



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**  
**SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**

**CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE  
ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES EN UN CENTRO DE  
TERCER NIVEL**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
**TÍTULO DE ESPECIALISTA.**

EN:  
**GASTROENTEROLOGÍA.**

PRESENTA:  
**ERNESTO JAVIER MEDINA AVALOS.**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:  
**DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA.**

CD.MX. SEPTIEMBRE DEL 2023

Facultad de Medicina



SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
TORRE QUIRURGICA UNIDAD 310-D  
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000  
E 1016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



**INDICE**

1. Resumen estructurado-----3

2. Antecedentes-----4

3. Planteamiento del problema -----9

4. Justificación -----9

5. Hipótesis -----9

6. Objetivos -----9

7. Metodología -----9

8. Criterios de inclusión y exclusión-----10

9. Definición de variables -----11

10. Procedimiento -----13

11. Análisis estadístico -----14

12. Cronograma de actividades -----15

13. Aspectos éticos y bioseguridad -----15

14. Recursos disponibles -----16

15. Resultados -----17

16. Discusión y conclusión -----23

17. Bibliografía -----27

18. Anexos -----31





## CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.

### RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** Las enfermedades Hepáticas Autoinmunes (EHAI), se caracterizan principalmente por presentar una respuesta inmunomediada alterada dirigida a dos espectros histológicos; a los hepatocitos y a conductos biliares. Corresponden principalmente a Colangitis Biliar Primaria (CBP), Hepatitis Autoinmune (HAI) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), en las cuales se necesitan de diversos criterios para llegar a su diagnóstico como hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos, radiológicos e histológicos.

**Objetivos:** Se determinó la prevalencia y caracterización de los pacientes con EHAI del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga'.

**Justificación:** Las EHAI son entidades clínicas que han mostrado tendencia creciente en estudios internacionales. Hasta la fecha, no se han realizado estudios en México que caractericen su comportamiento ni se dispone de datos sobre su prevalencia en nuestra población. Por lo tanto, consideramos que es de importancia llevar a cabo este estudio, el cual proporcionó información valiosa sobre su comportamiento epidemiológico y caracterización en México.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes hombres y mujeres de 18 años en adelante, con diagnóstico de EHAI de la clínica de Hígado del año 2020 al 2023, donde se recabarán variables demográficas, clínica, bioquímicas, serológicas e histológicas. Se utilizó estadística descriptiva: frecuencia y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Los datos se analizarán con el paquete estadístico SPSS v.25.

**Resultados esperados:** Se obtendrán resultados que podrán tener similitud con algunos casos reportados en la literatura mundial, así como algunos aspectos discordantes que podrían obedecer a diferencias raciales en nuestra población.

**Palabras clave:** Hepatitis, colangitis, biliar, esclerosante, autoinmune.



## **CARACTERIZACIÓN Y DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.**

### **1. ANTECEDENTES**

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es una condición crónica inflamatoria del hígado inmunomediada en contra del hepatocito. Los desencadenantes de la enfermedad aún son desconocidos pero ciertos factores de riesgo ya están bien establecidos. La HAI es caracterizada clínicamente por predominio en mujeres y presentación variable (asintomática, falla hepática aguda y cirrosis hepática avanzada), bioquímicamente por elevación de niveles de transaminasas, serológicamente por elevación de inmunoglobulina G (IgG), anticuerpos circulantes e histológicamente por hepatitis de interfase. Se divide en dos tipos de acuerdo con el perfil serológico: tipo 1, por anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti musculo liso (ASMA), el tipo 2, por anticuerpos hígado-riñón microsomal tipo 1 (anti-LKM1) y anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1) (1).

Clínicamente la HAI con sus presentaciones variables es difícil de diagnosticar. Su incidencia es más común en mujeres que en hombres, con una incidencia acumulada de 1.2 a 3.05 por 100 mil habitantes. Su prevalencia varía substancialmente con el rango más bajo de 4.8 en Corea del Sur y los rangos más altos de 31.2 a 42.9 en América del Norte (2). Existen dos picos de aparición de 10-30 años y de 40-60 años. Es una enfermedad genética compleja que requiere interacción genética, epigenética, inmunológica y factores ambientales. Las exposiciones ambientales juegan un papel importante del repertorio inmunológico y factores específicos como infecciones virales o ciertos medicamentos (3).

Tiene amplia variedad de fenotipos clínicos y debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes asintomáticos con alteración de pruebas bioquímicas hepáticas, en aquellos con síntomas inespecíficos, como fatiga, anorexia y pérdida de peso, y en aquellos con hepatitis aguda, cirrosis y falla hepática aguda (4). La forma asintomática se presenta entre 15-34%, los síntomas se desarrollan hasta en un 70% y los hallazgos de laboratorio e histológicos no difieren entre personas sintomáticas. Es importante la detección de estos pacientes para evitar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones (5,6). La forma aguda es la presentación más frecuente (25-75%) y la mayoría de los pacientes se presenta con síntomas generales e ictericia con o sin dolor abdominal, tienen riesgo de progresión a falla hepática aguda lo cual ocurre entre el 3-8% y por lo general tiene una presentación subaguda, siendo una causa importante de trasplante hepático (7, 8). Hasta un 22% de los pacientes con hepatitis aguda tienen fibrosis avanzada al momento del diagnóstico, 40% de los pacientes tienen cirrosis, sin embargo, el 50% de los casos no presenta hallazgos clínicos de cirrosis al diagnóstico (9, 10).



No existe prueba única para el diagnóstico y este se basa en la combinación de factores clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos y la exclusión de otras causas conocidas de enfermedad hepática que comparten características serológicas (4). Se han desarrollado puntajes diagnósticos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) y posteriormente se crearon los criterios simplificados para su aplicación clínica que se basa en autoanticuerpos, niveles de IgG, histología y exclusión de hepatitis virales, siendo diagnóstico de HAI definitivo con puntaje mayor a 7 (11). En pacientes con hepatitis severa el puntaje tiene un bajo rendimiento diagnóstico, ya que suelen presentar IgG normales y anticuerpos negativos (12). Los ANA están presentes en el 80% de los pacientes y ASMA en el 63%. Los anticuerpos por si solos tienen baja sensibilidad. Su concurrencia aumenta sensibilidad al 43% y especificidad del 99% y su precisión diagnóstica del 74%. En menos del 5% pueden estar positivos los anticuerpos antimitocondriales (AMA), los cuales en presencia de colestasis obligan a descartar síndrome de sobreposición (13).

El objetivo del tratamiento es obtener la remisión completa y prevenir la progresión y esto requiere terapia de mantenimiento o inducción de una remisión. La respuesta bioquímica ideal es la normalización de los niveles de AST, ALT e IgG. La prednisona sola de 40-60 mg diario, o en combinación a dosis de 20-40 mg con azatioprina 50-150 mg al día se utiliza durante la fase de inducción y/o mantenimiento como tratamiento de primera línea (3, 4).

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica, colestásica y autoinmune con un curso progresivo que se puede extender por décadas. Se cree que la CBP es causada por desencadenantes, una combinación de predisposición genética y factores ambientales y es mayormente conocida en mujeres en la quinta y sexta década de la vida. El anticuerpo principal es el antimitocondrial, con alta especificidad detectada en un 90-95%. Datos de múltiples estudios, han estimado una incidencia entre 1-2 por 100 000 habitantes por año, algunos rangos citados comúnmente para incidencia son de 0-3-5.8 y la prevalencia de 1.9-40.2 por 100 000 habitantes. De predominio en mujeres blancas en edades de 40 a 50 años (15,16).

