

UCUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune
atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el
periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico.

Modalidad: Proyecto de
investigación

Autores:

Juan Carlos Ramón López

CI: 0106789852

jnrmlpz033@gmail.com

William Miguel Sangurima Quinde

CI: 0105721112

williamsangurima8@gmail.com

Director:

Dr. Esteban Horacio González Domínguez

CI: 0301120929

**Cuenca, Ecuador
29-noviembre-2022**

RESUMEN

Antecedentes: Debido a la variedad clínica de presentación de la hepatitis autoinmune (HAI) y al carecer de hallazgos patognomónicos en las pruebas diagnósticas, hace que esta patología se les considere poco frecuentes y sea comúnmente infradiagnosticada, sin embargo, gracias a las nuevas formas de abordaje de la misma, su frecuencia ha aumentado a nivel mundial.

Objetivos: Determinar la frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con HAI. Se trabajó con la información obtenida de la base de datos anonimizada del hospital, recolectada con formularios, elaborándose una matriz de Excel con los datos que fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 23. Los resultados fueron presentados en tablas de contingencia.

Resultados: El 36,4% de la muestra (n=88) fueron categorizados como HAI definitiva posterior al tratamiento. Esta estaba conformada principalmente por mujeres (85,2%). La HAI crónica fue la forma de presentación predominante, asociada principalmente a hipotiroidismo (39,8%). El dolor abdominal (78,4%) y la ictericia (54,5%) fueron los síntomas sobresalientes. El síndrome de superposición se presentó en el 26,2% del total de pacientes. Los anticuerpos anti-nucleares (83%) y anti-musculo liso (20,5%), y la hepatitis de interfaz (36,4%) fueron los hallazgos inmuno-histológicos predominantes. La terapia inicial combinada (56,8%) y el tratamiento inmunomodulador de mantenimiento (50%) fueron las estrategias terapéuticas más indicadas.

Conclusión: Existe una alta frecuencia de HAI en la muestra, con características clínico-epidemiológicas comparables a otros estudios.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune. Características clínicas. Ictericia. Síndrome de superposición.

ABSTRACT

Background: Due to the clinical variety of presentation of autoimmune hepatitis (HAI) and the lack of pathognomonic findings in diagnostic tests, this pathology is considered infrequent and commonly underdiagnosed, however, thanks to new ways of approach to it, its frequency has increased worldwide.

Objectives: To determine the frequency and clinical characteristics of patients with autoimmune hepatitis treated at the José Carrasco Arteaga Specialty Hospital from 01/01/2017 to 12/31/2021.

Methodology: Descriptive, retrospective study in patients with HAI. We worked with the information obtained from the hospital's anonymized database, collected with forms, creating an Excel matrix with the data that was analyzed with the statistical program SPSS version 23. The results were presented in contingency tables.

Results: 36.4% of the sample (n=88) were categorized as definitive AIH after treatment. This was made up mainly of women (85.2%). Chronic AIH was the predominant form of presentation, mainly associated with hypothyroidism (39.8%). Abdominal pain (78.4%) and jaundice (54.5%) were the outstanding symptoms. The overlap syndrome occurred in 26.2 % of all patients. Anti-nuclear (83%) and anti-smooth muscle (20.5%) antibodies, and interface hepatitis (36.4%) were the predominant immunohistological findings. Combined initial therapy (56.8%) and maintenance immunomodulatory treatment (50%) were the most indicated therapeutic strategies.

Conclusion: There is a high frequency of HAI in the sample, with clinical-epidemiological characteristics comparable to other studies.

Keywords: Autoimmune hepatitis. Clinical features. Jaundice. Overlap syndrome.

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	4
CAPITULO I.....	14
1.1 INTRODUCCIÓN	14
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.3 JUSTIFICACION.....	17
CAPITULO II	19
FUNDAMENTO TEORICO	19
2.1 HISTORIA DE HEPATITIS AUTOINMUNE	19
2.2 DEFINICION	19
2.3 EPIDEMIOLOGIA	20
2.4 PATOGENIA.....	21
2.5. SINDROMES DE SUPERPOSICION.....	24
2.6 DIAGNOSTICO	27
2.7 TRATAMIENTO.....	35
CAPITULO III	38
3.1 OBJETIVO GENERAL	38
3. 2 OBJETIVO ESPECIFICO	38
CAPITULO IV.....	39
DISEÑO METODOLOGICO	39
4.1 TIPO DE ESTUDIO	39
4.2 AREA DE ESTUDIO.....	39
4.3 UNIVERSO	39
4.4 CRITERIORES DE INCLUSION Y EXCLUSION	39
4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	39
4.6 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.....	40
4.7 METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION	40
4.8 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS.....	41

UCUENCA

4.9 TABULACION Y ANALISIS.....	41
4.10 ASPECTOS ETICOS	41
CAPITULO V	43
RESULTADOS.....	43
POBLACION DE ESTUDIO	43
CAPITULO VI.....	55
DISCUSION.....	55
CAPITULO VII.....	63
CONCLUSIONES.....	63
RECOMENDACIONES.....	64
CAPITULO VIII.....	65
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	65
CAPITULO IX.....	73
ANEXOS.....	73
ANEXO 1: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	73
ANEXO 2 FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS	83
ANEXO 3 SISTEMA DE PUNTUACION DE HAI	88

INDICE DE ILIUSTRACIONES

FIGURA 1 FLUJOGRAMA DE PARTICIPANTES	44
--	----

INDICE DE TABLAS

TABLA 1 FRECUENCIA DE HEPATITIS AUTOINMUNE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA.....	45
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	46
TABLA 3. SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.....	47
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.....	48

UCUENCA

TABLA 5. DIAGNOSTICO POR LABORATORIO E HISTOLÓGICO DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.....	49
TABLA 6. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS Y SÍNDROME DE SUPERPOSICIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.....	50
TABLA 7. TIPO DE HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA MUESTRA.	51
TABLA 8. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.	52
TABLA 9. CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE.....	53
TABLA 10. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE.	54

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Juan Carlos Ramón López, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021"**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Así mismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de noviembre de 2022



Juan Carlos Ramón López

C.I: 0106789852

Cláusula de Propiedad Intelectual

Juan Carlos Ramon López, autor del trabajo de titulación "**Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021**", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 29 de noviembre de 2022



Juan Carlos Ramón López

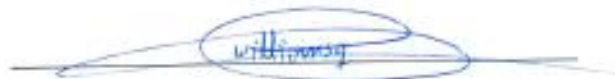
C.I: 0106789852

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

William Miguel Sangurima Quinde, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021**", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Así mismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de noviembre de 2022



William Miguel Sangurima Quinde

C.I: 0105721112

Cláusula de Propiedad Intelectual

William Miguén Sangurima Quinde, autor del trabajo de titulación **“Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autoría.

