósito y cirugías o por último de origen autoinmune.⁴⁸

La etiología autoinmune forma parte de la enfermedad poliglandular tipo 1, se caracteriza por destrucción autoinmune del tejido paratiroideo en asociación con la destrucción de otras glándulas. Se basa en la presencia de hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y candidiasis mucocutánea. Puede asociar otras patologías como hipotiroidismo, hepatitis autoinmune e insuficiencia ovárica.⁴⁹

Las manifestaciones clínicas dependen de la intensidad de la hipocalcemia, puede presentar tetania, convulsiones, hipotensión, prolongación del QT, alteraciones psíquicas, alopecia, alteraciones ungueales. A la exploración física hay que prestar atención en las uñas y piel en busca de calcificaciones subcutáneas, candidiasis, buscar los signos clínicos de hipocalcemia (Chvostek y Trousseau).⁴⁸ Bioquímicamente se caracteriza por hipocalcemia, niveles de fosforo séricos normales, niveles adecuados de magnesio, proteínas, función renal normal y niveles de paratohormona bajos.⁴⁹

Los datos clave para sospecharla son síntomas de hipocalcemia: tetania, convulsiones, alteraciones ungueales ó signos clínicos como sacudida involuntaria de los músculos faciales ó espasmo carpopedal. Bioquímicamente niveles bajos de calcio, niveles de fosforo normal. Calcio <8 , P > 5.5 .

III. ANTECEDENTES

Estudios de asociación de Hepatitis autoinmune con enfermedades autoinmunes

A nivel mundial existen reportes de la asociación con HAI y enfermedades autoinmunes tanto en niños como en adultos.

Gregorio et al (Inglaterra, 1997) encontraron que los trastornos inmunes asociados fueron similares en pacientes con HAI tipo I y II. Reportando que la enfermedad más frecuente asociada para el tipo I fue colitis ulcerativa y para el tipo II la tiroiditis y 40% de los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.

En el año 2005 Choudhuri et al (India, 2005) encontraron que en población pediátrica y en adultos hasta un 40% de los pacientes tenían asociación con enfermedad autoinmune, comentando como enfermedades más comunes Diabetes Mellitus, Tiroiditis y Vitíligo.

Teufel et al (Alemania, 2010) coincide con Choudhuri, sobre la frecuencia de enfermedad autoinmunes asociadas es de un 40%, coincidiendo con otros autores que la tiroiditis es la enfermedad asociada más frecuente, así mismo encontraron una gran variedad de enfermedad autoinmunes, siendo la población estudio predominantemente adultos.

Por otro lado, en Inglaterra en 2016 Wong y colaboradores reportaron una prevalencia de 42% de enfermedades autoinmune extrahepáticas en pacientes con HAI, concordando con lo reportado sobre la tiroiditis como la enfermedad autoinmune más frecuente, además encontraron que las enfermedades autoinmunes de la piel fueron más prevalentes en la HAI-2 que en la HAI-1.

En un estudio más reciente de 2019 elaborado por Porta et al (Brasil) reporto que el riesgo de presentar otra enfermedad autoinmune es dos veces mayor en HAI-1 que en el tipo II y las enfermedades autoinmunes asociadas fueron lupus sistémico eritematoso, paniculitis de Weber, diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulopatías y artritis.

Tabla 1. Artículos que fundamentan el estudio actual.

Nombre	País Año Autor	Metodología	Objetivos	Resultados
Hepatitis autoinmune en la infancia: una experiencia de 20 años.	Gregorio et al 1997 	Estudio retrospectivo 52 pacientes (1973-1993)	Determinar las características clínicas, bioquímicas e histológicas y el resultado de la enfermedad autoinmune infantil.	11 pacientes tuvieron asociación con enfermedad autoinmune, siendo más frecuente en el tipo I. Enfermedades más frecuentes: Colitis ulcerativa, Tiroiditis. 21 pacientes tenía antecedente de enfermedad autoinmune en familiar primer grado. Concluyo que hasta un 20% de los pacientes tiene una enfermedad autoinmune asociada.
Hepatitis autoinmune en India: perfil de una enfermedad poco común.	Choudhuri et al. 2005 	Estudio prospectivo 7 pediátricos 31 adultos Total: 38 pacientes	Determinar la incidencia, evolución clínica, bioquímica y perfil histológico de la HAI.	Enfermedades autoinmunes asociadas en 15/38 (39,4%), 4 pacientes con diabetes, 3 con hipotiroidismo, 2 vitíligo, 2 con trombocitopenia, 2 con artritis reumatoide 2, 1 paciente con síndrome de Sjogren y otro con síndrome poliglandular autoinmune III. Concluyeron que la evolución clínica, los parámetros y las enfermedades autoinmunes asociadas fueron similares a los reportados desde el oeste.
Enfermedades autoinmunes concurrentes en pacientes con hepatitis autoinmune.	Teufel et al 2010 	Estudio trasversal 278 pacientes, edad media al diagnóstico 46 (10-80)	Investigar en un amplio grupo de pacientes, la incidencia de diversa enfermedades autoinmunes en pacientes con HAI.	111 pacientes (40%) fueron diagnosticados con enfermedades autoinmunes adicionales. La tiroiditis autoinmune fue la enfermedad concurrente más común, diagnosticada en 28 pacientes. Otras fueron vitíligo (5 pacientes), artritis reumatoide (5), síndrome de Sjogren (4), colitis ulcerosa (4), conjuntivitis (4), enfermedad celíaca (3), menos frecuentes lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, urticaria, enfermedad de Crohn, gastritis autoinmune, colitis colagenosa, hipofisitis y sarcoidosis. Concluye que las enfermedades autoinmunes concurrentes son comunes en pacientes con HAI. Se debe de realizar un cribado de estas enfermedades.
Autoinmunidad extrahepática concurrente en la hepatitis autoinmune: implicaciones para diagnóstico, curso clínico y resultado a largo plazo.	Wong et al 2016 	Estudio retrospectivo 562 pacientes	Describir los patrones de enfermedades autoinmunes extrahepáticas, la asociación de autoinmunidad extrahepática personal y familiar en HAI y evaluar el impacto de las enfermedad asociadas sobre el	236 pacientes con HAI (42%) tenían al menos una enfermedad asociada. 10 pacientes tuvieron 3 enfermedades asociadas. Encontraron que el 17.3% tenían antecedentes de familiares de enfermedades autoinmunes y de éstos, el 55,4% tenían una enfermedad autoinmune asociada. La enfermedad tiroidea autoinmune fue la enfermedad más común (18%), seguido de los trastornos del tejido conectivo (12,3%) y las enfermedades autoinmunes de la piel. Siendo más frecuentes en el tipo II.

			curso clínico y los resultados a largo plazo.	Concluyen que existe una fuerte asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas. La enfermedad autoinmune concurrente puede influir en el fenotipo clínico de HAI en el momento de la presentación, pero sin un impacto notable en los resultados clínicos a largo plazo.
Hepatitis autoinmune en 828 niños brasileños y adolescentes: hallazgos clínicos y de laboratorio, perfil histológico, tratamientos y resultados	Porta et al 2019 	Estudio multicéntrico retrospectivo	Evaluar la presentación clínica, hallazgos de laboratorio, perfil histológico, tratamientos y resultados de los niños y adolescentes con hepatitis autoinmune.	Las enfermedades autoinmunes extrahepáticas, estuvieron presentes en 183 pacientes con HAI-1 y 12 pacientes con HAI-2. Las enfermedades asociadas fueron lupus eritematoso sistémico, paniculitis de Weber, diabetes tipo 1, enfermedad de la tiroides, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulopatías y artritis. Concluyendo que el riesgo de autoinmunidad extrahepática fue dos veces mayor en pacientes con HAI-1. Siendo los trastornos tiroideos más frecuentes.

Estudios Hepatitis autoinmune en pacientes pediátricos en México

En México existen dos estudios acerca de HAI realizados al norte del país, elaborados por Sotelo et al. en el año 2005 y Nares et al. en 2014, que describen la evolución de los niños con diagnóstico de HAI; este último reporta que los pacientes analizados el 40% tenía asociación con enfermedades inmunológicas, sin especificar el tipo de enfermedad; Por otro lado, Sotelo reporta de manera indirecta solo un paciente con Diabetes Mellitus tipo I. En nuestro conocimiento no hay estudios registrados en México que reporten la asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con HAI.