Es caracterizada por un proceso inflamatorio de predominio por células T, con destrucción de conductos biliares intrahepáticos. No hay certeza absoluta sobre las causas, la teoría más ampliamente aceptada es que un individuo genéticamente susceptible entra en contacto con un evento autoinmune desencadenante, este podría ser un factor ambiental, virus, alergeno, químico o medicamento. No hay un desencadenante único y cada paciente tiene su propio evento inmunológico (17). Los factores genéticos incluyen MHC II (DR8, DQA1\* 0102, DQ/B1\*0402) MHC III y genes no MHC (exón 1 de CTLA-4) (18-20). Los AMA que son altamente específicos, están dirigidos contra el ácido 2-oxo deshidrogenasa, cuyo objetivo principal es la subunidad E2 del Complejo Piruvato





Deshidrogenasa (PDC). La respuesta de las células T autoinmunes que sigue, se caracteriza por daño al epitelio biliar que recubren los conductos biliares intrahepáticos, lo que resulta inflamación, cicatrización y destrucción interlobulillar y de los conductos biliares septales (21).

El diagnóstico de CBP se debe sospechar en el sentido de colestasis crónica después de excluir otras causas de enfermedades hepáticas, particularmente en mujeres de mediana edad con elevación de fosfatasa alcalina (FA) inexplicable. El diagnóstico se confirma en gran medida por la presencia de AMA. La biopsia hepática se puede utilizar para corroborar diagnóstico en condiciones específicas, pero rara vez es utilizada (22). Dentro de los marcadores bioquímicos tempranos incluyen aumento de FA y gamaglutamil transpeptidasa (GGT), seguida de hiperbilirrubinemia conjugada en etapas avanzadas. Se considera colestasis crónica si dura más de 6 meses. Existen varios escenarios que apoyan el diagnóstico de CBP: 1) Elevación crónica de FA con AMA positivo (>1:40 O >25 UI) en ausencia de otra enfermedad hepática o sistémicas, 2) Elevación crónica de FA con AMA negativo, pero con biopsia hepática que muestra colangitis destructiva y destrucción interlobular biliar y 3) Elevación crónica de FA con AMA negativos, pero con anticuerpos antinucleares (ANA) específicos para CBP (sp-100, gp-210) (23). Elevan transaminasas AST y ALT, que puede reflejar el daño del parénquima hepático y necrosis especialmente asociado a elevación de IgG. La piedra angular para el diagnóstico es la positividad serológica para AMA, se observa en más del 90% de los pacientes. Los títulos >1:40 por Inmunofluorescencia aumentan la sensibilidad del diagnóstico (24). La CBP no causa anomalías morfológicas hepáticas que puedan ser detectadas por estudios de imagen, sin embargo, pacientes con la sospecha deben de tener ultrasonido abdominal para descartar causas extrahepáticas de colestasis o neoplasias (23). La biopsia hepática no se requiere para su diagnóstico en todos los pacientes. En caso de ser necesaria, histológicamente se caracteriza por colangitis no supurativa que afecta conductos biliares interlobulares y septales. En algunos casos hay granulomas epitelioides que están presentes más aun al inicio de la enfermedad. El aumento progresivo de lesión biliar conduce a ductopenia, inflamación y depósitos de colágeno. La biopsia es esencial cuando los anticuerpos específicos están ausentes o cuando coexiste con HAI o hígado graso(25, 26).

En una pequeña proporción de estos pacientes donde hay variación considerable de los parámetros de laboratorio o histológicas se plantea una posibilidad de sobre posición con HAI. No existe una definición formal, pero la sobreposición CBP/HAI, usualmente se refiere a HAI simultáneo en pacientes que tienen diagnóstico de CBP-AMA positivo y no debe ser usado en pacientes con HAI que tienen AMA positivos (27,28). Los criterios de París son los más usados para definir la presencia de CBP con HAI. La biopsia hepática es considerada mandatoria es este escenario clínico (23).



La mayoría de los síntomas en la CBP son fatiga y prurito y no hay una adecuada correlación entre los síntomas y la etapa de la enfermedad, aunque los pacientes con enfermedad más avanzada tienen más síntomas. La fatiga es el síntoma más común del 50%-78% de los pacientes. Otro síntoma es el prurito que ocurre en el 20-70%, este es menos común actualmente ya que se diagnostican más pacientes en etapas más temprana (26, 29).

Se recomienda prevenir la progresión de la enfermedad, su complicación con cirrosis y manejo asociado a los síntomas de CBP. Los dos fármacos aprobados para el tratamiento son el ácido ursodesoxicólico (UDCA) y el ácido obeticólico (OCA) (30). El UDCA se sugiere la dosis óptima de 13-15 mg/kg en una sola dosis o dividida según la tolerancia. La mejoría de las pruebas hepáticas se observa en pocas semanas, el 90% se muestra de los 6 a 9 meses (23, 31).

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad crónica colestásica del hígado, la cual se caracteriza por daño a conductos biliares intra o extrahepáticos (33). Se asocia fuertemente con enfermedad inflamatoria intestinal, lo cual es clínicamente evidente de 50-80%, con mayor frecuencia observada en Europa y Estados Unidos (34). La CEP es una enfermedad rara, al igual que su incidencia, aunque varía geográficamente, su incidencia alcanza 1.3 por cada 100 000 personas en el norte de Europa. Su prevalencia es variable y alcanza 16.2 por cada 100 000 en algunos estudios. Afecta ambos sexos y a todas las edades, más del 60% son hombres y la media de edad de inicio es de 30-40 años. Su causa es desconocida, pero parece que es multifactorial y varios mecanismos han sido propuestos. El daño al colangiocito parece ser resultado de exposición ambiental y respuesta anormal inmune del mismo, llegando a presentar clínica de la enfermedad en pacientes genéticamente susceptibles (35). Asociación de genes de HLA, en conjunto con varios genes de susceptibilidad que están envueltos en la función de las células T, apoyan el involucro de la respuesta inmune adaptativa para desarrollo de la enfermedad (36). La CEP se sospecha en pacientes con la presencia de persistencia de elevación de pruebas hepáticas y colestasis persistente. Dentro de los signos y síntomas la hepatomegalia se presenta en el 44%, esplenomegalia en 39%, dolor abdominal en el 20%, prurito 10% ictericia y fatiga el 6% (37). No se conoce el riesgo real de CEP en pacientes con EII, pero probablemente no más del 10% de los pacientes con colitis ulcerativa desarrollarán CEP. Los marcadores bioquímicos son sensibles pero no específicos para su diagnóstico, un patrón bioquímico colestásico por más de 6 meses y enzimas hepáticas elevadas, como FA y GGT están presentes en el 75% de los pacientes (38). Los anticuerpos positivos más comunes son el anti-neutrófilo perinuclear (pANCA) que se encuentran en el 80%. Otros anticuerpos son los ANA y SMA reportados en un 20-50%. Los AMA rara vez se encuentran positivos. Títulos de IgG4 se encuentran elevados en 10% (39).



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA

La modalidad diagnóstica de elección es la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) con una sensibilidad de 86% y especificidad de 94%. Típicamente revela apariencia de cuentas o arrosariado en los ductos intra o extrahepáticos causados por estenosis multifocales con segmentos de dilatación (40). La biopsia hepática no es mandatoria con hallazgos colangiográficos compatibles con CEP, sin embargo, en el 10% de los casos el daño se limita en los conductos de la periferia y no son visibles en la MRCP, por lo que se le llama CEP de conductos pequeños y en estos casos se requiere la biopsia (41) y el hallazgo histológico más importante es la fibrosis peri ductal concéntrica conocida como “piel de cebolla”, pero solo se detecta en menos del 15% (42).

En la actualidad, no existe medicamento aprobado para la CEP y no se ha demostrado que ninguno detenga la enfermedad progresiva. Las pautas actuales difieren en términos de recomendación con el uso al respecto de dosis baja o moderada, la Asociación Americana está en contra de su uso, mientras que la Europea no hace alguna recomendación específica solo con recomendación débil con la dosis de 15-20mg/kg/día (45).