Cuenca, 29 de noviembre de 2022



William Miguel Sangurima Quinde

C.I: 0105721112

DEDICATORIA

A mis padres Bertha y Miguel quienes desde el inicio han confiado en mí y me han brindado su apoyo incondicional, además agradezco que hayan sido un pilar fundamental e inspiración en mi vida profesional, personal y académica.

A mis hermanos Walter y Ángel quienes me han dado palabras de aliento y siempre están conmigo en los momentos más difíciles, en quienes puedo confiar.

A mi amiga y compañera Lissiya Montenegro que, con su amor, su ternura, su paciente y sus locuras han hecho que mi vida universitaria una de las mejores etapas de mi vida.

Juan Carlos Ramon López.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a mi madre Fanny Quinde quien ha sido el pilar fundamental de mi familia, además de mi apoyo diario para continuar con mi preparación.

A mi padre José Sangurima quien gracias a su trabajo me ha demostrado que todo está al alcance de dedicación.

A mi familia, en especial a mi hermano Edgar y prima Joselyn, quienes han sido mi gran ayuda y compañía a lo largo de mi carrera.

William Miguel Sangurima Quinde

AGRADECIMIENTO

Agradecemos infinitamente a nuestro tutor Dr. Esteban González quien, gracias a su amistad, sus grandes conocimientos profesionales, su paciencia y constancia se pudo finalizar este trabajo de titulación una manera exitosa. Muchas gracias por orientarnos las veces en las que nos sentíamos confusos y darnos esa confianza para poder seguir adelante.

A nuestros docentes quienes nos brindaran sus conocimientos de manera profesional a lo largo de nuestra carrera y nos capacitaron adecuadamente para poder realizar un proyecto de esta magnitud.

Gracias a nuestros padres quienes fueron el verdadero motor de nuestros sueños, por su amor y su sacrificio, gracias a ustedes nosotros hemos podido llegar hasta aquí y ser lo que somos.

A nuestros hermanos por creer en nosotros y apoyarnos en los momentos más difíciles. Gracias por brindarnos sus conocimientos en áreas que aún nos resulta ser de difícil dominio.

A nuestros amigos y compañeros, en especial a Viviana Reinoso, por extender su mano, por animarnos y demostrarnos que a pesar de las múltiples adversidades que se fueron presentando durante la elaboración del proyecto siempre creyeron en nosotros y en los objetivos que estábamos buscando.

Finalmente queremos agradecer a Hospital José Carrasco Arteaga, por abrirnos sus puertas y brindarnos la ayuda necesaria para la realización de nuestro trabajo de titulación.

1.1 INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por autoanticuerpos circulantes que ataca al tejido hepático generando un proceso de inflamación, necrosis progresiva y tendencia a desarrollar cirrosis (1). Se considera una enfermedad poco frecuente, sin embargo, en estos últimos años tanto su incidencia como prevalencia ha ido en aumento, siendo más frecuente en Europa, América del Norte y algunos países asiáticos (2). Se conocía como una enfermedad que atacaba sobre todo a mujeres jóvenes de raza blanca, sin embargo, la evidencia actual ha demostrado que ataca a ambos sexos, en todas las edades y sin importar la etnia, no obstante, aún sigue existiendo un alto predominio en el sexo femenino (3). Su etiología y patogenia aún no se comprende bien, pero se ha comprobado que existe una alta susceptibilidad genética, como aquellos con los haplotipos DRB1*03:01, DRB1*04:01, que en algún momento se desencadena la enfermedad por factores ambientales como infecciones (virus), medicamentos o muchas veces desconocido (4).

La HAI tiene una gran variedad de presentaciones clínicas, pero se presenta típicamente como una enfermedad crónica con síntomas inespecíficos (fatiga, malestar general, artralgias o amenorreas). Puede ser asintomática y solo realizar el diagnóstico a raíz de la elevación de los niveles de transaminasas en exámenes de rutina (5). También se puede desencadenar como hepatitis icterica aguda, es decir, con niveles de AST y ALT 10 veces superiores a lo normal que, en casos raros, pueden desarrollar una insuficiencia hepática aguda (IHA), lo que obliga a descartar una lesión inducida por virus, tóxica o por fármacos (4,5,6).

No existe una prueba patognomónica única de la HAI, y el diagnóstico se basa principalmente en hallazgos clínicos, serológicos, bioquímicos e histológicos indicativos. Para establecer el diagnóstico existe un sistema de puntuación donde se evalúan los siguientes parámetros: datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, y también la eficacia del tratamiento con corticoides. El sistema de

UCUENCA

puntuación original tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico de HAI que el sistema simplificado (100 % frente a 95 %), pero el sistema simplificado tiene mayor especificidad (90 % frente a 73 %) y precisión (92 % frente a 82 %).

En cuanto al tratamiento, la HAI no tratada tiene un mal pronóstico, mientras que la HAI bien tratada presenta un pronóstico excelente. Se ha evidenciado que un régimen combinado con prednisona y azatioprina se considera como el tratamiento de primera elección para este tipo de hepatitis. A pesar de que algunas personas se mantienen en remisión al suspender el tratamiento farmacológico, la mayoría requiere terapia a largo plazo (7,8).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades hepáticas son comunes y en su gran mayoría silenciosas, siendo una importante causa de muerte a nivel mundial. Las principales causas de daño hepático son las enfermedades virales, la esteatohepatitis no alcohólica y el exceso de alcohol (9). Sin embargo, no debemos dejar de lado las denominadas “enfermedades raras” que están cobrando importancia en estos últimos años y las cuales han sido clasificadas en tres grandes grupos: enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas y enfermedades estructurales o vasculares hepáticas. Las enfermedades hepáticas raras producen un daño hepático progresivo que puede evolucionar a fibrosis y cirrosis (10).