Tabla. 2 Resumen de los principales estudios clínicos HAI en pacientes

Nombre	Autor/ Año/ País (Estado)	Metodología	Objetivos	Resultados
Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos.	Sotelo et al. 2005 México 	Estudio retrospectivo.	Dar a conocer la evolución que tuvieron 20 niños con hepatitis crónica activa autoinmune en el hospital infantil del estado de Sonora	Supervivencia de 60% a 5 años en los casos con seguimiento. Un paciente desarrolló diabetes mellitus tipo I, probablemente una consecuencia del mismo proceso inmunológico relacionado con HAI.
Hepatitis autoinmune en niños: evolución de 20 casos del norte de México.	Nares et al. 2014 México 	Estudio retrospectivo	Reportar las variables asociadas a evolución clínica, diagnóstico y respuesta al tratamiento en niños atendidos en UMAE 71 en Torreón Coahuila entre 1992 y 2012	75% HAI-1 y 25% HAI-2. 40% tuvieron asociación a enfermedades inmunológicas.

IV. JUSTIFICACIÓN

La Hepatitis autoinmune juvenil es una enfermedad inflamatoria progresiva, multifactorial y poligénica, siendo la primera causa de hepatopatía crónica en escolares y adolescentes con predominio en el sexo femenino y es la primera causa de falla hepática aguda identificable en niños. En los últimos años se ha reportado una incidencia creciente de esta enfermedad en niños y adolescentes. Ambos tipos tienen asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas, con reporte en la bibliografía mundial de hasta un 20 – 40 % de los casos. Así mismo se describe que la agrupación con otra enfermedad autoinmune es más común en sujetos con haplotipo HLA DRB1 * 04: 01; de acuerdo a un trabajo de investigación en nuestro hospital (HP CMNO) realizado en 2019 (aún no publicado), se reporta un grupo de 28 niños aproximadamente con HAI, sin conocer la asociación exacta de enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes asociadas pueden estar presentes antes de la aparición de HAI o coincidir con su aparición. Frecuentemente, suelen aparecer durante el curso, e incluso pueden ocurrir años después del diagnóstico de HAI. Ciertas EEHA pueden agravar la respuesta inflamatoria sistémica y el daño hepático, por lo que identificar las enfermedades autoinmunes asociadas puede garantizar un diagnóstico rápido, contribuir a dar un manejo específico, mejorar la respuesta del tratamiento de HAI, y así otorgar mejores resultados.

Fue factible realizar este estudio debido a que el HP de CMNO es un Hospital de tercer nivel de referencia para pacientes derechohabientes del occidente del país, así mismo, cuenta con un grupo de pacientes diagnosticados con enfermedad hepática autoinmune. Cuenta con recursos necesarios para la determinación de todas las variables de interés.

Esta investigación cumplió con las políticas, lineamientos y objetivos del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por inflamación hepatocelular crónica, presencia de autoanticuerpos séricos e hipergammaglobulinemia. El curso es generalmente progresivo y a menudo fluctuante y la cirrosis suele estar presente al momento del diagnóstico. Existe una fuerte asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes con HAI. La expresión clínica de estas enfermedades autoinmunes es extremadamente variable, pueden presentarse con pocos síntomas o ningún síntoma, en raras ocasiones la gravedad de los síntomas puede estar enmascarados por la afectación hepática. Así mismo se ha encontrado que la presencia de otra enfermedad puede contribuir a la disfunción hepática en la HAI

La asociación de enfermedades autoinmunes en hepatitis autoinmune se ha investigado en diferentes poblaciones y grupos étnicos, pero no contamos con datos disponibles en pacientes pediátricos en México.

Pregunta Investigación

¿Cuál es la frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS?

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer la frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Objetivos específicos

- Establecer las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con HAI en un hospital pediátrico de tercer nivel.
- Enumerar las enfermedades autoinmunes concomitantes en pacientes pediátricos con HAI.
- Identificar la severidad de daño hepático mediante las escalas de Child-Pugh y PELD e pacientes pediátricos con HAI.
- Establecer la magnitud de daño hepático mediante la escala histológica de índice de Metavir en pacientes pediátricos con HAI.
- Enunciar la magnitud de hipertensión portal a través de los criterios de Baveno VI en pacientes pediátricos con HAI.

VII.MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio: Estudio transversal

b) Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

c) Temporalidad: Posterior a ser aceptado el proyecto, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de HAI en seguimiento vigente en el servicio de gastroenterología hasta octubre de 2021.

d) Cálculo de tamaño de muestra: No se realizó cálculo de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios solicitados durante el periodo establecido.

e) Criterios de selección

En nuestro hospital contamos con aproximadamente 25 pacientes; se incluyeron todos los pacientes de 1mes a 17 años 11meses de edad, con diagnóstico de HAI del Hospital de pediatría, CMNO. Pacientes cuyos padres autorizaron la participación bajo la firma de consentimiento informado. Pacientes mayores de 8 años que otorgaron la firma de Asentimiento.

No se incluyeron a pacientes que perdieron el seguimiento en consulta externa. Pacientes que no contaron con expediente físico o electrónico completo para la recolección de los datos.

f) Variables de estudio:

- **Independientes:** Hepatitis autoinmune
- **Dependientes:**
 1. Edad
 2. Género
 3. Edad al diagnóstico

4. Tipo de presentación de la enfermedad
5. Tiempo de evolución
6. Historia familiar de enfermedad autoinmune
7. Clasificación de la enfermedad
8. Tiroiditis autoinmune
9. Enfermedad celiaca
10. Vitíligo
11. Enfermedad inflamatoria intestinal
12. Anemia hemolítica autoinmune
13. Enfermedad de Behcet
14. Síndrome de Sjogren
15. Síndrome nefrótico
16. Trombocitopenia inmune primaria
17. Diabetes Mellitus
18. Enfermedad de Addison
19. Lupus eritematoso sistémico
20. Hipoparatiroidismo
21. Síndrome poliglandular
22. Clasificación de Child-Pugh
23. Escala de Peld
24. Índice Metavir
25. Baveno VI

g) Definición de variables:

Dependiente

- **Hepatitis autoinmune:** Enfermedad hepática crónica que cumple el sistema de puntuación propuesto en 2018 por el IAIHG.

Independiente:

1. **Edad:** tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Unidad de medición: meses

2. **Género:** características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.
Unidad de medición: femenino/ masculino
3. **Edad al diagnóstico:** Tiempo transcurrido desde su nacimiento al momento de establecer el diagnóstico.
Unidad de medición: meses
4. **Tipo de presentación:** Forma clínica en la que debuta la enfermedad.
Unidad de medición: Hepatitis Aguda, Falla hepática aguda, Hepatopatía Crónica, Complicaciones.
5. **Tiempo de evolución:** Tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta la actualidad.
Unidad de medición: meses
6. **Historia familiar de enfermedad autoinmune:** Existencia de enfermedad autoinmune en la familia de primer grado (padres, hermanos).
Unidad de medición: Presente o ausente
7. **Hepatitis autoinmune** Subtipos principales de acuerdo al tipo de autoanticuerpos séricos detectados.
Unidad de medición: tipo I o tipo II
8. **Tiroiditis autoinmune:** enfermedad tiroidea caracterizada por destrucción autoinmunitaria de la glándula tiroidea, se presenta con alteración de perfil tiroideo y presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina, antitiroideos y antiperoxidasa.
Unidad de medición: presente o ausente
9. **Enfermedad celiaca:** enfermedad crónica, se caracteriza por la presencia anticuerpos específicos (antitransglutaminasa tisular, IgA antiendomisio).
Unidad de medición: presente o ausente
10. **Vitíligo:** enfermedad pigmentaria adquirida, crónica, caracterizada por piel hipopigmentada, en cualquier parte del cuerpo.
Unidad de medición: presente o ausente
11. **Enfermedad intestinal inflamatoria:** trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal; que se caracteriza clínicamente por dolor abdominal,

diarrea con despertares nocturnos, hematoquecia y pérdida de peso, bioquímicamente con anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, reactantes de fase aguda elevados, asociados a cambios histológicos.

Unidad de medición: presente o ausente

12. **Anemia Hemolítica Autoinmune:** trastorno inmune caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria. El diagnóstico se basa en evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis y presencia de autoanticuerpos.