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
TORRE QUIRURGICA UNIDAD 310-D  
[www.hgm.salud.gob.mx](http://www.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000  
E 1016





## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han observado cambios significativos en la epidemiología de esta enfermedad, con un aumento en su incidencia y prevalencia en Europa, América del Norte y la región Asia-Pacífico. Sin embargo, es importante destacar que la caracterización y prevalencia de las EHAÍ aún no han sido completamente estudiadas en la población mexicana. Como resultado, actualmente no existe suficiente evidencia científica a nivel nacional sobre este tema.

## 3. JUSTIFICACIÓN

Las EHAÍ son entidades clínicas que han mostrado tendencia creciente en estudios internacionales. Hasta la fecha, no se han realizado estudios en México que caractericen su comportamiento ni se dispone de datos sobre su prevalencia en nuestra población. Por lo tanto, consideramos que es de importancia llevar a cabo este estudio, el cual proporcionó información valiosa sobre su comportamiento epidemiológico y caracterización en México.

## 4. HIPÓTESIS

La prevalencia de EHAÍ y el comportamiento clínico, bioquímico, serológico e histológico podría ser diferente a lo reportado en la literatura internacional.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general

- Determinar la prevalencia y caracterizar a los pacientes con EHAÍ del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

### 5.2. Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia y características demográficas, clínicas, bioquímicas y serológicas de HAI.
- Determinar la prevalencia y características demográficas, clínicas, bioquímicas y serológicas de CBP.
- Determinar la prevalencia y características demográficas, clínicas, bioquímicas y serológicas de CEP.
- Conocer la frecuencia de presentación concomitante de otras patologías autoinmunes.
- Reportar la frecuencia de casos compatibles con sobreposición

## 6. METODOLOGÍA



### 6.1. Tipo y diseño de estudio

- Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

### 6.2. Población

- Expedientes clínicos de pacientes hombres y mujeres de 18 años en adelante que hayan sido valorados en clínica de hígado y área de hospitalización del hospital general de México ‘Dr. Eduardo Liceaga’ del servicio de Gastroenterología, con diagnóstico de HAI, CBP o CEP entre los años 2020 a marzo 2023.

### 6.3. Tamaño de la muestra

- Se incluyeron expedientes de pacientes que cumplieron criterios de inclusión de HAI, CBP y CEP, en el periodo comprendido de enero 2020 a marzo 2023. Tamaño de muestra y precisión para estimación de una proporción poblacional, se utilizó Epidat 3.1, apostando una sensibilidad de 98% para clasificar adecuadamente a los pacientes con los diagnósticos de interés, razón 1:1 con nivel de confianza 95% y margen de error de 5%. Se necesitan 137 pacientes en total de los 3 grupos, con los diagnósticos de HAI, CBP y CEP.

Tamaño poblacional:	237
Proporción esperada:	30.000%
Nivel de confianza:	95.0%
Efecto de diseño:	1.0

Precisión (%)	Tamaño de muestra
3.000	188
5.000	137

### 6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- Expedientes de pacientes completos de hombres y mujeres de 18 años en adelante acudieron a consulta del año 2020 a marzo del 2023 y que cumplieron con criterios de diagnóstico bioquímico, inmunológico, serológico e histológico de alguna de las EHAI de guías estipuladas en la literatura internacional en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- **Criterios de exclusión**
- Expedientes de pacientes incompletos que impidan el llenado completo del método de recolección de información.
- Criterios diagnósticos incompletos en expedientes de los pacientes con alguna EHAI.





- Expedientes de pacientes que presentan otra enfermedad hepática subyacente o que tengan menos de 18 años.

### 6.5. Definición de las variables

Estudio de naturaleza descriptivo y observacional, por lo que no se cuenta con variables dependientes e independientes.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años	18 años en adelante
Sexo	Fenotipo masculino o femenino	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	1: Femenino 2: Masculino
Enfermedad hepática autoinmune	Enfermedad hepática en la que el sistema inmunológico ataca hígado y vías biliares.	Cualitativa nominal	No aplica	1: CBP 2: HAI 3: CEP
Enfermedad autoinmune asociada	Enfermedad en la que el sistema inmunológico ataca células sanas de otros órganos.	Cualitativa nominal	No aplica	1: Tiroides 2: Diabetes mellitus 2 3: Esclerodermia 4: Síndrome de Sjögren 5: Artritis reumatoide
Aminotransferasa alanina (ALT)	Enzima que se halla principalmente en células de hígado	Cuantitativa Continuas	U/L	15 – ∞.
Aminotransferasa de aspartato (AST)	Enzima que se halla principalmente en células de hígado	Cuantitativa Continuas	U/L	15 – ∞.
Gammaglutamil transferasa (GGT)	Enzima que se halla principalmente en células de hígado	Cuantitativa Continuas	U/L	5 - ∞.
Albumina	Proteína que se encuentra en gran proporción en los linfocitos, siendo la	Cuantitativa Continuas	G/DI	1 – 5.5





	principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano			
Bilirrubina total (BT)	La bilirrubina es un pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina y posterior se conjuga en el hígado	Cuantitativa Continuas	Mg/dl	0.2 - ∞.
Fosfatasa alcalina (FA)	Proteína que se encuentra en su mayoría en el hígado	Cuantitativa Continuas	U/l	44 - ∞.
INR	es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina	Cuantitativa Continuas	No aplica	0.8 ∞.
Inmunoglobulinas	Proteína presente en el suero sanguíneo y otras secreciones con capacidad para combinarse específicamente con el antígeno que se encuentra en el origen de su producción.	Cuantitativa continua	Mg/dl	40 - ∞.
Auto anticuerpos	Anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo	Cuantitativas continuas	Dilución	1:40 - ∞.
Colangiografía	Examen diagnóstico que brinda imágenes de alta resolución para evaluar estado de las vías biliares	Cualitativa nominal	No aplica	1: Si 2: No
Grados de fibrosis al diagnóstico	Proceso de cicatrización que representa la	Cuantitativa continua	F0, F1, F2, F3, F4	1, 2, 3 o 4





	respuesta del hígado a una lesión.			
Histopatología	Diagnóstico de la enfermedad mediante análisis de tejido hepático y vía biliar	Cualitativa nominal	No aplica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infiltración inflamatoria linfoplasmocítica y hepatitis de interfase.</li> <li>2. Infiltrado inflamatorio portal de células plasmáticas.</li> <li>3. Perivenulitis de vena central hepática.</li> <li>4. Emperipolesis</li> <li>5. Hepatocitos en roquetas.</li> <li>6. Colangitis no supurativa, crónica.</li> <li>7. Destrucción interlobular de conductos biliares.</li> </ol>