La hepatitis autoinmune (HAI), la cual se caracteriza por inflamación y necrosis hepatocelular continua y con gran tendencia a desarrollar cirrosis (1), es considerada como parte del grupo de enfermedades raras, no obstante, su incidencia como prevalencia, al igual que otras enfermedades autoinmunes, ha incrementado y es probable que factores ambientales jueguen un papel importante en individuos genéticamente predispuestos, así como también el hecho de que la hepatitis autoinmune ha sido típicamente una enfermedad infradiagnosticada (4,11,12). La incidencia anual y una tasa de prevalencia de HAI en todo el mundo es de 1,37 por 100.000 y 17,44 por 100.000 personas, respectivamente. Esta enfermedad se presenta mayormente en Norteamérica y Europa y en menor

UCUENCA

proporción en el pacífico asiático. La incidencia anual combinada en la población asiática (1,31 / 100.000) fue similar a la de la población europea (1,37 / 100.000) y estadounidense (1,00 / 100.000). Sin embargo, la tasa de prevalencia combinada en Asia (12,99 / 100.000) fue inferior a la de la población europea (19,44 / 100.000) y estadounidense (22,80 / 100.000) (2). Datos epidemiológicos en Latinoamérica demuestran que HAI es responsable de 56,6% de las enfermedades hepáticas autoinmunes en Cuba, 4% a 6% de los trasplantes de hígado adultos en Perú, y es el segundo factor causante más común de insuficiencia hepática aguda en Argentina (25% de los casos) (13). Al ser la HAI una enfermedad poco frecuente y de diagnóstico complejo, en Ecuador no existen datos acerca de su incidencia y prevalencia. Sin embargo, las tasas de incidencia dependen en gran parte de la conciencia del médico y el enfoque diagnóstico (4).

La HAI puede ser asintomática, causar síntomas inespecíficos, presentarse como una hepatitis fulminante, o incluso puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes. Debido a esta gran variedad de presentación clínica, convierten a la HAI en un verdadero desafío diagnóstico por lo que motiva a la realización de una gran variedad de pruebas como análisis de sangre, estudios de imagen, autoanticuerpos y biopsia hepática, sin embargo, carece de un marcador diagnóstico característico, pero nos resultan útiles para llegar a un diagnóstico definitivo. La determinación de autoanticuerpos y la biopsia hepática son el procedimiento diagnóstico más importantes en pacientes con sospecha de HAI, no obstante, la determinación de autoanticuerpos depende de la técnica utilizadas y la experiencia del laboratorio, mientras que la biopsia resulta ser un método invasivo y de alto costo por lo que genera un mayor desafío diagnóstico (4,5).

Debido a la falta de estudios previos de hepatitis autoinmune realizados en la población de Cuenca, limita su orientación en cuanto a la epidemiología de la entidad y así mismo se carece de datos que analicen la forma clínica más común de presentación, siendo datos especialmente valiosos que nos permitirían realizar un diagnóstico oportuno y la instauración de tratamiento lo antes posible, ya que es

frecuente que esta patología sea infradiagnosticada. Por todo lo anteriormente expuesto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021?

1.3 JUSTIFICACION

Estudios realizados a nivel de Latinoamérica son de utilidad para el manejo integral de pacientes con HAI, sin embargo, dentro del ámbito nacional o local no tenemos información suficiente ni estudios o datos que reflejen la realidad de la patología por lo que en el ámbito científico se trata de un área poco estudiada, que mediante este estudio se objetiva esclarecer datos sobre variables de interés de dicha patología. Este tema de investigación está enfocado en determinar la frecuencia y las características clínicas más frecuentes en pacientes que reúnen los criterios de diagnóstico de hepatitis autoinmune, la relevancia humana y social radica en que, al ser una enfermedad muchas veces subdiagnosticada, mal diagnosticada y subtratada, debido al poco conocimiento sobre el mismo, es importante reflejar la realidad estadística en el HJCA y tener un valor de incidencia referencial a nivel local, y de esta manera orientar como sospecha diagnóstica en pacientes en los que no se ha podido comprobar la causa de las alteraciones hepáticas con características clínicas semejantes a esta patología, por lo que son sometidas a tratamientos farmacológicos indebidos y por ende generando costos sanitarios innecesarios. Entonces, el presente estudio nos ayudaría a aligerar el proceso de diagnóstico de los pacientes mediante los resultados obtenidos dada la gran variabilidad clínica y ausencia de criterios patognomónicos (5), y así evitar la progresión de este trastorno inflamatorio, crónico y degenerativo que en últimas instancias requiere de un recurso muy limitado, el trasplante hepático, o conlleva a la muerte (14).

UCUENCA

En el ámbito académico será de utilidad para profesionales de salud y docentes que quieran ampliar el conocimiento de cómo se presenta más frecuentemente la HAI en nuestro medio con pacientes locales, incrementar la sospecha clínica de esta patología y mejorar el manejo de los mismos, todo esto tiene como consecuencia la adquisición de un tratamiento inmunosupresor más tempranamente y la mejora de calidad de vida a largo plazo (5,14), evadiendo medidas terapéuticas mucho más costosas y complejas.

El presente estudio se encuentra en las prioridades de investigación de ministerio de salud pública (2013-2017) dentro de las enfermedades congénitas, genéticas y cromosómicas, por otra parte, dentro de las líneas de investigación de la Universidad de Cuenca se encuentra dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles.