Unidad de medición: presente o ausente

13. **Enfermedad de Behcet pediátrica:** enfermedad inflamatoria sistémica, que se manifiesta clásicamente por la tríada: aftas orales, úlceras genitales y uveítis. Cursa con vasculitis de vaso variable que puede afectar prácticamente a cualquier órgano y que ocasiona una gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas. El Pediatric Behçet's Disease Group (PEDBD) publicó en 2015 los criterios clasificatorios para el diagnóstico. Al menos 3 ítems son necesarios para la clasificación de enfermedad entre los que se incluyen: 1.- Aftosis oral recurrente ≥ 3 ataques/año; 2.-Ulceración o aftosis genital típicamente con cicatriz; 3.- Afectación cutánea: foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nodoso; 4.- Afectación ocular: uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana; 5.- Signos neurológicos: Afección parenquimatosa y no parenquimatosa; 6.- Afectación vascular: trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial.

Unidad de medición: presente o ausente

14. **Síndrome de Sjögren:** enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas. Clínicamente se caracteriza por parotiditis crónica recurrente, xeroftalmia y xerostomía. El diagnóstico se basa en la detección de autoanticuerpos antinucleares (anticuerpos anti-Ro y/o anti-La) y de lesiones estructurales específicas de las glándulas salivares en técnicas de imagen (ultrasonido).

Unidad de medición: presente o ausente

15. **Síndrome nefrótico:** glomerulopatía causada por enfermedades renales que aumentan la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, provocando pérdida de proteínas. El diagnóstico requiere la presencia de clínicamente edema, bioquímicamente hipoalbuminemia (2,5 mg / L), hiperlipidemia, proteinuria relación proteína/creatinina 2 mg / mg, u orina de 24 h con más de 50 mg / kg / día o más de 40 mg / h / m² de proteína.

Unidad de medición: presente o ausente

16. **Trombocitopenia inmune:** trastorno autoinmune adquirido caracterizado por recuento plaquetario bajo, habitualmente agudo, con valores inferiores a 100.000 plaquetas/ μ L; resultado de la destrucción y producción alterada de plaquetas. Cursa con manifestaciones hemorrágicas exclusivamente (generalmente púrpura) o asintomática.

Unidad de medición: presente o ausente

17. **Diabetes Mellitus:** trastorno metabólico complejo, caracterizado por hiperglucemia crónica que resulta de alteraciones en la secreción de insulina. Los criterios diagnósticos para la diabetes se basan en es elevación de glucosa sérica >126 mg/dl (ayuno) o > 200 mg/dl en muestra aleatoria o en presencia de síntomas.

Unidad de medición: presente o ausente

18. **Enfermedad de Addison:** disfunción o hipofunción de la corteza suprarrenal, como consecuencia de una producción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides y una elevación secundaria de la hormona corticotropa (ACTH). Los síntomas y signos son hiperpigmentación, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia.

Unidad de medición: presente o ausente

19. **Lupus eritematoso sistémico:** enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, multisistémica de curso variable y potencialmente mortal. El diagnóstico se basa de acuerdo al sistema de puntuación propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1997, precisando para el diagnóstico la presencia de 4 de los 11 criterios. Entre los que se incluyen: 1.-Eritema malar, 2.-Rash discoide, 3.-Fotosensibilidad, 4- Ulceras orales, 5.-Artritis, 6.-

Serositis, 7.-Proteinuria persistente mayor a 0.5 g/día, 8.-Convulsiones o psicosis, 9- Afección hematológica (anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia menor a 4,000/mm o linfopenia menor a 1,500/mm³ o trombocitopenia menor a 100,000/mm) en 2 ocasiones, 10.- Alteraciones inmunológicas (Anti-ADN, Anti-Sm, Anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico positivos. 11.- Títulos de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos.

Unidad de medición: presente o ausente

20. **Hipoparatiroidismo:** enfermedad que se produce por falla en la producción ó secreción de la PTH, por alteración del receptor sensible al calcio o resistencia en el órgano diana a la PTH. Caracteriza por hipocalcemia, niveles de fosforo séricos normales, niveles adecuados de magnesio y proteínas, función renal normal y niveles de parathormona bajos.

Unidad de medición: presente o ausente.

21. **Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1:** HAI acompañada de al menos dos de los tres componentes (candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, e insuficiencia adrenocortical).

Unidad de medición: presente o ausente

22. **Clasificación de Child-Pugh:** sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, se clasifica en las clases A, B o C basado en la presencia de ascitis, encefalopatía, niveles de bilirrubinas, albumina y INR / Tiempo de protrombina.

Unidad de medición: clase A (5-6 puntos), B (7-9 puntos), C (10-15 puntos)

23. **Índice de Peld/Meld:** Evalúa el grado de severidad de la enfermedad hepática, que determina el riesgo de fallecer en los siguientes tres meses posteriores al ingreso de la lista de trasplante hepático. Se calcula en base a la edad, tiempo en lista de espera, niveles de bilirrubina total, INR, albumina, estado nutricional.

Unidad de medición: 6-40 puntos

24. **Índice METAVIR:** Se refiere al grado de fibrosis o cirrosis hepática y al grado

de actividad histológica.

Unidad de medición:

-Fibrosis: F0: Sin fibrosis. F1: Fibrosis portal sin septos. F2 Fibrosis portal con algún septo. F3: Fibrosis en puente. F4 Cirrosis.

-Actividad: A0: No actividad. A1: Actividad leve. A2: Actividad moderada. A3: Actividad grave.

25. **Baveno VI:** Clasificación para describir la presencia de varices en la submucosa del esófago y/o estomago de acuerdo a los hallazgos endoscópicos.

Unidad de medición: Presente o ausente

h) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA ESTADÍSTICA
Hepatitis autoinmune	Cualitativa	Nominal	Presente/Ausente	Frecuencias y porcentajes
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana y rango
Genero	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Frecuencias y porcentajes
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana y rango
Tipo de presentación de la enfermedad	Cualitativa	Ordinal	1.Falla hepática 2.Hepatitis aguda 3.Hepatitis crónica 4.Complicaciones	Frecuencias y porcentajes
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana y rango
Historia familiar de enfermedad autoinmune	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Clasificación HAI	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.HAI-I 2.HAI-II	Frecuencias y porcentajes

Tiroiditis autoinmune	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Enfermedad celiaca	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Vitiligo	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Enfermedad inflamatoria Intestinal	Cualitativa	Ordinal	1.Colitis Ulcerosa 2.Enf. Crohn	Frecuencias y porcentajes
Anemia hemolítica autoinmune	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Enfermedad de Behcet	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Síndrome de Sjogren	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Síndrome Nefrótico	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Trombocitopenia inmune idiopática	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Enfermedad de Addison	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Lupus Eritematoso Sistémico	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Hipoparatiroidismo	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 1	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes
Clasificación de Child-Pugh	Cualitativa	Ordinal	A.5-6 puntos B.7-9 puntos	Frecuencias y porcentajes

			C.10-15 puntos	
Índice PELD	Cualitativa	Ordinal	6-40 puntos	Frecuencias y porcentajes
METAVIR Fibrosis	Cualitativa	Nominal	1.-F0 , 2.-F1 , 3.-F2, 4.-F3, 5.-F4.	Frecuencias y porcentajes
METAVIR Actividad	Cualitativa	Nominal	1.-A0 2.-A13.-A24.-A3	Frecuencias y porcentajes
Baveno VI	Cualitativa dicotómica	Nominal	1.Presente 2.Ausente	Frecuencias y porcentajes

i) Desarrollo del estudio y procedimiento:

1. Se realizó una hoja de recolección con los principales datos clínicos y bioquímicos en el programa de Excel asignando un número de folio a cada paciente como modo de identificación.

2. Captación de pacientes: Se revisó la carpeta de altas del servicio y la agenda de citas de consulta externa en el programa ECE en el tiempo previamente mencionado para captar a la población en manejo y seguimiento y se seleccionaron aquellos con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune.

3. Se abordaron a los pacientes al momento de acudir a consulta externa o área hospitalaria en nuestra unidad. Fue realizado por Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.

4. Consentimiento informado: Se otorgó información sobre el estudio al tutor para obtener su consentimiento por escrito para poder ingresar al protocolo, y de asentimiento en los niños mayores de 8 años. Fue realizado por Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.

5. Recolección de datos iniciales: Después de firmar la hoja de consentimiento informado y la hoja de asentimiento en mayores de 8 años, se revisó el expediente para la hoja de recolección de datos con la información del paciente, se hizo

interrogatorio de datos clínicos, revisión de datos bioquímicos. Fue realizado por Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa.