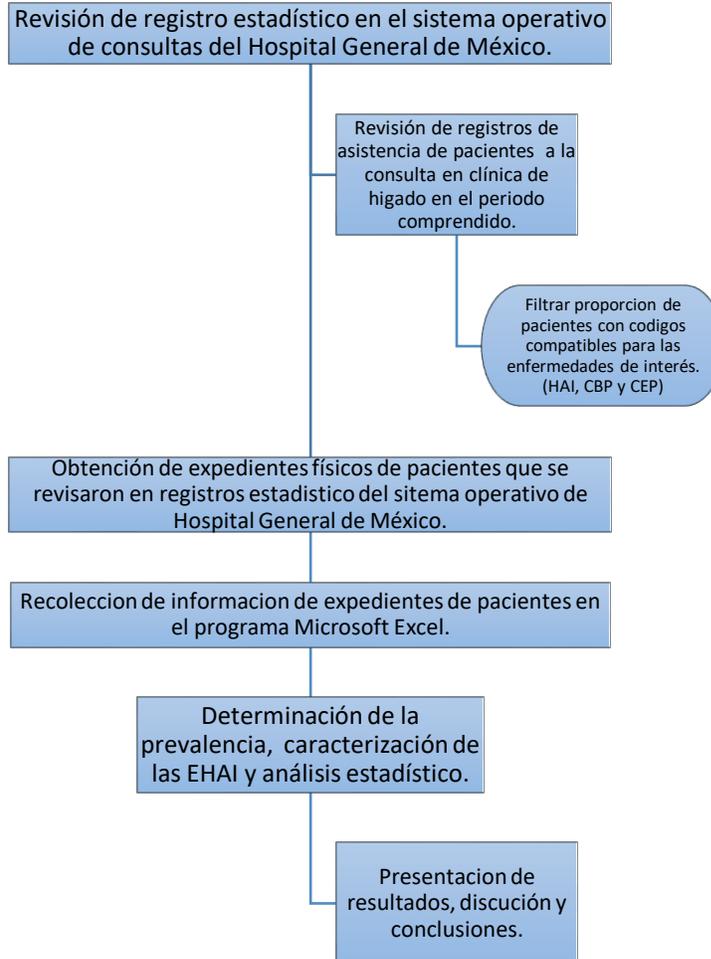
### 6.6. Procedimiento

Se hizo la selección desde el archivo los expedientes de los pacientes que hayan acudido a consulta de clínica de hígado y hospitalización del Hospital General de México con diagnóstico de CBP, HAI o CEP que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de tiempo seleccionado. Se consultó registro estadístico de los sistemas operativos propios del Hospital, para ver el periodo de interés cuantas consultas se obtuvieron en clínica de hígado, para saber proporción de pacientes de EHAI con códigos K754, K75401, K745, K721, K729, K830, K743 y K8301. Se busco en específico las visitas y su número de registro para encontrar una prevalencia más certera. Se





codifico una base de recolección de datos realizada en el programa Microsoft Excel. (Anexo 1). Se obtuvieron datos de observación en expedientes de pacientes:



### 6.7. Análisis estadístico

#### 6.7.1. Captura de datos

- Se llevo a cabo la captura a base de datos en programa Excel.
- Para análisis estadístico se utilizó el programa SPSSv.25

#### 6.7.2. Estadística descriptiva

- Las variables se resumieron mediante estadística descriptiva, para cualitativas se emplearán proporciones y porcentajes y para cuantitativas medidas de tendencia central, desviación estándar o mediana y de dispersión, según sea apropiado en función de su distribución paramétrica o no paramétrica y analíticas según corresponda.

## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES





	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023
Establecimiento de las pautas del proyecto		X				
Realización de marco teórico		X				
Presentación del proyecto a investigación			X			
Revisión de expedientes			X			
Recolección de datos				X		
Vaciamiento a la base de datos				X		
Análisis de datos				X	X	
Reporte de resultados y conclusiones					X	
Reporte final					X	X

### 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento lineamientos éticos y de investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, la información manejada se realizó de manera cegada, en ningún momento se expuso datos que puedan identificar al paciente, la información obtenida del expediente fue exclusivamente para uso académico y de investigación.

### 9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS





Con los resultados de este estudio, se concluyó la realización de tesis y la publicación de un artículo en revistas científicas o de divulgación. Se requiere generar nuevo conocimiento sobre las características epidemiológicas de EHA1 en una muestra de población mexicana.

## 10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

### Recursos humanos

- Investigador en cargo #1: Realizo la planeación del proyecto de investigación, revisión de los expedientes clínicos, análisis de resultados y redacción del proyecto final de investigación.
- Investigador en cargo #3: Realizo la planeación del proyecto de investigación, revisión de los expedientes clínicos, análisis de resultados y redacción del proyecto final de investigación.
- Investigador en cargo #3: realizo la planeación del proyecto de investigación, revisión de los expedientes clínicos, análisis de resultados y redacción del proyecto final de investigación.
- Expedientes clínicos físicos y electrónicos del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga'.
- Equipo electrónico del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga'.

## 11. RECURSOS NECESARIOS

- Expedientes clínicos físicos y electrónicos del servicio de Gastroenterología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Software para cálculo de tamaño de muestra (Epidat 3.1), recolección de datos (Microsoft Excel) y análisis de datos (SPSS versión 25).



## RESULTADOS

Se analizaron expedientes de pacientes que acudieron a consulta, en el periodo de tiempo del 2020 a marzo del 2023 de Clínica de Hígado del servicio de Gastroenterología. Se recabaron 201 expedientes con enfermedades hepáticas autoinmunes correspondientes a HAI, CBP y CEP, definidas por criterios compatibles establecidos, criterios bioquímicos, serológicos, inmunológicos, imagenológicos e histológicos y criterios de inclusión.

Se encontraron 65 expedientes de pacientes (32%) con HAI, 85 (42%) con CBP, 7 (4%) con CEP y 44 (22%) con síndrome de sobreposición (Figura 1). La prevalencia del periodo evaluado de EHAI es de 11.5% en nuestra población. La media de edad al diagnóstico fue de 51 años  $DS \pm 13.2$  (51 $\pm$ 13.2 años). Se dividieron por rangos de edad, siendo el más común de 50-59 años con 68 pacientes (33%) (Tabla 1). Se encontró 28% de la población con enfermedades autoinmunes asociadas la cuales fueron el 12% enfermedades tiroideas (88% hipotiroidismo), 7% Síndrome de Sjögren, 5% con artritis reumatoide, 5% esclerosis sistémica, 4% con lupus eritematoso sistémico, 4% con enfermedad inflamatoria intestinal y el 1% con vitíligo, tomando en cuenta que se encontró el 26% de pacientes con más de una enfermedad autoinmune asociada (Figura 2). Dentro de las comorbilidades más encontradas fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes en 21% de los pacientes. La forma en que debutaron los pacientes al diagnóstico fueron 37% asintomáticos, 60% con cirrosis y el 3% con falla hepática aguda (Figura 3). De los pacientes con cirrosis, el 60%, debuto con alguna descompensación siendo la más común hemorragia digestiva alta variceal en el 64% de los casos (23% del total de pacientes con cirrosis), 8% ascitis y 4% encefalopatía hepatica. 78% de los pacientes estaba en tratamiento farmacológico y se sometieron en total 6% de los pacientes a trasplante hepático de todas las EHAI.

### ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES

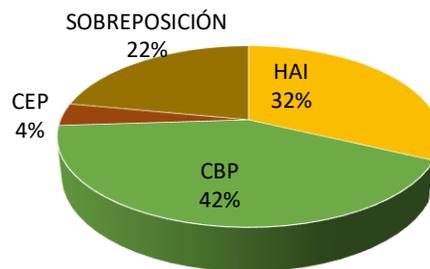
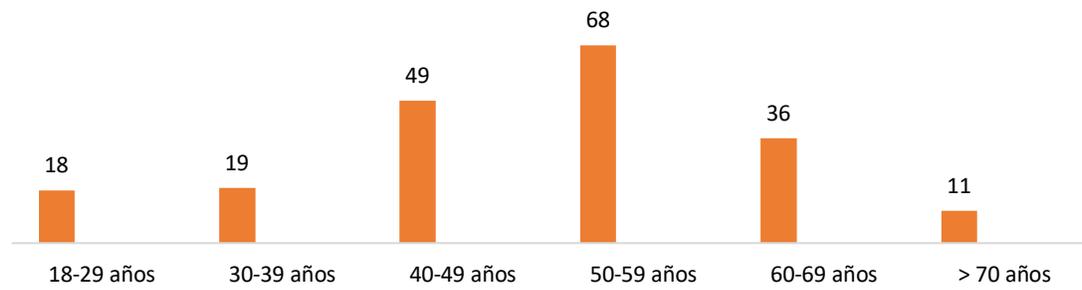


Figura 1.

Enfermedades hepáticas autoinmunes (EHAI). HAI: Hepatitis autoinmune, CBP: colangitis biliar primaria, CEP: colangitis esclerosante primaria.



### RANGOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO DE EHAÍ



Tabla

1.

Distribución por rango de edades de Enfermedades hepáticas autoinmunes (EHAÍ).