CAPITULO II

FUNDAMENTO TEORICO

2.1 HISTORIA DE HEPATITIS AUTOINMUNE

La hepatitis autoinmune (HAI) fue conocida en un inicio como “hepatitis viral crónica”, descrita por primera vez por Waldeström en el año de 1950, debido a que en Suecia llamaba la atención una enfermedad hepática persistente que afectaba sobre todo a mujeres jóvenes y se encontraba asociada con infiltración hepática de células plasmáticas, hipogammaglobulinemia y afectaciones dermatológicas como el acné y el hirsutismo (15).

En el año de 1955, Joske describió la presencia del fenómeno LE que era la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en hepatitis crónica activa y en 1956 McKay la denominó erróneamente como “hepatitis lupoide”, por la presencia de fenómeno LE y por la presencia de formas clínicas semejantes con el lupus eritematoso sistémico (LES), sin embargo, esta no estaba relacionado con el lupus. También fue denominada de otras formas como, por ejemplo, cirrosis con síndrome adrenogenital, hepatitis plasmocelular, hepatitis crónica agresiva, hepatitis de células plasmáticas. En el año de 1966, Whittingham vio la asociación con anticuerpos anti-musculo liso (SMA) y la denominó como hepatitis crónica activa autoinmune, como una entidad diferenciada. La enfermedad quedó definida en 1992 por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) cumpliendo con un riguroso sistema de puntuación basado en criterios clínicos, laboratorio e histológico (15,16,17).

2.2 DEFINICION

Actualmente la HAI está definida como una enfermedad inmunomediada que ataca el hígado, generando un proceso de inflamación y necrosis hepatocelular crónica, persistente y con gran probabilidad de desarrollar cirrosis (1). Se caracteriza por la presencia de una hepatitis de interfase en el examen histológico,

UCUENCA

hipergammaglobulinemia (predominantemente de tipo IgG), autoanticuerpos circulantes y con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. Otra de sus características es que se encuentra altamente asociada con otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas, siendo principalmente las alteraciones hipotiroideas (tiroiditis e hipotiroidismo), vitíligo, LES, artritis reumatoide (AR) y diabetes mellitus tipo 1 (12,18).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

La hepatitis autoinmune aún se la considera como una enfermedad poco frecuente, inicialmente se la consideraba como una enfermedad que afectaba principalmente a mujeres jóvenes de raza blanca, pero este concepto se ha ampliado tanto a hombres como mujeres de todas las edades y a todos los grupos étnicos, su forma de presentación varía según la raza y ubicación geográfica (3). En los originarios de Alaska se presenta frecuentemente con ictericia, en los hispanos con cirrosis y en los afroamericanos la progresión de la enfermedad es acelerada y con una alta tasa de recurrencia luego de realizado un trasplante hepático. El predominio femenino ocurre en adultos (71 %-95 % mujeres) y niños (60 %-76 %). Aunque esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, los primeros informes epidemiológicos indican que el inicio de la HAI se presenta en forma bimodal entre los 10-30 años y entre los 40 y 60 años. También se ha registrado su presentación en edades > 60 años en Dinamarca y Nueva Zelanda (5).

Varias investigaciones realizadas actualmente demuestran que la incidencia y prevalencia de HAI está aumentando, siendo más frecuente en Europa, América del Norte, y en algunos países asiáticos. En un metaanálisis demuestran que a nivel mundial la incidencia anual y la tasa de prevalencia de HAI es de 1,37 por 100.000 y 17,44 por 100.000 personas, respectivamente. Además, la incidencia anual combinada en la población asiática (1,31 / 100.000) fue similar a la de la población europea (1,37 / 100.000) y estadounidense (1,00 / 100.000). Sin embargo, la tasa de prevalencia combinada en Asia (12,99 / 100.000) fue inferior a la de la población europea (19,44 / 100.000) y estadounidense (22,80 / 100.000) (2). Un dato de gran

UCUENCA

interés es que la prevalencia de HAI en los habitantes de Alaska es la más alta a nivel mundial, con cifras de 42 por 100.000 personas al año (6).

No se ha llevado a cabo de forma exhaustiva registros epidemiológicos en Latinoamérica, sin embargo, estudios genéticos demuestran que existen polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la población latinoamericana que difieren a los encontrados en poblaciones de otros continentes (19). Por otra parte, se han registrado que la HAI es responsable de 56,6 % de las enfermedades hepáticas autoinmunes en Cuba, 4 % a 6 % de los trasplantes de hígado adultos en Perú, y es el segundo factor causante más común de insuficiencia hepática aguda en Argentina (25 % de los casos) (13). Al ser la HAI una enfermedad poco frecuente y de diagnóstico complejo, en Ecuador no existen datos acerca de su incidencia y prevalencia. Cabe decir que, las tasas de incidencia, en un lugar determinado, dependen en gran medida del conocimiento del médico y de su enfoque diagnóstico (4).

2.4 PATOGENIA

Su etiología sigue siendo desconocida, sin embargo, en estos últimos años se ha ampliado la evidencia de que existe una fuerte predisposición genética, desencadenantes ambientales y un desequilibrio de la inmunidad efectora y reguladora (3).

2.4.1 Predisposición genética

Los genes que están ubicados en el MHC, en especial los que codifican los alelos Antígeno Leucocitario Humano (HLA) de clase II DRB1 del cromosoma 6, son el factor de riesgo genético más fuertemente implicado en desarrollar HAI. Se ha observado diferencias en la expresión de HLA en los habitantes de América del Sur que los encontrado en los de América del Norte y Europa. Sin embargo, aunque puede presentar diferentes tipos de anticuerpos, hallazgos clínicos o respuesta al tratamiento, las pruebas de HLA no están recomendadas para el manejo de estos pacientes y solamente se utiliza para comprender su patogenia (13,18).