6. Obtención de muestra sanguínea: En pacientes que no contaban con estudios de laboratorios necesarios como perfil tiroideo o anticuerpos para celiaca se les tomó 1 muestra de sangre periférica por punción venosa de 5 ml. La muestra fue obtenida por Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa.

7. Resultados anormales: Los resultados alterados clínicos y/o bioquímicos fueron valorados por el servicio correspondiente para establecer el diagnóstico definitivo de enfermedad autoinmune concomitante.

8. Análisis de la información: La recolección de resultados y análisis de la información, se realizó por Judith Nayeli Rodríguez Villa, Dra. Rosa Ortega Cortés y Dra. Yolanda Alicia Castillo de León.

j) Análisis estadístico:

La información obtenida de la hoja de recolección de datos en físico, se registró en la hoja de recolección de datos elaborada previamente para dicho fin en Excel Microsoft Office para posteriormente vaciarse a una base de datos diseñada en el programa SPSS versión 25. Los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico descriptivo que consistió en agrupar, ordenar y clasificar los datos con el propósito de construir gráficos y cuadros. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas se analizaron con mediana y rangos. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25. Los resultados se presentaron a través de tablas y gráficos.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, con base al artículo 13, en todos los pacientes se respetó su dignidad y fueron protegidos sus derechos y bienestar. Como se menciona en el artículo 14, la investigación se ajustó a los principios científicos y éticos, los beneficios esperados prevalecieron sobre los riesgos. Dentro de los beneficios en los pacientes con hepatitis autoinmune fue investigar enfermedades asociadas autoinmunes, ya que sin un tratamiento específico puede contribuir al grado de afectación hepática.

EL estudio se realizó por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad del Hospital de Pediatría de CMNO, el cual cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para garantizar el bienestar del paciente.

El protocolo fue sometido a revisión por el Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO y el Comité Local de Investigación en Salud. De acuerdo al artículo 16, se protegió la privacidad de los pacientes, asignando un código de números a las muestras de los pacientes que solo el equipo de investigadores conocía y que en caso de publicar los resultados de este estudio, no se identificará al paciente. En base al artículo 17, el estudio se considera una investigación con riesgo mínimo. Como lo menciona el artículo 21 se realizó un consentimiento informado y se explicó a los padres y al paciente de manera clara y completa la justificación y objetivos del estudio, los procedimientos que se realizaron, las molestias o los riesgos esperados y los beneficios. Se garantizó recibir respuesta a cualquier pregunta o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios relacionados con la investigación. Además se les mencionó que tenían la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello creara prejuicios para continuar su atención y tratamiento. Al término del estudio se les proporcionó el resultado, los pacientes con enfermedad concomitante se envió a médico subespecialista correspondiente para evaluación y tratamiento específico. Los padres o el paciente no tuvieron que realizar ningún tipo de gasto para realizar

el estudio, ya que todo se encuentra disponible en la institución. Con base al artículo 22, el consentimiento informado se formuló por escrito, siendo elaborado por el investigador principal, el cual fue firmado por los padres o tutores de los pacientes, además de dos testigos. Dicho consentimiento fue revisado por el Comité de Ética en Investigación 1303 de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO y el Comité Local de Investigación en Salud.

Los procedimientos se apegaron a las normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización. El equipo de investigadores fue el único que pudo estar en contacto con la información, de acuerdo a lo establecido en la Pauta 12 de las "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos", manteniendo bajo resguardo en computadora personal.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

-Autor de tesis: M.E Judith Nayeli Rodríguez Villa. Residente de 2nd año de la subespecialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Su función fue captar a los pacientes, realizar la toma de muestras, revisar los resultados de laboratorio, recopilar la información del expediente clínico. Recopilar y analizar los resultados y elaborar el informe final.

-Director de Tesis: M. C. Yolanda Castillo de León. Profesor Titular de servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Cuenta maestría en ciencias médicas con experiencia en investigación. Su función fue en apoyar en la captación de los pacientes, supervisar la realización de la investigación en su contenido temático. Asesorar en la creación del reporte final, interpretación de resultados y discusión.

-Asesor metodológico: D. C. Rosa Ortega Cortés, Jefa de la División de Educación en Salud, de la unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría, CMNO. Cuenta con doctorado en ciencias médica y goza de amplia experiencia en asesoría de tesis, publicación de trabajos médicos a nivel nacional e internacional. Su función fue en apoyar con la metodología del estudio y asesorar el análisis estadístico e interpretación de datos.

Investigadores asociados:

-M. E. Myriam Méndez Núñez. Médico adscrito y profesor adjunto del servicio de Reumatología, de la unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Su función fue apoyar con la revisión y diagnósticos de enfermedades autoinmunes.

M. E. Jorge López Palomera. Médico Endocrinólogo Pediatría adscrito a la unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional

de Occidente. Su función fue en apoyar con la revisión y diagnósticos de enfermedades autoinmunes.

Recursos Materiales:

Expedientes clínicos

Programa estadístico SPSS 25 y Excel de Window

Hojas tamaño cartas y copias fotostáticas

Lapiceros

Internet

Laboratorio.

Recursos Financieros: No se requiere de financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo

Infraestructura

Centro Médico Nacional de Occidente. Hospital de Pediatría. IMSS

X. RESULTADOS

Variable demográficas

Se realizó un estudio trasversal descriptivo donde se incluyeron a 17 pacientes con hepatitis autoinmune, en seguimiento por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Predominó el sexo femenino en el 82% (14 pacientes), mientras que el 18 % (3 pacientes) fue del sexo masculino. De acuerdo a tipo de hepatitis, el 82% (14 pacientes) se clasificaron como HAI-I y el 18% (3 pacientes) como HAI-II.

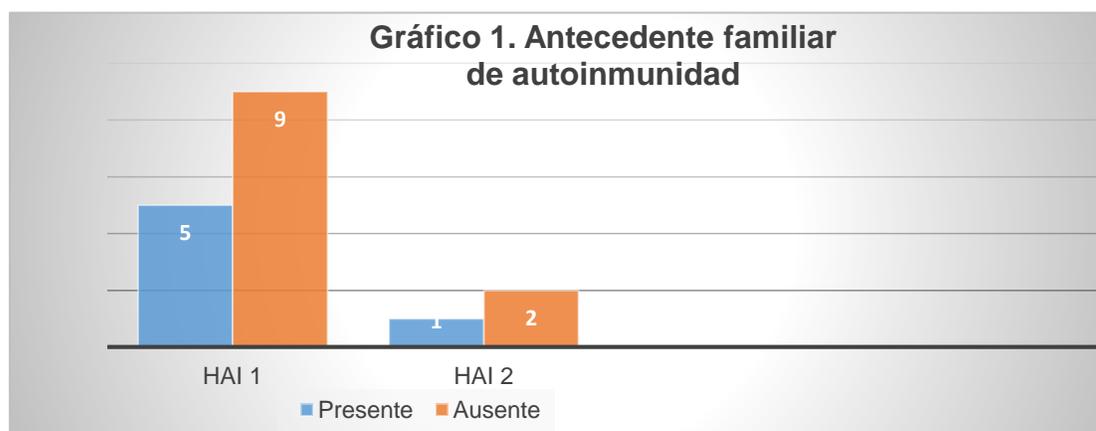
La mediana de edad al diagnóstico fue 6.21 (Rango 1.25 - 12.6 años). Con un tiempo de evolución desde el diagnóstico de 6.5 años (Rango 0.02 -15.25 años). La mediana de edad actual fue 12.86 años (Rango 5.20 -16.5años).