### ENFERMEDADES HEPATICAS AUTOINMUNES ASOCIADAS

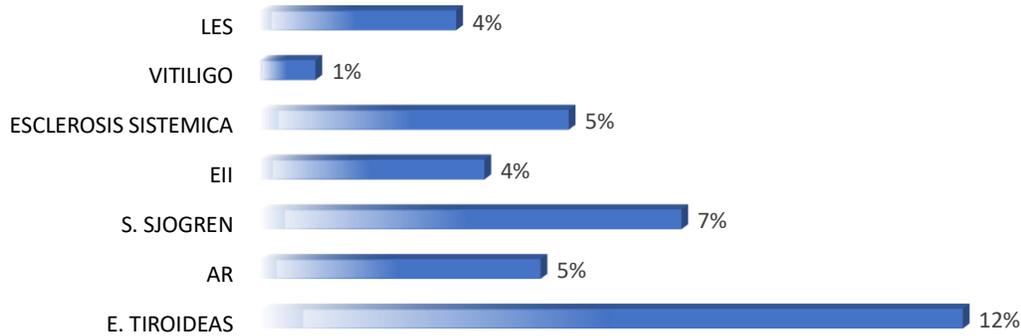


Figura 2. Enfermedades autoinmunes asociadas. E. tiroideas: Enfermedades tiroideas, AR: Artritis reumatoide, S. Sjögren: Síndrome de Sjögren, EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, LES: Lupus eritematoso sistémico, ES: Esclerosis sistémica.

**PRESENTACION DE EHAI**

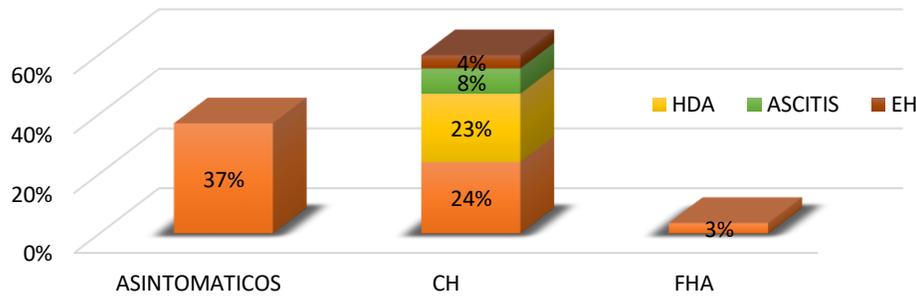


Figura 3: Forma

de presentación de las Enfermedades hepáticas Autoinmunes. EHAI: Enfermedad hepática autoinmune, CH: Cirrosis hepática, FHA: Falla hepática aguda, HDA: Hemorragia digestiva alta, EH: Encefalopatía hepática.

Se encontraron 65 expedientes de pacientes compatibles con HAI establecido por criterios simplificados y/o biopsia hepática, 58 (89%) eran mujeres y 7 (11%) hombres. Rango de edad más común de diagnóstico de 40 a 49 años con 19 pacientes (29%) (Tabla 2). La edad media al diagnóstico fue 43.2 años con DS ± 14.3 (43.2±14.3 años). De acuerdo con las enzimas hepáticas iniciales la mediana de AST fue de 59 U/L (14-2048 U/L), ALT 51 U/L (8 – 1545U/L). Contaron con hiperbilirrubinemia (> 3mg/dl) al diagnóstico 26% de los pacientes, fosfatasa alcalina arriba del límite superior normal (LSN) 54% y más del doble en el 11%. El 57% tiene una IgG elevada al diagnóstico > límite superior normal y en pacientes con cirrosis el 78%. El 76% contaban con hallazgos típicos en la biopsia hepática y el resto presentaba datos de esteatosis y fibrosis.

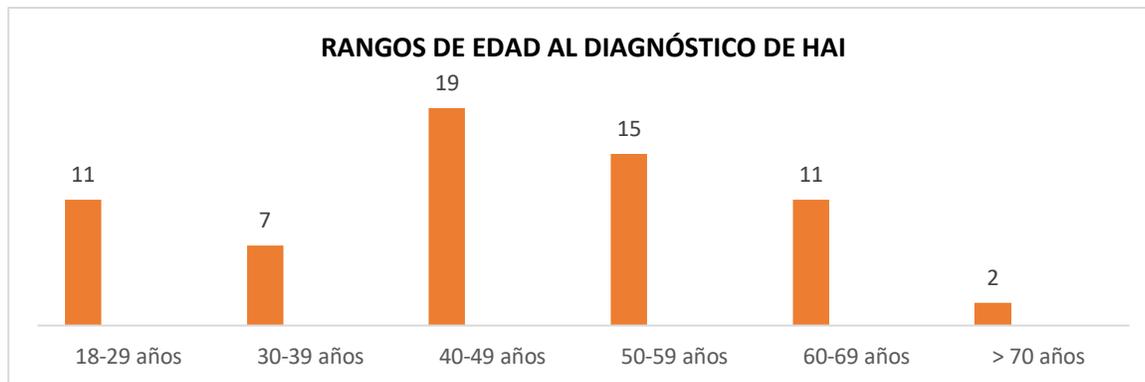


Tabla 2. Rango de edad al diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).

Se presentó en 18% la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas como enfermedades tiroideas (67%), artritis reumatoide (33%), lupus eritematoso sistémico (22%), síndrome de Sjögren (11%), esclerodermia (11%) y colitis ulcerosa crónica inespecífica (6%), encontrando el 33% de los pacientes con más de una

enfermedad autoinmune asociada (Figura 4). Los pacientes presentaron diferentes tipos de debut de la enfermedad, sin cirrosis el 35%, con cirrosis 57% y con falla hepática aguda el 8%. Dentro de las descompensaciones de cirrosis solo presentaron al momento del diagnóstico 65% de los pacientes las cuales la hemorragia digestiva alta variceal fue la más común en 66%, seguida de ascitis (20%) y encefalopatía hepática (14%) (Figura 5).

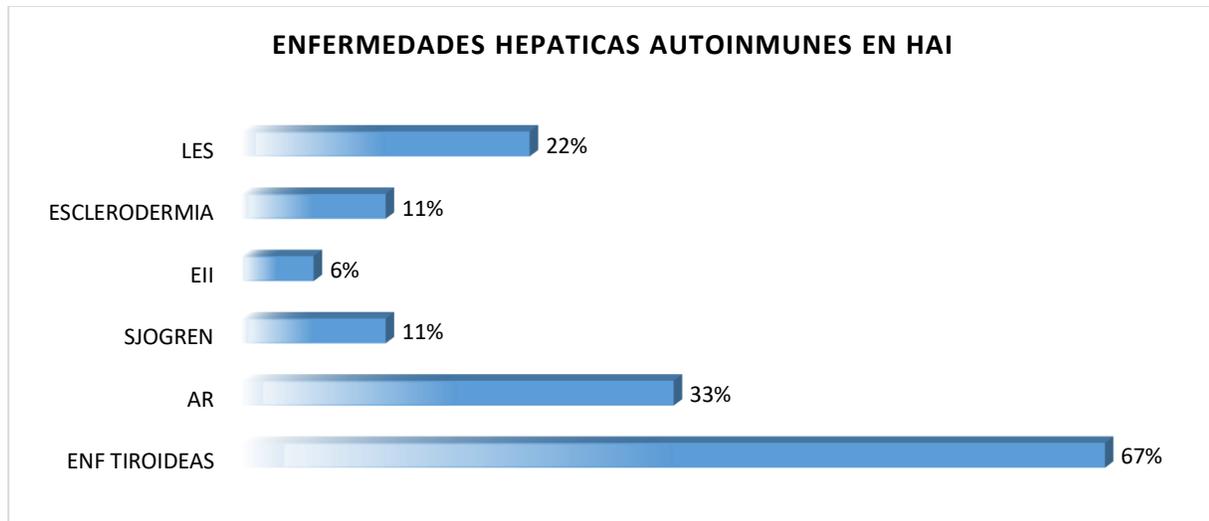


Figura 4. Enfermedades autoinmunes asociadas en HAI. E. tiroideas: Enfermedades tiroideas, AR: Artritis reumatoide, CUCI: Colitis ulcerosa crónica inespecífica, LES: Lupus eritematoso sistémico.