UCUENCA

Los alelos de susceptibilidad de HAI en norteamericanos blancos y europeos del norte son HLA-DR3 (HLADRB1 * 0301) y HLA-DR4 (HLADRB1 * 0401). DRB1 * 0404 y DRB1 * 0405 son los alelos de susceptibilidad en mexicanos, japoneses, China continental, y adultos argentinos, y DRB1 * 0405 y DQB1 * 0401 son los alelos de susceptibilidad en Corea del Sur. Mientras que DRB1 * 1301 (HLA- DR13) está asociado con HAI en los niños de Argentina y Brasil, y DRB1 * 1301 y DRB1 * 0301 son los alelos de susceptibilidad en Venezuela. Por otra parte, DRB1 * 1301, DRB1 * 0405, DQB1 * 02 y DQB1 * 0603 han sido implicados como los principales alelos de susceptibilidad en América del Sur por metaanálisis (20). DRB1 * 1501 se ha asociado de forma protectora con HAI en poblaciones europeas y japonesas. También se ha visto que DRB1 * 1302 protege contra la HAI en América Latina y Japón (21). Los pacientes positivos para HLA-DR3 tienen más probabilidades que otros pacientes de tener una enfermedad agresiva, la cual responde menos a la terapia médica y con mayor frecuencia resulta en un trasplante de hígado (11). La presencia de DR4 se asoció con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes extrahepáticas, mientras que el DR13 se asoció con tasas de respuesta terapéutica más bajas (13).

2.4.2 Desencadenantes ambientales y mimetismo molecular

Se ha comprobado que los virus están íntimamente relacionados con la hipótesis de mimetismo molecular y la reacción cruzada con la presencia de epítomos extraños y los antígenos de los hepatocitos. Los virus mayormente implicados son la Rubéola, Sarampión, virus del Epstein Barr (VHB) y virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC). Se ha demostrado una alta homología de la secuencia de aminoácidos entre VHC y CYP2D6, siendo este último el autoantígeno más importante en el desarrollo de HAI al que se dirige los autoanticuerpos microsomales de hígado y riñón tipo 1 (KLM-1), lo que pone en evidencia de que el mimetismo molecular puede desencadenar la producción de anticuerpos KLM-1 en infecciones por el VHC (1,3).

Existen también varios fármacos (p, Ej., minociclina, nitrofurantoina, melatonina) como generadores de HAI. Cabe recalcar que, la HAI inducida por fármacos es

UCUENCA

diferente a la lesión inducida por fármacos (DILI); a pesar de que estas también cursan con enzimas hepáticas elevadas, hipergammaglobulinemia, positividad de autoanticuerpos y características histológicas de HAI, aunque pueden estar superpuestos (9 % de los casos) siendo indistinguibles entre sí. Se ha puesto en evidencia que los metabolitos de los fármacos pueden estimular la producción de autoanticuerpos (3,22).

2.4.3 Activación inmune luego de la presentación de autoantígenos

Cualquiera que sea el mecanismo que desencadena la enfermedad, las células presentadoras de antígenos (CPA), como las células dendríticas (CD), macrófagos y las células B, presentan autoantígenos a las células Th CD4+ (Th0) lo que genera la expresión de subconjuntos de Th, según las citocinas a las que estén expuestas. La diferenciación a Th1 secretan IL-2 e IFN- γ y la activación de linfocitos T citotóxicos CD8+ que inducen la expresión de moléculas HLA clase I a la expresión aberrante de HLA clase II en hepatocitos y también produce apoptosis de hepatocitos. La diferenciación en Th2 conduce a la secreción de IL-4, IL-10 e IL-13, las cuales inducen la maduración de linfocitos B y células plasmáticas con secreción de autoanticuerpos y activación del complemento. La diferenciación en Th17 mantienen e intensifican la actividad inflamatoria al producir la IL-17, lo que produce IL-6 por parte de los hepatocitos, promoviendo la proliferación de Th17 que se correlaciona con el grado de inflamación y fibrosis y suprimen la función de las células T reguladoras (Treg) (20,23).

La función Treg es importante para la patogénesis de la HAI al mantener la homeostasis inmunitaria y la tolerancia a los autoantígenos, pero los mecanismos precisos siguen sin estar claros (24). En la mayoría de las publicaciones, informan un defecto en tanto en el número como en la función de las células Treg, En pacientes con HAI, las células Treg circulantes están disminuidos en comparación con pacientes sanos, siendo esta reducción observable mayormente en el momento del diagnóstico y en las recaídas que cuando se produce la remisión con fármacos. También su número está relacionado inversamente con los títulos de autoanticuerpos anti- SLA y anti-KLM1. Además, las células Treg de pacientes con

UCUENCA

HAI al momento del diagnóstico tienen una menor capacidad para controlar la proliferación de linfocitos TCD4 + y TCD8 + que las células Treg aisladas de pacientes sanos o con HAI en remisión (23).

2.5. SINDROMES DE SUPERPOSICION

Existen pacientes que cumplen criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune como también de cualquiera de las dos enfermedades hepáticas colestásicas autoinmunitarias, la colangitis esclerosante primaria (CEP) o la colangitis biliar primaria (CBP), lo que se han denominado comúnmente como síndromes de superposición (SS), se pueden poner de manifiesto ya sea al inicio del diagnóstico o durante la evolución de la HAI. La mayoría de SS que se han descrito en adultos es de HAI/CBP, mientras que HAI/CEP se presenta más en niños (4,25). Su frecuencia es baja y carecen tanto de criterios de diagnóstico estandarizados como de una estrategia de tratamiento establecida, por lo que el diagnóstico de una superposición de HAI/CBP o HAI/CEP es sumamente difícil (3,20). Su identificación es de importancia ya que se asocia con una mayor frecuencia de fracaso terapéutico, mayor riesgo de progresión a cirrosis hepática (CH), descompensación de CH, muerte e indicación de trasplante en HAI/CEP en comparación con HAI (25).

Debido a la falta de criterios diagnósticos validados, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) recomienda, ante la sospecha de SS, que el diagnóstico se realice según la enfermedad hepática autoinmune (EHA) predominante (HAI, CBP, CEP o CEP de conductos pequeños) y no por sus características superpuestas. Según esta caracterización, los pacientes con HAI y con características colestásicas constituyen fenotipos de la enfermedad clásica en lugar de la concurrencia de diferentes enfermedades. Ante la sospecha de HAI/CEP y principalmente con HAI/CBP, es indispensable realizar una biopsia hepática (20,26). En la práctica, se debe sospechar la presencia de un síndrome de superposición cuando en el escenario de una hepatopatía autoinmune existe una desviación de su evolución natural, los patrones bioquímicos y serológicos no sean los clásicos o a la respuesta terapéutica no sea la esperada (27).