Por grupo de hepatitis, la mediana de edad fue de 6.64 años para el tipo I, mientras que para HAI-II fue de 4.17 años. Lo anterior se describe con más detalle en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población estudiada acorde al tipo de hepatitis

	Total	Tipo de hepatitis	
		HAI1	HAI 2
	n =17 (%)	n =14 (%)	n =3 (%)
Sexo			
Masculino	3 (18)	1 (5.)	2 (11.76)
Femenino	14 (82)	13 (76.47)	1 (5.88)
Edad			
Del diagnóstico (años)	6.21 ±3.39	6.64 ±3.53	4.17 ±1.89
Actual (años)	12.86 ±3.06	12.57 ±3.22	14.20 ±2.05
Tiempo de evolución de la enfermedad	6.57 ±3.95	5.83 ±3.71	10.0 ±3.75

El 35% (6 pacientes) tuvo antecedente familiar (padres, hermanos o abuelos) de patología autoinmune, de las cuales se reportó 2 casos con enfermedad tiroidea, 1 caso de vitíligo, 1 caso de síndrome poliglandular, 1 caso de hermano con HAI, y un caso artritis reumatoide. (gráfico 1)



Variable clínicas

El tipo de presentación para HAI-I más frecuente fue hepatitis crónica en 8 pacientes (65%) seguido de hepatitis aguda en 3 pacientes (21%), el 14% (2 pacientes) fue falla hepática aguda. En cuanto al tipo HAI-II el debut más frecuente fue falla hepática aguda en un 67 % (2 pacientes), y un paciente (33%) curso con hepatitis crónica. Lo anterior se describe con más detalle en la tabla 2.

Tabla 2. Tipo de presentación en pacientes con hepatitis autoinmune

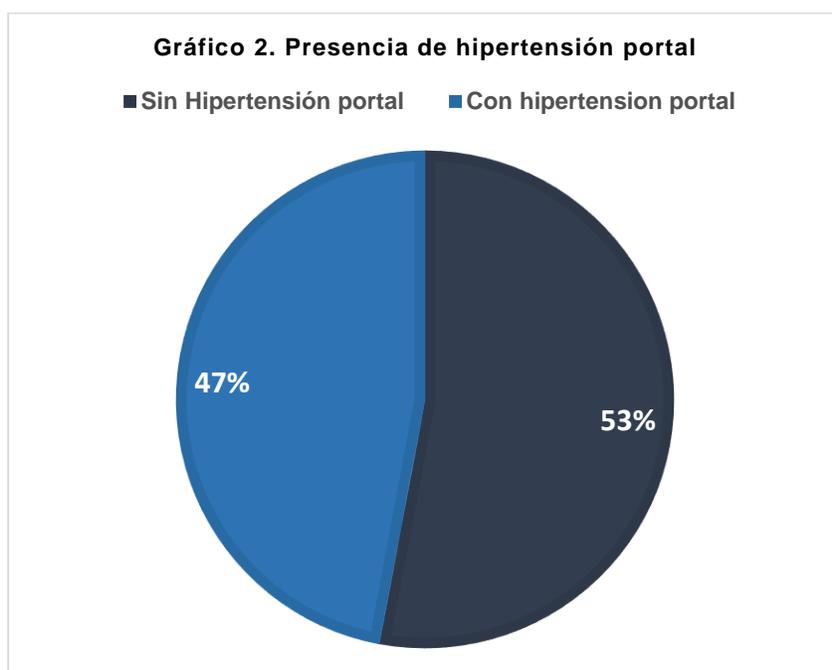
	n= (%)	HAI-I n= (%)	HAI-II n= (%)
Falla hepática aguda	4 (23)	2 (14)	2 (67)
Hepatitis aguda	3 (18)	3 (21)	-
Hepatitis crónica	10 (59)	9 (65)	1 (33)

En relación a la escala de gravedad de Child-Pugh se encontró que el 70% (12 pacientes) se encuentra en grado A, tres pacientes (18%) en grado B y 2 pacientes (12%) en grado C. Con respecto a la escala de Peld/Meld, de manera general la mediana fue 10.22 puntos.

Tabla.3 Escala Child Pugh en pacientes con hepatitis autoinmunes

	Total n = ()	HAI-I n = ()	HAI-II n = ()
A	12 (70)	9 (65)	3 (100)
B	3 (18)	3 (21)	-
C	2 (12)	2 (14)	-

El 47 % (8 pacientes) presentaron hipertensión portal, siendo las várices pequeñas las más frecuentes encontradas en 6 pacientes (75%), solo dos pacientes (25%) con Várices grandes de acuerdo a la clasificación de Baveno VI. (gráfico 2)



En relación a la evaluación de daño hepático el 70% (12 pacientes) debutaron con fibrosis severa o cirrosis. De acuerdo a la escala de METAVIR el 100 % (17 pacientes) presento algún grado de fibrosis, el 40% (7 pacientes) se presentó como F4, 30% (5 pacientes) como F3, 18% (3 pacientes) como F2; mientras que 12 % (2 pacientes) presentó F1. En cuanto al grado de actividad histológica al momento del diagnóstico de acuerdo a la escala METAVIR, en 6 (35 %) de los pacientes se reportó actividad moderada, y en otros 6 (35%) pacientes con actividad severa, 5 pacientes (30%) con actividad leve. Lo anterior se describe con más detalle en la tabla 4.

Tabla 4. Daño hepático acorde tipo de Hepatitis autoinmune

METAVIR		HAI 1 n = 14 (%)	HA1 2 n = 3 (%)	Valor p
	F0	-	-	
	F1	2 (14)	-	
Fibrosis	F2	2 (14)	1 (33)	0.245*
	F3	3 (22)	2 (67)	
	F4	7 (50)	-	
	A0	-	-	
Actividad	A1	3 (21)	2 (67)	0.222*
	A2	5 (36)	1 (33)	

En cuanto a la relación de las escalas histológicas y clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune, el 70% (12 pacientes) se encontró en Child Pugh grado A, el 34% (4 pacientes) tuvo hipertensión portal, y 8 pacientes (66% de este grupo) con fibrosis severa y cirrosis. Mientras que 5 pacientes (18%) se encontraron en un grado B o C de la escala de Child Pugh, en este grupo el 80% (4 pacientes) con hipertensión portal y 60% (3 pacientes) con fibrosis severa y cirrosis. Se describe con más detalle en la tabla 5.

Tabla.5. Relación de escalas histológicas y clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune

	Total n = 17 ()	Hipertensión Portal n = 8	METAVIR F3 y F4 n = 11
Child pugh A	12 (70)	4	8
Child pugh B	3 (18)	3	2
Child pugh C	5 (12)	1	1

Variable enfermedades concomitantes

Se reportó enfermedad autoinmune concomitante en el 29% (5 pacientes, 2 hombres y 3 mujeres); en frecuencia por tipo de hepatitis, 3 pacientes (18%) con HAI-I y 2 pacientes (66%) con HAI-II. De las 14 enfermedades exploradas se encontró 5.6% (1 paciente) con enfermedad celíaca, 5.6% (1 paciente) con enfermedad inflamatoria intestinal, 5.6% (1 paciente) con vitíligo, 5.6% (1 paciente) con hipoparatiroidismo, finalmente 5.6% (1 paciente) con lupus eritematoso sistémico. 3 pacientes (60%) presentaron la enfermedad concomitante previo al diagnóstico de HAI. Por otro lado, 5 pacientes (29%) presentaron alteraciones bioquímicas, 2 de ellos (11.7%) con anticuerpos para celíaca positivos y 3 pacientes (17.6%) con función tiroidea alterada. (Tabla 6,7)

Tabla 6. Frecuencia de enfermedad autoinmune en hepatitis autoinmune

Enfermedades	n = 17
Vitiligo	1 (5.8)
Enfermedad celiaca	1 (5.8)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (5.8)
Hipoparatiroidismo	1 (5.8)
Lupus eritematoso sistémico	1 (5.8)
Tiroiditis	-
Anemia hemolítica autoinmune	-
Trombocitopenia autoinmune	-
Diabetes Mellitus	-
Enfermedad de Addison	-
Síndrome poliglandular	-
Síndrome nefrótico	-
Enfermedad Bechet:	-
Enfermedad de Sjogren	-
Total	5

Tabla 7. Frecuencia de enfermedades autoinmunes por tipo de hepatitis

Enfermedad	HAI-1 n = 14 (%)	HAI-II n = 3 (%)
Vitiligo	-	1 (33)
Enfermedad celiaca	1 (7)	-
Enfermedad inflamatoria intestinal	-	1 (33)
Hipoparatiroidismo	1 (7)	-
Lupus eritematoso sistémico	1 (7)	-

XI. DISCUSIÓN

En la actualidad no existe ningún estudio a nivel nacional donde se haya investigado la asociación con enfermedades concomitantes. Se contó con un total de 17 pacientes en seguimiento por el servicio con diagnóstico de HAI. Encontramos un predominó en el sexo femenino en más de tres cuartas partes, coincidiendo con lo reportado a nivel nacional con Nares et al (2014) y a nivel internacional.