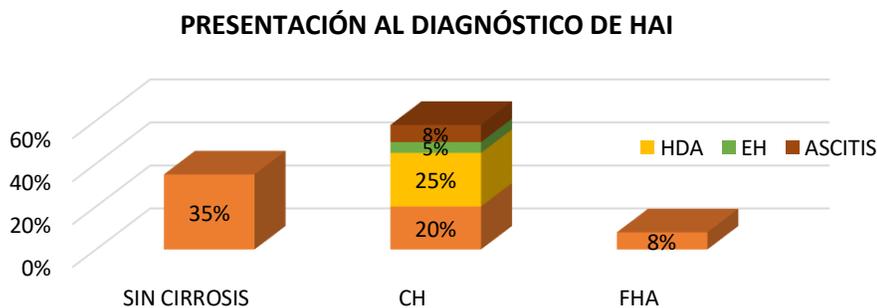


Figura 5: Forma de presentación al diagnóstico de HAI. HAI: hepatitis autoinmune, CH: Cirrosis hepática, FHA: Falla hepática aguda, HDA: Hemorragia digestiva alta, EH: Encefalopatía hepática.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, como monoterapia con prednisona el 63%, con azatioprina el 55% y terapia combinada prednisona azatioprina el 32%. Se presentó intolerancia a azatioprina

en el 9% y, por tanto, se encontraban con terapia de segunda línea (micofenolato de mofetil). Ninguno utilizó terapia de tercera línea. El 9% de estos pacientes se sometieron a trasplante hepático de las cuales el 20.6% su causa fue debido a falla hepática aguda.

Se encontraron 85 expedientes de pacientes con CBP establecido por criterios bioquímicos, serológicos e histológicos. En su mayoría mujeres 78 (90%). Media de edad al diagnóstico de 56 años con DS ± 10.3 (56 ± 10.3 años). Rango de edad más común al diagnóstico de 50 a 59 años con 33 pacientes (50%) (Tabla 3). Mediana de bilirrubinas totales al diagnóstico de 2 mg/dl (0.4-38 mg/dl), fosfatasa alcalina 215 U/L (49 – 852 U/L), Gammaglutamil transpeptidasa 94.5 U/L (9 – 1208 U/L). Presentaron anticuerpos AMA al diagnóstico 75 % de pacientes. Anticuerpos AMA negativos, biopsia positiva y colestasis el 23%. Colestasis, AMA negativos y ANA específicos (Sp100, Gp210) en el 3%. (Figura 6)

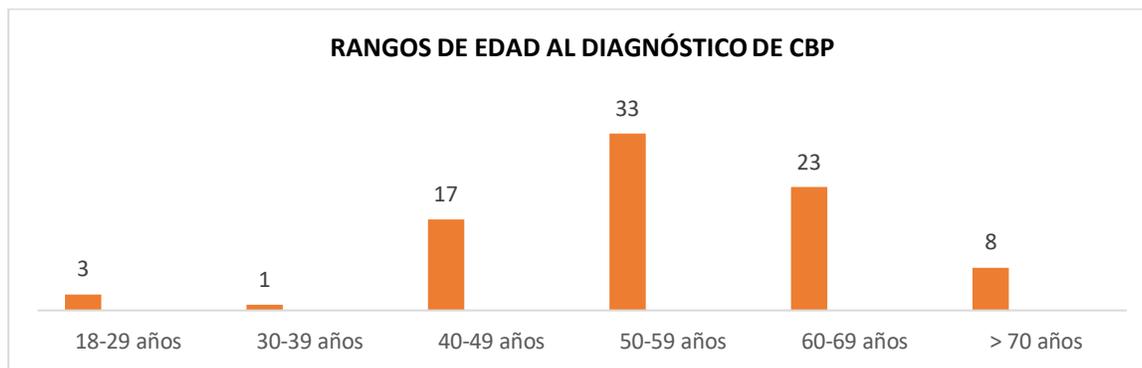


Tabla 3. Rangos de edad al diagnóstico de Colangitis biliar primaria (CBP).

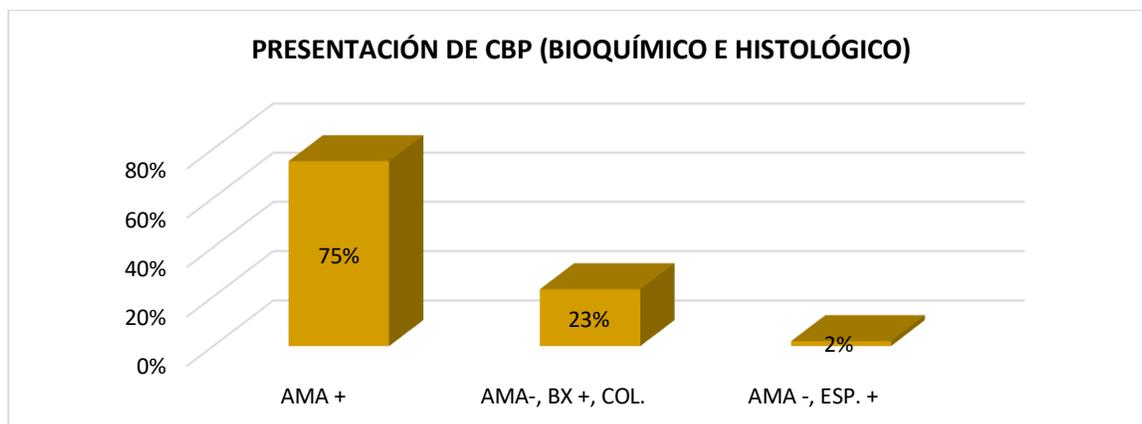


Figura 6. Presentación por patrón bioquímico e histológico de CBP. CBP: Colangitis biliar primaria, AMA +: Anticuerpo antimitocondrial positivo, BX +: Biopsia con datos compatibles con CBP, COL: Colestasis, ESP +: Anticuerpo antinucleares específicos (Sp100, Gp210)

Se presento el 23% con presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas, Sjögren 45%, tiroideas 35%, esclerosis sistémica 35%, artritis reumatoide 10% y lupus eritematoso sistémico 10%. Se encontró el 30% de pacientes con más de una enfermedad autoinmune asociada (Figura 7) . El 7% presento osteopenia y el 8% osteoporosis diagnosticada por densitometría. 41% de los pacientes presentaron deficiencia de vitamina D al diagnóstico.

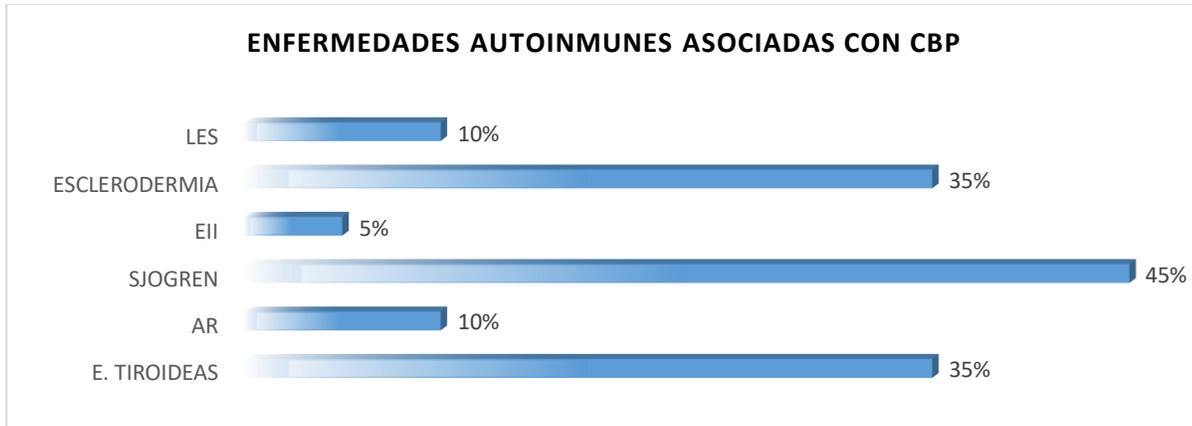


Figura 7.