2.5.1 Síndrome de superposición de HAI/CBP

Cerca del 10 % de los pacientes con todos los criterios diagnósticos de HAI pueden tener anticuerpos antimitocondriales (AMA), sin embargo, estos últimos no es sinónimo de CBP, por lo que se considera que es insuficiente para el diagnóstico de superposición de HAI/CBP, también podemos evidenciar lesiones histológicas o pérdida del conducto biliar. Su frecuencia es del 2 % en las cohortes de HAI y del 19 % en las cohortes de CBP. Los “criterios de Paris” para la identificación de HAI/CBP son útiles para los casos sospechosos, pero estos criterios pueden pasar por alto los casos con características colestásicas menos graves. Sin embargo, la biopsia hepática se considera obligatoria en la práctica (20,27).

El pronóstico de pacientes que presentan una HAI/CBP es peor que el de la CBP aislada y estos pacientes por lo general desarrollan una fibrosis más avanzada. El tratamiento que se recomienda para los pacientes que cumplan con estos criterios diagnósticos es el ácido ursodesoxicólico (AUDC) (13-15 mg/kg/día) juntamente con glucocorticoides (prednisolona o prednisona). Se ha sugerido que estos pacientes responden a un tratamiento de inmunosupresión menos intenso y tiene tasas más altas de retirada satisfactoria de la inmunosupresión que los pacientes con HAI pura. Este régimen ha incluido la resolución de laboratorio (67 % frente a 27 %) y ha prevenido la fibrosis hepática progresiva (100 % frente a 50 %) con mayor frecuencia que las dosis bajas de AUDC o prednisona sola. La tasa de supervivencia libre de trasplante de hígado a 5 años ha sido del 100 % y la tasa de supervivencia a 10 años ha sido del 92 % (20,27,28).

2.5.2 Síndrome de superposición HAI/CEP

Los pacientes con características de HAI/CEP son frecuentemente jóvenes, y en los niños hasta la mitad los pacientes con HAI terminan por desarrollar colangitis esclerosante. En pacientes pediátricos esta condición ha recibido el nombre de colangitis esclerosante autoinmune (CEA), ya que por una parte se puede observar características típicas de autoinmunidad, incluida la eficacia del tratamiento con esteroides, y por otra, eventualmente se desarrolla una colangitis esclerosante

UCUENCA

típica, y estos pacientes en su gran mayoría progresan a cirrosis, por lo que es necesario el trasplante hepático luego de 15 años a pesar de la terapia adecuada, muy contrario a la HAI la cual tiene un muy buen pronóstico con terapia inmunosupresora (4). La frecuencia de CEP en cohortes con HAI es de 6 % a 11 %, y la frecuencia de hallazgos consistentes con HAI en cohortes con CEP es de 8 % a 17 % (20). Los criterios diagnósticos de la superposición de HAI/CEP está en función de: 1) características típicas de HAI, 2) la ausencia de AMA y 3) la evidencia de CEP de conducto grande por endoscopia o resonancia magnética o de CEP de conducto pequeño, confirmado por fibrosis periductal “con piel de cebolla” en una biopsia de hígado (5).

Debido a que la superposición de HAI/CEP, principalmente en la infancia, todos los niños con HAI deben recibir una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) dentro del primer año de presentación para detectar una posible colangitis esclerosante subyacente. También se debe considerar estas pruebas diagnósticas en pacientes adultos y niños con cambios de laboratorio colestásico persistentes (4). Es importante recalcar que la colitis ulcerosa (CU) crónica se encuentra presente en el 17 % de los adultos con HAI, y el 43 % de los pacientes con HAI y CU concurrentes tienen cambios colangiográficos de la CEP. La CU se encuentra presente en el 21 % de los niños con HAI y afecta hasta el 46 % con síndromes de superposición HAI/CEP. Por tanto, el diagnóstico de superposición HAI/CEP se debe considerar en todos los pacientes con HAI y CU crónica, hallazgos de laboratorios colestásicos inexplicables o falta de respuesta al tratamiento convencional con inmunosupresores (5).

El tratamiento es empírico y se ha reportado mejoras con la terapia convencional con glucocorticoides (prednisona sola o en combinación con azatioprina) o con AUDC (13 a 15 mg/kg/día) asociados con glucocorticoides solos o con azatioprina. Se debe evitar las altas dosis de AUDC (28 a 30 mg/kg/día) debido a que está asociada con toxicidad hepática e insuficiencia hepática. La fibrosis hepática progresa aun con tratamiento y la cirrosis se desarrolla en 76 % durante un intervalo de observación medio de 15 años. Los pacientes con diagnóstico de HAI y

UCUENCA

características colangiográficas de CEP presentan una tasa de supervivencia más baja que los pacientes con HAI clásica o HAI/CBP (20,25).

2.6 DIAGNOSTICO

2.6.1 Clínica HAI

El espectro de sintomatología de la HAI es amplio y variado, desde un paciente asintomático hasta una insuficiencia hepática fulminante (4,5), es por ello que la clínica se clasifica en:

2.6.1.1 Hepatitis icterica aguda: En un tercio de pacientes es la presentación inicial donde la sintomatología más referida es un malestar generalizado, fatiga, artralgias e ictericia (20), las presentaciones agudas severas incluyen una franca ictericia, marcada coagulopatía, encefalopatía hepática y ascitis (independientemente de un estado de cirrosis o fibrosis) (29). Un correcto manejo y una rápida identificación previenen la progresión a falla hepática aguda y la necesidad de un trasplante de urgencia, siendo estas presentaciones graves más frecuentes en la infancia y muy raras a partir de los 30 años (5). Los diagnósticos muchas veces se omiten debido a que en pacientes pediátricos se atribuye la enfermedad a un proceso inflamatorio viral y en adultos mayores a una lesión hepática aguda inducida por fármacos.