La hepatitis autoinmune tipo I se encontró en el 82% (14 pacientes), coincidiendo con lo reportado por Roepe et al en el 2021, quien reportó que fue 3.8 veces más frecuente que HAI-II.

La edad de presentación fue menor a la reportada en la literatura ya que habitualmente suele debutar en adolescente. LA HAI-I suele debutar en entre los 10-11 años, mientras que en nuestro grupo la edad de presentación fue en promedio a los 6 años, de igual manera para la HAI-II donde el debut es en la etapa escolar en promedio entre los 6-7 años, presentando en nuestra población en etapa preescolar (4 años).

En la relación a la forma de presentación de la enfermedad, nuestros resultados coinciden con lo reportado en el 2018 por Mieli-Vergani y cols en el que los niños con HAI-I debutan como una hepatopatía crónica, mientras que los niños con HAI-II es más frecuente FHA.

En cuanto al antecedente familiar de patología autoinmune, en nuestra población de estudio se encontró en 6 pacientes (35%), siendo más frecuente las enfermedades de origen endocrino, similar a lo reportado por Liberal y cols en el 2015, que reporta hasta un 40%.

De acuerdo a las escalas gravedad se encontró que dos terceras partes (70%) de los pacientes se encontraron en un grado Child Pugh A, mientras que la mediana para la escala MELD (Modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal) en > 12 años y PELD (enfermedad hepática pediátrica en etapa terminal) en < 12 años fue de 10.22 puntos, considerando que de acuerdo a las escalas clínicas más del 50% se encuentran en enfermedad compensada.

Por otro lado el 70% (12 pacientes) presentaron fibrosis severa y cirrosis al momento del diagnóstico, lo cual coincide con lo publicado por Álvarez y Porta y colaboradores en el 2019, en que la cirrosis fue el hallazgo predominante en la presentación inicial de ambos tipos de hepatitis autoinmune. De igual manera

concluyen que la presencia de cirrosis en la primera presentación de la enfermedad indica la gravedad de la HAI. No obstante en nuestro estudio solo se reportó cirrosis solo en los niños con HAI-I, a diferencia de lo reportado en la literatura nacional en el trabajo realizado por Nares y colaboradores en el 2014, en el que ambos grupos presentaron cirrosis, aunque con predominio del grupo de HAI-1.

En cuanto a las enfermedades autoinmunes concomitantes la proporción fue similar a lo descrito en la literatura. Mack et al. en el 2020 reportó una frecuencia de hasta 16% de enfermedad celíaca en niños con HAI, en nuestro estudio se encontró en un paciente (5.6%), cabe mencionar que dos pacientes se encuentran como sospechosos.

Floreani et al en 2013 encontró que las enfermedades autoinmunes más frecuentes fueron la tiroiditis, vitíligo, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome nefrótico. En nuestro estudio se encontró a 3 pacientes (17.6%) con función tiroidea alterada, por lo que en caso corroborarse autoinmunidad será una de las enfermedades más frecuentes.

Finalmente en nuestro estudio se encontró una frecuencia de enfermedad autoinmune concomitante de 29% (5 pacientes), similar a lo reportado por Gregorio et al 1997, la cual fue de un 21%, con predominio de enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis independientemente del tipo de hepatitis. Sin embargo en 2018 Paolella y cols, reportaron una mayor frecuencia de enfermedad concomitante, hasta de un 46% en pacientes pediátricos con HAI y colangitis esclerosante.

XII. CONCLUSIONES

1. El género predominante en pacientes con hepatitis autoinmune es el femenino.
2. Se deben indagar detalladamente en todo paciente con hepatitis autoinmune sobre los antecedentes familiares, ya que 6 de 17 pacientes (35%) tiene un familiar con enfermedad autoinmune.
3. La frecuencia de enfermedades autoinmunes concomitantes en pacientes con Hepatitis Autoinmune del hospital de Pediatría en CMNO es del 29%, que corresponde a 5 pacientes.
4. Los pacientes con Hepatitis autoinmune tipo II tuvieron mayor porcentaje de enfermedades autoinmunes concomitantes.
5. Las enfermedades autoinmunes concomitantes encontradas en nuestro estudio fueron: Enfermedad Celiaca, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Vitíligo, Hipoparatiroidismo y Lupus Eritematoso Sistémico.
6. Es importante solicitar al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune, perfil tiroideo y serología para enfermedad celiaca, debido a que son las enfermedades más frecuentemente asociadas a hepatitis autoinmune y por lo que general suelen ser asintomáticas. Durante el seguimiento solicitarlo de manera periódica o en aquellos casos de descontrol clínico o bioquímico sin otro factor asociado.
7. En pacientes con enfermedades inmunomediadas extrahepáticas como tiroiditis, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, vitíligo, etc, se debe descartar hepatitis autoinmune cuando haya pruebas de función hepática anormales.
8. Las escalas clínicas de Child-pugh, Peld/Meld no reflejan el daño o el grado de avance de la enfermedad hepática, ya que 8 de los 12 pacientes que se encuentran en Child Pugh A, tuvieron fibrosis severa y cirrosis.
9. La hipertensión portal está presente en 8 de 17 pacientes, que representa el 47% de los casos, lo que nos habla de un daño hepático avanzado.

10. La afección histológica de acuerdo al índice de METAVIR fue severa, debido a que 12 de 17 pacientes presentaron fibrosis severa o cirrosis al diagnóstico, que representan al 70% de nuestro estudio.

XIII. PROPUESTAS Y COMPROMISOS

- Realizar evaluación de enfermedades autoinmunes concomitantes al momento del diagnóstico de HAI y posterior seguimiento de manera anual, incluso muchos años después del inicio de la hepatitis autoinmune, utilizando la lista de cotejo con los datos clínicos y bioquímicos claves de cada enfermedad.
- Entregar resultados obtenidos a cada familiar.
- Continuar con esta línea de investigación para lograr resultados representativos.

XIV.BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Ramírez GS. Diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatología*. 2020; 1: 23-35.
2. Roepe I. G, et al. Presentation and outcomes of Autoimmune Hepatitis Type 1 and Type 2 in Children: A Single-center Study. *JPGN*. 2021; 72: 101-107.
3. Maggiore G, Socie G, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis*. 2016; 1-29.
4. Ciocca Mirta, et al. Hepatitis autoinmune en la infancia. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016; 46: 237-245
5. Ospitaleche Mariangel et al. Actualización de hepatitis autoinmune en pediatría. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Arch Pediatr Urug*. 2016; 87(2): 115-124.
6. Mieli-Vergani Giorgina, et al. Autoimmune hepatitis. *PRIMER*. 2018; 4: 1-21
7. Oliveira L. C, et al. Autoimmune hepatitis, HLA and extended haplotypes. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 11: 189-193
8. Peña-Véleza R, Almanza-Miranda E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74(5): 324-333
9. Mieli-Vergani Giorgina, Vergani, Diego. Autoimmune hepatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 8: 320–329.
10. Lin R, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(5): 5153-5160.
11. Manns, P. M, et al. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *Journal of Hepatology*. 2015; 62: S100–S111.
12. Oo H.Ye, et al. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int*. 2010;4: 475–493.
13. Mieli-Vergani, G. et al. Diagnosis and management of pediatrics autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee position statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018; 66, 345–360.
14. Lohse.W. Ansgar, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 971–1004.

15. Liberal Rodrigo, et al. Paediatric Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis* 2015; 33: 36-46.
16. Mack et al, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020; 72(2): 671-722.
- 17.- Ferre N. Elise, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathycandidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016; 1(13): 1-18.
- 18.- Radetti Giorgio. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Dev. Basel, Karger*. 2014; 26: 158–170.
- 19.- Brown. S. Rosalind. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 45-49.
- 20.- Al-Toma Abdulbaqi, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019; 7(5): 583–613.
- 21.- Remes-Troche J.M. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*, 2018; 83: 434-450.
22. Parzanese I, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017 May 15; 8(2): 27-38.
- 23.- Gianfaldoni Serena et al. Vitiligo in Children: A Better Understanding of the Disease. *Maced J Med Sci*. 2018 Jan 25; 6(1):181-184.
- 24.- Nicolaidou Electra, et al. Childhood Vitiligo. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019; 1-12.
- 25.- Díaz, CJ; Rodríguez, JH. Vitiligo en niños: enfoque clínico. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2018; 26: 2, 116-125.
- 26.- Rosen J. Michael, et al. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(11): 1053–1060.
- 27.- Levine Arie, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN*. 2014;58(6): 795-806.