Enfermedades autoinmunes asociadas en CBP. CBP: Colangitis biliar primaria, E. tiroideas: Enfermedades tiroideas, AR: Artritis reumatoide, EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, LES: Lupus eritematoso sistémico.

El debut de los pacientes al diagnóstico fueron 32% sintomáticos sin cirrosis, con cirrosis el 68%, la cual el 57% presento descompensación al diagnóstico, siendo la más común hemorragia digestiva alta variceal en un 67%, seguido de ascitis en 21% y encefalopatía hepática en el 12%.

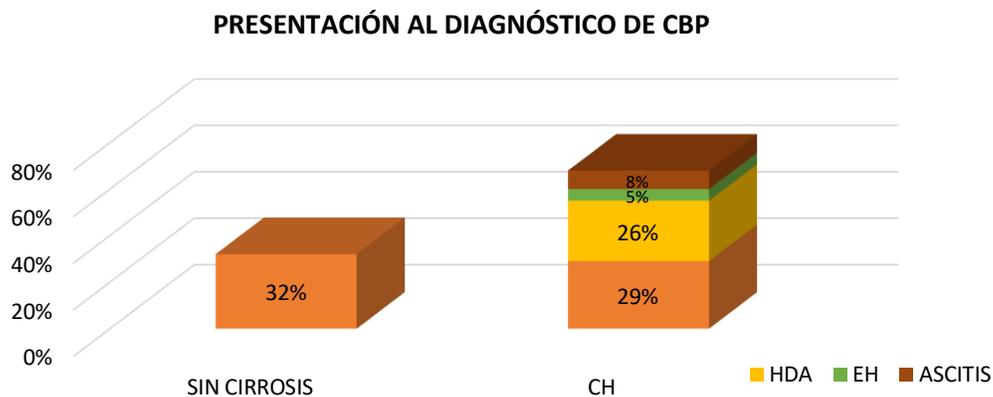


Figura 8.

Forma de presentación al diagnóstico de CBP. CBP: Colangitis biliar primaria, , CH: Cirrosis hepática, HDA: Hemorragia digestiva alta, EH: Encefalopatía hepática.



El 96 % de los pacientes reciben terapia con UDCA y el 27% no obtuvieron respuesta bioquímica al año por criterios de Paris II, recibiendo terapia de segunda línea como bezafibrato. El 3.5% de pacientes se sometieron a trasplante hepático en este periodo de tiempo.

Se encontraron 7 (3.5%) expedientes de pacientes compatibles con CEP, con criterios clínicos, bioquímicos y por colangiografía magnética. Se excluyeron otras causas. 71% fueron hombres, con media de edad al diagnóstico de 35 años  $DS \pm 7.2$  (35  $\pm 7.2$  años). El 100% fue variante clásica. Se encontró colestasis al diagnóstico en el 85% de los pacientes y elevaciones de IgG mayor al LSN en el 60%. El patrón característico en la colangiografía magnética se encontró en todos los pacientes, con dilatación y estenosis de la vía biliar intrahepática y patrón arrosariado.

El 28% de los pacientes progresó a cirrosis hepática en el periodo de tiempo. Solo 1 (14%) paciente con enfermedad de Crohn presentó CEP en su seguimiento y el 85% de los pacientes presenta colitis ulcerosa crónica inespecífica. No se encontraron otras asociaciones con enfermedades autoinmunes.

Se encontró síndrome de sobreposición HAI/CBP en 44 (21%) expedientes de pacientes, por criterios de Paris y biopsia hepática. La media de edad al diagnóstico de 49 años  $DS \pm 11$  (49  $\pm 11$  años). En cuanto a las características serológicas se encontró ANA positivo en el 100% de los pacientes y el 61% con AMA positivos de los pacientes con ANA positivos.

Dentro de las enfermedades autoinmunes asociadas 6 (13%) con enfermedad tiroidea, 3 (6.8%) con síndrome de Sjögren, 2 (4.5) con artritis reumatoide, 2 (4.5%) con esclerodermia, 1 (2.2%) con vitiligo y 1 (2.2%) con lupus eritematoso sistémico.

EL 22% se encuentra con monoterapia con ácido ursodesoxicólico, que presentan predominio CPB y el 5 % con prednisona. El 11.3% se encuentra con doble terapia prednisona y UDCA.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Es un estudio retrospectivo, transversal. Existe un predominio de EHAI, en mujeres de mediana edad compatible con la literatura. De los expedientes recopilados en su mayoría presenta CBP, seguido de HAI, de predominio en mujeres, con mediana de edad al diagnóstico en la quinta década comparable con otras literaturas (2,3,11).

Las comorbilidades que se encontraron en su mayoría fueron otras enfermedades autoinmunes asociadas seguido de enfermedades metabólicas. No existen estudios que equiparen estas 4 entidades, pero se encuentra en el mismo porcentaje asociación con otras enfermedades autoinmunes siendo las más comunes las enfermedades



tiroideas, no así para la CBP, donde se encontró más común el síndrome de Sjögren, que es igualmente comparable con estudios internacionales (13).

En general en las EHAI, los pacientes debutan al momento del diagnóstico con cirrosis hepática en más de la mitad de los casos, siendo en su mayoría la hemorragia digestiva alta variceal la más común.

Las características bioquímicas observadas para HAI, se encontró similar, con elevación de enzimas hepáticas > 5 veces, en su mayoría, pero con menor porcentaje de elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina, al igual que elevación de IgG en pacientes sin cirrosis. Por lo que se considera importante realizar la biopsia hepática ya que se presenta un bajo porcentaje de elevación de IgG al diagnóstico. A los que se les realizó biopsia se encontraron hallazgos típicos como lo es la hepatitis de interfase compatible con el resto de población. Se encontró un menor porcentaje en el debut de falla hepática aguda en cuanto a lo reportado (35-75%) y en un mayor porcentaje debutaron con cirrosis el cual es mayor a lo descrito en lo reportado con literatura internacional (40%) (6,7).

Los pacientes que estaban en tratamiento por HAI fueron por elevación asintomática de transaminasas, en su mayoría con monoterapia prednisona y solo se presentó intolerancia a azatioprina en un bajo porcentaje, que se encontraban en tratamiento de segunda línea con micofenolato, siendo el efecto adverso más común las citopenias, con hallazgos similares al reportado en literatura (3,10). Es importante valorar a este subgrupo de pacientes con falta de respuesta o intolerancia ya que requieren un seguimiento más estrecho para reiniciar inducción a la remisión y evaluar otras opciones terapéuticas. Se encontró un porcentaje más elevado de trasplante hepático, estos en su mayoría debido a HAI aguda (3).

En relación con la CBP, es la entidad inmunológica más prevalente en nuestra población, con la edad y sexo similares a lo reportado (11). No es así en como debutan al diagnóstico, donde en este estudio se encontró que es más común cirrosis hepática (14). En las características bioquímicas para el diagnóstico, se reporta en guías europeas y americanas positividad de AMA en un 90-95% de pacientes al diagnóstico, en nuestra población presento menor cantidad AMA positivos al diagnóstico y ante AMA negativos se encontró ANA específicos con el mismo porcentaje (13). La CBP se caracteriza por tener una alta incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas en otras cohortes mexicanas, en nuestro análisis se encontró el (23%) siendo la más frecuente el síndrome de Sjögren.