2.6.1.2 Enfermedad crónica: Es la presentación más frecuente, caracterizada por una sintomatología inespecífica como fatiga, astenia, anorexia, amenorrea y molestias abdominales sobre todo en hipocondrio derecho (30) o hallazgos reumatológicos o dermatológicos aislados (4). Transcurrido el tiempo e instaurada la enfermedad podemos observar hepatomegalia (83%), ictericia (69%), arañas vasculares (58%) y esplenomegalia (32%) (5). De haber prurito generalizado y síntomas colestásicos la HAI queda como diagnóstico inconsistente (20,30). El 25-34% de los pacientes no presentan sintomatología y sin tratamiento no presenten mejoría en los exámenes de laboratorio (5), por ello se diagnostica tardíamente como cirrosis criptogénica (4).

2.6.1.3 Enfermedad aguda en insuficiencia hepática crónica: El 2,8% de los casos de HAI asintomática precipitan por primera vez como una hepatitis icterica

UCUENCA

aguda, en el 17% de pacientes es secundario a infecciones virales o DILI, pero mostrando un patrón histológico y serológico compatible con HAI (31), todo ello sobre un cuadro de cirrosis y signos extrahepáticos como nevos en araña, telangiectasias, eritema palmar, leuconiquia y amenorrea, previamente ya establecidos (4).

2.6.1.4 HAI como causa de hepatitis fulminante: La gravedad clínica puede llegar a una Falla Hepática Fulminante (FHF) definida como la aparición de un trastorno de la coagulación (INR $\geq 1,5$) y del grado de conciencia (encefalopatía) en un paciente sin hepatopatía crónica conocida y con una duración de la enfermedad menor a 26 semanas (32), que de acuerdo a los criterios Kings College Hospital (Londres) y criterios Clichy (33,34) necesita de un trasplante temprano para su supervivencia (22),

Criterios de Clichy (33)

- Niveles de factor V $< 20\%$ (menores 30 años) o $< 30\%$ (mayores 40 años)
- Encefalopatía grado 3-4

Criterios King's College Hospital (34)

FHF no asociada a acetaminofeno (*)	FHF asociada a acetaminofeno (**)
<p>Criterio mayor</p> <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de protrombina >100 seg (INR$>6,5$(independientemente del grado de encefalopatía <p>Criterios menores (≥ 3 criterios)</p> <ul style="list-style-type: none">• Edad <10 o >40 años.• Etiología: Hepatitis no-A, no-B, indeterminada, halotano o reacción idiosincrásica a fármacos• Intervalo de tiempo entre inicio ictericia y aparición de encefalopatía mayor a 7 días.• Tiempo protrombina >50 seg (INR$>3,5$)• Bilirrubina total plasmática $>17,6$ mg/dl	<p>Criterio mayor:</p> <ul style="list-style-type: none">• pH $< 7,3$ (independiente del grado de encefalopatía) <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tiempo de protrombina >100 seg (INR$>6,5$) y• Creatinina sérica $>3,4$ mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV

(*) La presencia de criterio mayor o de 3 criterios menores predice $\geq 95\%$ mortalidad.

(**) La presencia del criterio mayor o de los 2 criterios menores predice $\geq 95\%$ mortalidad.

De acuerdo a la revista de Hepatología Clínica y Molecular clasifican la clínica de la siguiente manera (35).

Condición	Definición
HAI severa aguda	Ictericia, PT-INR $\geq 1,5$, sin encefalopatía; sin enfermedad hepática previamente diagnosticada
Insuficiencia hepática aguda	Ictericia, PT-INR $\geq 1,5$, encefalopatía hepática en las 26 semanas posteriores al inicio de la enfermedad; sin enfermedad hepática diagnosticada previamente
Remisión bioquímica	Normalización de AST, ALT e IgG séricos dentro del límite superior de lo normal
Respuesta incompleta	Mejora de los hallazgos de laboratorio, pero no para cumplir con los criterios de remisión.
Fracaso del tratamiento	Empeoramiento de los hallazgos histológicos y de laboratorio bajo estricto cumplimiento de la medicación prescrita
Intolerancia al tratamiento	Incapacidad para adherirse a la terapia de mantenimiento debido a los efectos secundarios relacionados con el fármaco
Recaída	Exacerbación de la actividad de la enfermedad después de la remisión o no adherencia bioquímica

2.6.2. Estudios de laboratorio

El patrón bioquímico comprende elevación de aminotransferasas, bilirrubina, IgG e INR (todos ellos más altos en cuadros agudos) (29), mientras que la fosfatasa alcalina se mantiene en rangos normales o ligeramente elevada, además la elevación de las aminotransferasas no refleja el daño hepático o extensión de la fibrosis (5). El parámetro más frecuentemente encontrado es la elevación de la IgG y rara vez se encuentra acompañado de elevación de IgM e IgA. En cuadros de HAI asintomática hay elevación leve de enzimas hepáticas o niveles normales (4), con este antecedente podemos afirmar que niveles bajos de aminotransferasas, IgG o

UCUENCA

bilirrubinas no son indicativas de afección leve ni tampoco excluyen el diagnóstico (4,29). La hiperferritinemia se presenta comúnmente con otras alteraciones de hierro, afectando su concentración sérica y la saturación de la transferrina. La asociación de hiperferritinemia y elevación de IgG han demostrado una mejor respuesta al tratamiento, todo lo contrario, a la vitamina D que es de utilidad como biomarcador asociado a falla terapéutica, progresión de la cirrosis y una mayor frecuencia de FHA o la necesidad de trasplante hepático (20).