- 28.- Grez Catalina, Ossa Juan Cristóbal. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría, una revision. Rev. Med. Clin. Condes. 2019; 30(5): 372-382.
- 29.- Sankaran Janani, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38: e120-124.
- 30.- Ortiz-Guevara JR, et al. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Hematol Mex.* 2017; 18(4): 168-176.
- 31.-Koné-Paut Isabelle, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis* 2015; 0: 1–7.
- 32.-Calzada-Hernández J, et al. Enfermedad de Behçet. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 2: 201-212.
- 33.- Ladino R. Mabel, et al. Síndrome de Sjögren. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86(1): 47-51
- 34.-Nieto González JC, et al. Síndrome de Sjögren. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 2: 187-194.
- 35.-Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1: 283-301
- 36.- Wang, Chia-shi, et al. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 73–85
- 37.- Shad T. Aziza, et al. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Drugs* 2005; 7(5): 325-336
- 38.- Monteagudo Emilio, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91(2): 127.e1-e10.
- 39.-Mayer-Davis J.E et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* October 2018; 19(27): 7–19.
- 40.- Mayer-Davis J.E et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med.* 2017 April 13; 376(15): 1419–1429.
- 41.- Steck. K Andrea, et al. Effects of Non-HLA Gene Polymorphisms on Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in a Population With High-Risk HLA-DR,DQ Genotypes. *DIABETES.* 2012; 61: 753-758

- 42.- Kirkgoz Tarik, Guran Tulay. Primary Adrenal Insufficiency in Children: Diagnosis and Management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 1-29
- 43.- Wijaya Melati, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: a 29-year single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(6): 615–622
- 44.-Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1: 205-15.
- 45.-Harry Onengiya, et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *Journal of Pediatrics*. 2018; 196(2): 22–30.
- 46.-Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 115-128
- 47.-Dorothy Smith Eve Mary, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology*. 2019; 209: 1-12
- 48.-Vela Desojo Amaia. Hipoparatiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 119-126
- 49.-Yeste D, et al. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1: 217-37.
- 50.- Gregorio Germana V et al. Autoimmune Hepatitis in Childhood: A 20-Year Experience. *Hepatology*. 1997; 25: 541-547.
- 51.-Choudhuri Gourdas, et al. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology* 2005; 5(27): 1-8.
- 52.-Teufel, Andreas et al. Concurrent Autoimmune Diseases in Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 208–213.
- 53.-Wong Guan-Wee, et al. Concurrent extrahepatic autoimmunity in Autoimmune Hepatitis: Implications for diagnosis, clinical course and long term outcome. 2016; doi: 10.1111/liv.13236.
- 54.- Porta Gilda et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(4): 419-427.

55.- Sotelo Norberto, López Guillermo. Autoimmune-type chronic active hepatitis in children. A report of 23 cases at a Hospital in Northwestern Mexico. *Annals of Hepatology* 2005; 4(4): 255-260.

56.- Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Hepatitis autoinmune en niños: evolución de 20 casos del norte de México. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79(4): 238-243.

57.- Floreani Annarosa et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*.2018; 1-11.

58.- Wong Guan Wee and Heneghan Michael A. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis* 2015;33(suppl 2):25–35.

XV. ANEXOS

Anexo 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

Hoja de recolección de datos

Paciente No. _____ FN: _____ Edad: _____ Meses
Género: 1. Femenino 2. Masculino Edad al diagnóstico: _____ Tiempo de evolución: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

*Tipo de Hepatitis: 1. HAI I 2. HAI 2

*Tipo de presentación: 1. Falla Hepática 2. Hepatitis Aguda 3. Hepatitis Crónica 4. Complicaciones

*Familiar primer grado con Enfermedad Autoinmune: 1. Presente 2. Ausente

Si: Cual _____

GRAVEDAD:

*Child: 1. A 2. B 3. C

*Peld/Meld: _____

*METAVIR:

Fibrosis: 1. F0 2. F1 3. F2 4. F3 5. F4

Actividad: 1. A0 2. A1 3. A2 4. A3

*Hipertensión Portal:

Esofágicas: 1. Grandes 2. Medianas 3. Pequeñas

Gástrica: 1. GOV1 2. GOV2

*Respuesta al tratamiento: 1. Si 2. No

ABORDAJE DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

*Tamizaje: Vitíligo

Mancha hipopigmentada, en cualquier parte del cuerpo. 1. Presente 2. Ausente

*Tamizaje: Enfermedad Celiaca

Síntomas mala absorción: 1. Presente 2. Ausente

Anticuerpos: 1. Antitransglutaminasa _____ 2. Antiendomiso _____

*Tamizaje: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Datos clínicos:

1. Dolor abdominal 1. Presente 2. Ausente

2. Diarrea con despertares nocturnos 1. Presente 2. Ausente

3. Hematoquecia 1. Presente 2. Ausente

4. Pérdida de peso 1. Presente 2. Ausente

Datos Bioquímicos:

- | | |
|--------------------|------------------------|
| 1. Anemia | 1. Presente 2. Ausente |
| 2. Trombocitosis | 1. Presente 2. Ausente |
| 3. Hipoalbuminemia | 1. Presente 2. Ausente |
| 4. RFA elevados | 1. Presente 2. Ausente |

***Tamizaje: Anemia hemolítica autoinmune**

Datos clínicos: 1. Palidez 2. Disnea 3. Fiebre 4. Dolor articular 5. Hemorragias.
Bioquímicos: Hemoglobina _____ BT _____ BI _____ Dhl _____ Coombs directo _____

***Tamizaje: Trombocitopenia inmune**

Datos clínicos: 1. Petequias 2. Equimosis 3. Epistaxis 4. Gingivorragia 5. Hemorragia en cualquier sitio
Bioquímico: Plaquetas _____
Descenso abrupto con respecto a control previo: 1. Presente 2. Ausente

***Tamizaje: Tiroiditis**

Perfil de Tiroides: 1. Normal 2. Alterado
Autoanticuerpos: 1. Antitiroglobulina 2. Antitiroideos 3. Antiperoxidasa

***Tamizaje: Diabetes Mellitus**

Bioquímicos:
Glucosa en ayuno: Muestra 1 _____ Muestra 2 _____
Hemoglobina glucosilada _____

***Tamizaje: Enfermedad de Addison**

Datos clínicos: Hiperpigmentación 1. Presente 2. Ausente
Bioquímicos: Glucosa _____ Na _____ Potasio _____ Niveles de ACTH _____ Cortisol _____

***Tamizaje: Hipoparatiroidismo**

Bioquímico: Calcio _____ Fosforo _____ Magnesio _____
Función renal: 1. Normal 2. Anormal
Niveles de paratohormona: _____

***Tamizaje: Síndrome Poliglandular**

Candidiasis mucocutánea. 1. Presente 2. Ausente
Hipoparatiroidismo. 1. Presente 2. Ausente
Insuficiencia adrenocortical. 1. Presente 2. Ausente

***Tamizaje: Síndrome nefrótico**

Edema en zonas de declive 1. Presente 2. Ausente
Bioquímicos:
Hipoalbuminemia (2,5 mg / L) 1. Presente 2. Ausente
Hiperlipidemia 1. Presente 2. Ausente
Proteinuria relación proteína/creatinina 2 mg / mg 1. Presente 2. Ausente
Orina de 24 h proteínas > de 50 mg / kg / día o más de 40 mg / h / m² 1. Presente 2. Ausente

***Tamizaje: Enfermedad Bechet:**

Aftosis oral recurrente ≥ 3 ataques/año. 1. Presente 2. Ausente
Ulceración o aftosis genital típicamente con cicatriz. 1. Presente 2. Ausente
Afectación cutánea: foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nodoso. 1. Presente 2. Ausente
Afectación ocular: uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana. 1. Presente 2. Ausente
Signos neurológicos: Afección parenquimatosa y no parenquimatosa. 1. Presente 2. Ausente
Afectación vascular: trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma 1. Presente 2. Ausente

***Tamizaje: Síndrome de Sjögren**

Datos clínicos:

Parotiditis crónica recurrente

Xeroftalmia

Xerostomía

1. Presente 2. Ausente

1. Presente 2. Ausente

1. Presente 2. Ausente

*** Tamizaje: LES**

CRITERIO	DEFINICIÓN	PRESENTE	AUSENTE
1. Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las prominencias malares, que tiende a respetar los surcos nasogeniano.		
2. Exantema Discoide	Parches elevados eritematosos, queratósicos y adherentes y obstrucción folicular; puede haber cicatrices atróficas en lesiones más antiguas.		
3. Fotosensibilidad	Exantema cutáneo que resulta de una reacción inusual a la luz del sol, por historia del paciente u observación del médico.		
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa, observada por el médico.		
5. Artritis	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, inflamación o derrame.		
6. Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural. pericarditis: documentada por ecg o frote o evidencia de derrame pericárdico.		
7. Afección renal	Proteinuria persistente mayor a 0.5 g/día (o >3+ si no se realiza cuantificación) o sedimento celular (pueden ser células rojas, hemoglobina, granular, tubular o mixto).		
8. Afección neurológica	Convulsiones en ausencia de fármacos causantes o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico).		
9. Afección hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia menor a 4,000/mm ³ en 2 o más ocasiones, o linfopenia menor a 1,500/mm ³ en 2 o más ocasiones, o trombocitopenia menor a 100,000/mm ³ en ausencia de fármacos causantes.		
10. Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-adn positivos al adn nativo en título anormal, o presencia de antígeno nuclear de anti-sm, o anticuerpos antifosfolípidos positivos basados en 1) un nivel sérico anormal de igg o igm de anticuerpos anticardiolípidinas, 2) un resultado positivo para anticoagulante lúpico, o 3) una prueba serológica falsamente positiva y confirmada por inmovilización de <i>treponema pallidum</i> o la prueba de absorción fluorescente para anticuerpos de treponema.		
11. Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier punto del tiempo en ausencia de fármacos que estén asociados al síndrome de lupus inducido por drogas.		

Anexo 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:**

“Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS”

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A _____ de _____ del 2021.

Nombre del paciente: _____

NSS _____

Justificación y objetivo del estudio: Varias enfermedades pueden participar de forma simultánea a la enfermedad del hígado la cual se llama hepatitis autoinmune (HAI); estas tienen un componente autoinmune (el cuerpo reconoce como extrañas a sus propias células y las ataca). Identificar a estas enfermedades autoinmunes las cuales pudieran estar presentes de forma simultánea a la HAI, es importante ya que al tratarlas (Ej. tirotoxicosis, enfermedad celiaca o enfermedad inflamatoria intestinal) ayudaría a controlar la enfermedad de base, HAI. Debido a que su hijo padece problemas en el hígado relacionados con alteración en su autoinmunidad, y es probable que tenga adicionalmente otra enfermedad autoinmune de forma simultánea, se les invita a participar en esta investigación cuyo objetivo es identificar otras enfermedades autoinmunes en su hijo.

Se me ha informado que la participación de mi hija (o) es voluntaria y consistirá en lo siguiente:

1. Tomar una muestra de sangre de 4 ml (un tubo con tapón morado o amarillo), que equivale aproximadamente a 1 cucharada cafetera de sangre con la que se analizará si mi hija (o) tiene alguna alteración en las hormonas de su cuerpo o en su sistema de defensa, que provoque que éste se ataque así mismo; esta muestra se tomaría al momento de la realización de estudios de laboratorio de rutina para el seguimiento de la enfermedad. La obtención de la muestra de sangre será en la vena de su brazo, como normalmente se hace cuando va al laboratorio.
2. Revisión del expediente clínico para la toma de datos clínicos (edad, sexo, fecha de nacimiento, cambios en la piel, alteraciones en su cuerpo) y resultados de estudios de sangre; además se revisará el reporte de

biopsia de hígado tomada previamente en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de mi hija (o). En todo momento se guardará la confidencialidad y privacidad de mi hija(o).

Posibles riesgos y molestias: Se me explicó que la obtención de la muestra de sangre es en una vena del brazo y en ocasiones puede causar alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias por unos días.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Estoy enterada (o) que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hija (o) en este estudio. Obtendré el beneficio de conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente de mi hija (o).

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se me informó que se me notificarán los resultados del análisis de sangre que se tomen en mi hija (o); y si se encuentra alguna anomalía se me otorgará la asesoría médica correspondiente y en mi hija (o) la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.

Participación o retiro: Se me explico que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe.

Estoy enterada (o) que tengo derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si así lo considero, sin embargo, se me notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén y se perderá la identidad de la misma.

En caso de que mi hija (o) sea mayor de 8 años, así como a mí, se le explicó también en que consiste este estudio y se le ha solicitado su asentimiento estando de acuerdo con ello.

Privacidad y confidencialidad: Se me explicó que toda la información que proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto. Para proteger la identidad de mi hija (o), los datos del expediente clínico que se tomen, así como de los análisis de sangre se le asignará un número para identificarlos; las muestras de sangre una vez analizadas se ingresarán a donde serán almacenadas, perdiendo la identidad de mi hija (o). También se me explicó que se me proporcionará la información para el bienestar de mi hija (o) (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Se me dijo que cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se mencionarán nombres de pacientes, su identidad será protegida y ocultada.

Por lo anterior he decidido lo siguiente:

___ Sí autorizo que se tome muestra para este estudio.

___No autorizo que se tome la muestra.

Beneficios al término del estudio: se me informó que obtendré el beneficio de conocer los resultados de los análisis de sangre realizados en mi hija (o), además de ser necesario, mi hija (o) recibirá el manejo médico oportuno que se otorgue dentro del IMSS. Así mismo estoy enterada (o) del beneficio en general del estudio, esperando que los resultados ayuden a establecer un diagnóstico.

Se me ha explicado que en caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme con el investigador clínico responsable Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Rosa Ortega Cortés, UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 32696, horario 8:00-14:00 horas. Colaboradora Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono 6181341114, horario 8:00-14:00 horas.

Declaración de consentimiento informado: Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción. Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hija (hijo) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma de ambos padres
o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 3



**FORMA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: “Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS”

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A _____ de _____ del 2021.

Nombre del paciente: _____

NSS _____

Muchas enfermedades pueden estar asociadas con tu enfermedad del hígado, algunas de ellas si no les damos tratamiento pueden causar daño a tu cuerpo o empeorar tu enfermedad. Queremos estudiar tu sangre para saber si tienes otra enfermedad y de esta manera darte tratamiento en caso de que lo necesites, con el fin de ayudar a tu cuerpo para sentirse mejor y disminuir el daño en tu hígado. Por eso te estamos invitando a participar en esta investigación. Ya hablamos con tus papás y ya saben que te estamos preguntando si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo, hablarlo con tus papás o alguien de tu confianza. Si hay algo que no entiendas, puedes preguntarlo las veces que quieras y te explicaremos. Si aceptas participar, te pedimos permiso para que tomemos una cantidad pequeña de tu sangre para vaciarla en tubitos (morado o amarillo), que equivalen a una cucharada cafetera. La muestra de sangre se toma con jeringa y aguja, sentirás dolor por el piquete, pero esta molestia pasará después de un rato como sucede siempre que vas al laboratorio a que te

realicen exámenes. En caso que se haga morete en la zona del piquete, te podrán poner hielo para que desaparezca más pronto.

Tú puedes decir que no quieres participar, aunque tus padres hayan aceptado y estén de acuerdo en que participes en el estudio. Si tienes duda puedes aclararlas y hacer las preguntas de lo que estamos haciendo con tu sangre, o cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Tus padres o tú pueden comunicarse con el investigador responsable: Dra: Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con teléfono: (33) 3617 0060 extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Rosa Ortega Cortés, UMAE Pediatría con teléfono: (33) 3617 0060 extensión 32696, horario 8:00-14:00 horas.. Colaboradores: Dra. Judith Nayeli Rodríguez Villa, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono 3319765190, horario 8:00-14:00 horas.

Por favor escribe tu nombre en la siguiente línea si estás de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante: _____



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS
DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La Dra. Yolanda Alicia Castillo de León (Investigador responsable), la C. Judith Nayeli Rodríguez Villa (residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica), la C. Rosa Ortega Cortés, C. Myriam Méndez Núñez y C. Jorge López Palomares (Investigadores asociados) del proyecto titulado ***"Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS"*** con domicilio ubicado en AV. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C.P. 44340. Guadalajara, Jalisco; a 25 de abril del 2021, se comprometen a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdo, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter de investigador responsable y asociado, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia

Acepto:

Dra. Yolanda Alicia Castillo de León
Nombre y Firma