Encontramos una respuesta alta al tratamiento del 76%, de acuerdo con los criterios de PARIS II, que muestran adecuada sensibilidad y especificidad y el resto como no respondedores utilizando como terapia bezafibrato (14,17).



La otra causa de EHAI es la CEP, que como lo reportado en la literatura, se encuentra en menor proporción de EHAI. Afecta ambos sexos y a todas las edades, en nuestro estudio se mostró una proporción más alta en hombres, con la misma edad promedio (20). El hallazgo bioquímico al momento del diagnóstico fue la colestasis en la mayoría, lo que se muestra en otras cortes con colestasis del 75% de los pacientes al diagnóstico (21).

Se asocia fuertemente con enfermedad inflamatoria intestinal, lo cual es clínicamente evidente de 50-80%, con mayor frecuencia observada en Europa y Estados Unidos, nosotros encontramos elevación de esta enfermedad concomitante hasta el 85% de los casos (19). La modalidad diagnóstica de elección es la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) con una sensibilidad de 86% y especificidad de 94%, por lo que todos nuestros pacientes cumplieron con las características de imagen compatibles con esta entidad.

Por la falta de estudios y criterios bien determinados, el síndrome de superposición es difícil de establecer, sin embargo, se estima en el 2-20% de los pacientes con HAI y el 4.3- 9.2% en aquellos con CBP. En nuestra población se encontró en el 21% de los pacientes con EHAI, con el mismo porcentaje para HAI y CBP. No se reportan con claridad en otras cohortes estudiadas enfermedades autoinmunes asociadas, sin embargo, en nuestra población se encontró el 34%, siendo la más común las enfermedades tiroideas (15,16).

Las EHAI es un grupo de enfermedades complejas con gran variabilidad entre cada una de ellas, por lo mostrado en nuestro estudio, además del aumento progresivo en el diagnóstico de pacientes con alguna EHAI. Es por ello, que se debe de prestar principal atención en todas las características al evaluar al paciente con sospecha de alguna EHAI, tanto clínico, bioquímico, inmunológico e histológico, para así determinar un diagnóstico definitivo y evitar sesgos en el seguimiento del paciente.

En esta serie de pacientes analizados, consideramos que la mayoría de las características clínicas y demográficas son semejantes a las reportadas en la literatura mundial. Existen variaciones bioquímicas, serológicas e inmunológicas con otras cohortes por lo que se necesitan más estudios en nuestro país para así determinar estas características compatibles con población mexicana.

Nos permitió confirmar, en nuestra unidad, la alta frecuencia de la presencia de estadios avanzados de la enfermedad como lo es la cirrosis hepática y sus descompensaciones, lo cual, justifica el desarrollo de estrategias que permitan un diagnóstico temprano, para así tener un adecuado seguimiento del paciente y disminuir la progresión de la enfermedad y mortalidad.

Es un estudio útil ya que nos ayuda a definir el comportamiento y la caracterización de nuestros pacientes y así planear estrategias para optimizar el tratamiento y el manejo de otras enfermedades autoinmunes asociadas y





**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



sus complicaciones. Es de mucha utilidad el manejo multidisciplinario, que lleva el seguimiento de otras enfermedades autoinmunes, para así llegar al diagnóstico certero de alguna EHA y poderles dar seguimiento y tratamiento oportuno.

Existe mucha deficiencia de estudios en nuestra población de las EHA, por lo que se necesitan de más estudios para definir incidencia, prevalencia y adecuada caracterización de estos pacientes.

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
TORRE QUIRURGICA UNIDAD 310-D  
[www.hgm.salud.gob.mx](http://www.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000  
E 1016





## 12. REFERENCIAS

1. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. Vol. 19, Cellular and Molecular Immunology. Springer Nature; 2022. p. 158–76.
2. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. Gut. 2021 Oct 1;70(10):1989–2003.
3. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 Aug 1;72(2):671–722.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015 Oct;63(4):971-1004.
5. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. 2005 Jul 1;42(1):53–62.
6. Kogan Jmd; Srmd; Aymd; Sdmd; lymd. Prognosis of Symptomatic Versus Asymptomatic Autoimmune Hepatitis: Journal of Clinical Gastroenterology. Journal of Clinical Gastroenterology. 2002. p. 75–81.
7. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013 Apr;58(4):897–914.
8. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: Clinical presentation and treatment outcomes. Ann Hepatol. 2019 May 1;18(3):439–44.
9. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Characterization of patients with autoimmune hepatitis at a university hospital in Medellín-Colombia: Cohort study. Gastroenterología y Hepatología (English Edition). 2018 Feb 1;41(2):87–96.
10. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA. 2012 Feb 22;307(8):832–42.
11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169–76.
12. Muratori P, Granito A, Lenzi M, Muratori L. Limitation of the simplified scoring system for the diagnosis of autoimmune Hepatitis with acute onset. Liver Int. 2021 Mar 1;41(3):529–34.





13. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011 Feb 1;54(2):374–85.
14. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020 Aug 1;72(2):671–722.
15. Griffiths L, Dyson JK, Jones DEJ. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):318–28.
16. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KMJ, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* 2014 ;34(6).
17. Arndtz K, Hirschfield GM. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis.* 2016 May 1;34(4):327–
18. Agarwal K, Jones DEJ, Bassendine MF. Genetic susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(6):603–6.
19. Akimoto s, Abe m, Ishikawa o, Takagi h, Mori m. HLA-DRB1 and DQB1 genes in anticontromere antibody positive patients with SSc and primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jun 1;60(6):639.
20. Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Mikami M, Okuyama S, Kawamura N, et al. The clinical significance of IgA antimitochondrial antibodies in sera and saliva in primary biliary cirrhosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:259–70.
21. Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Kawano A, Kamihira T, Sakamoto N, et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003 Jul 1;124(7):1915–25.
22. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2003 Mar 1;1(2):89–95.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172



24. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2017 Jan 1;65(1):152–63.
25. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1261–73.
26. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan 1;69(1):394–419.
27. Efe C, Ozaslan E, Heurgué-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(5):532–7.
28. Gossard AA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2007 Oct;27(8):1086–90.
29. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf J v., James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004 Jun;53(6):865–70.
30. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley K v., et al. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):48-63
31. Jorgensen RA, Dickson ER, Hofmann AF, Rossi SS, Lindor KD. Characterisation of patients with a complete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gut*. 1995;36(6):935.
32. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014 Dec 1;147(6):1338-1349.e5.
33. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2547–59.
34. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec 1;67(6):1298–323.





35. Yokoda RT, Carey EJ. Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Oct 1;114(10):1593–605.
36. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and Epigenetic Fine-Mapping of Causal Autoimmune Disease Variants. *Nature.* ;518(7539):337–43.
37. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1161–70.
38. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016 Oct 1 ;151(4):660-669.
39. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101(9):2070–5.
40. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology.* 2010;256(2):387–96.
41. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BWM, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2013 Dec 1;58(6):2045–55.
42. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1998 Feb;73(2):179-83
43. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Mar 6;336(10):691-5.
44. Olsson R, Boberg KM, Schaffalitsky De Muckadell O, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1464–72.
45. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022 Sep 1;77(3):761–806.

### 13. ANEXOS

#### Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.





Autoguardado EHAJ BASE DE DATOS PROTOCOLO... Buscar ERNESTO JAVIER MEDINA AVALOS

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Comentarios Compartir

Portapapeles Fuente Alineación Número Estilos Celdas Edición Análisis

Y1 ENF. AUTOINMUNES

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
1	ID	EDAD	SEXO	EHAJ	ANA	ASMA	ANTILKM1	AMA	SP100	GP210	CENTROMERGAST	ALT	BT	BI	BD	FA	GGT	ALB	INR	IGG	ELASTOGRAFIA	HISTOPATOLOGIA	IRM	ENF. AUTOINMUNES		
2																										
3																										
4																										
5																										
6																										
7																										
8																										
9																										
10																										
11																										
12																										
13																										
14																										
15																										
16																										
17																										