2.6.2.1 Diagnóstico por anticuerpos: Los estudios serológicos son de mucha utilidad para un diagnóstico oportuno de HAI aguda, y a partir de ellos podemos clasificar a la HAI en dos grupos serológicos, la tipo 1 y 2 (HAI-1 y HAI-2) (5,29). La HAI-2 puede presentarse de manera más agresiva en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (4), pero no hay ningún autoanticuerpo absolutamente específico de HAI (5). Sus titulaciones se incrementan a medida que progresa la enfermedad y pueden llegar a desaparecer si hay un tratamiento adecuado. La técnica utilizada para identificar a los autoanticuerpos es inmunofluorescencia indirecta, las titulaciones en adultos no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, ni evolución clínica y respuesta al tratamiento, mientras que en la población pediátrica son útiles para medir la actividad de la enfermedad y hacer un seguimiento del tratamiento (36).

HAI tipo 1: Anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo antimúsculo liso (SMA), anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles (anti-SLA) y antígenos hígado-páncreas (anti-LP) (29), estos dos últimos son altamente específicos para HAI, a diferencia de los demás anticuerpos que se pueden encontrar en otras patologías concomitantes (4,5,22).

HAI tipo2: Anticuerpos contra las microsomas hepato-renales 1 y 3 (anti- LKM 1 y 3), anticuerpos frente a la proteína citosólica hepática tipo 1 (anti- LC1) (29).

Anticuerpos comunes en HAI 1 y 2: Anticuerpo frente al receptor de asialoglucoproteína (anti-ASGP-R), este anticuerpo es considerado como universal por la capacidad de presentarse en los dos tipos de HAI y hasta en un 88% de los

UCUENCA

pacientes, sin embargo, es de acceso limitado y puede estar presente en hepatitis B crónica, hepatitis alcohólica y CBP (29).

De acuerdo a criterios internacionales, los títulos de anticuerpos diagnósticos en adulto son de 1:40 en adelante mientras que en niños es diagnóstico títulos mayores a 1:20 para ANA y SMA y 1:10 para anti-LKM1 (36). Como se mencionó con anterioridad los títulos de anticuerpos no se correlacionan en su totalidad con la evolución de la HAI, por ello no se utilizan de forma rutinaria para el seguimiento, salvo en aquellos pacientes en los que al inicio se observaban titulaciones bajas o levemente positivas.

ANA: Las pruebas de inmunofluorescencia muestran una tinción sobre el núcleo, de acuerdo a los diferentes patrones de tinción podemos clasificar a los ANA en subgrupos, siendo los patrones moteados finos (50%) y homogéneo (1/3) los más frecuentes. Los ANA también están presentes en CBP, LES o se presentan como síndromes superpuestos a la HAI, por lo que deben contemplarse estos diagnósticos. Podemos tener ANA de manera fisiológica sobre todo en edades avanzadas y es por ello que se reporta el resultado cualitativo y la titulación, a mayor sea esta última mayor especificidad tiene la prueba (4).

SMA: Son los más frecuentes (87% de pacientes) (29), al igual que los ANA se pueden observar en personas sanas o procesos hepáticos inflamatorios o infecciosos, pero estos últimos reflejan titulaciones bajas (19), a mayor sea la titulación tienen más peso la sospecha de HAI, sobre todo si a ello se suman titulaciones altas de ANA y elevación de las transaminasas (4).

Anti-SLA/Anti-LP: Son detectados mediante inmunoensayos como ELISA o Western, donde un valor levemente positivo (20%) debe ser considerado para el diagnóstico por su mayor especificidad, sin embargo, si estos se presentan negativos no se debe excluir el diagnóstico de HAI. A pesar de su utilidad diagnóstica no se comprende su papel en la patogenia de la enfermedad ni tampoco se ha hallado relación entre estos anticuerpos y daño hepático. Se ha encontrado que pacientes con titulaciones positivas para SLA/LP pueden tener una enfermedad

UCUENCA

más grave y es menos probable que sin terapia inmunosupresora permanezcan en remisión y el 50% de estos pueden tener ANA y/o SMA positivos.

Anticuerpo LKM: El LKM-1 en ausencia de hepatitis C, es diagnóstico de HAI tipo 2 ya que no se ha encontrado en ninguna otra enfermedad autoinmune (4), están presentes en el 3-6% de todos los pacientes con HAI (5), estaría justificada la titulación de LKM-1 en pacientes con ANA y SMA negativos ya que no se presentan juntos (35). El LKM-2 no se ha encontrado nunca en HAI y está más relacionado con DILI.

Anticuerpos anti-LC1: Están presentes en el 32% de los pacientes con anti LKM-1, en niños con enfermedad hepática grave (35) y son raros en mayores de 40 años. Se han encontrado en pacientes con CHC o CEP y en el 10% de los pacientes con HAI es el único hallazgo serológico (25).

2.6.3 Histología

El diagnóstico de HAI requiere de una biopsia hepática que presente hallazgos histológicos compatibles, además su realización aporta información sobre el grado de fibrosis hepática, ayuda a descartar diagnósticos alternativos o concomitantes y refleja la severidad del proceso inflamatorio. Durante un tratamiento inmunosupresor correcto podemos llegar a tener muestras sin hallazgos patológicos (5,12,14). Entre ellos están comprendidos la hepatitis de interfase, infiltrados linfoplasmocitario (66%), emperipolesis (65% penetración de una célula intacta sobre otra y ambas conservan la viabilidad), rosetas en los hepatocitos (33%) (5,12,36) los cuales no deberían estar presentes en el transcurso temprano de la enfermedad o durante una presentación aguda de novo (29).

La cirrosis está presente en el 28%-33% de adultos diagnosticados con HAI, siendo estos valores mayores en la vejez con un 40% (5). La necrosis centrolobulillar es característica de HAI de inicio agudo y en insuficiencia hepática aguda, esta última requiere también de perivenulitis central, agregados linfoides, enriquecimiento de células plasmáticas y una necrosis hepática masiva tipo 4 o 5 (5,29,37).

UCUENCA

En la práctica clínica la distinción de otras patologías puede ser muy difícil en el campo histológico, sobre todo en enfermedades colestásicas hepáticas como CBP, en este caso un conducto biliar dañado no es un hallazgo común de HAI (37), por lo que puede ayudar a redireccionar el diagnóstico. Otro diagnóstico diferencial sino el más importantes es la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) o la HAI inducida por fármacos y requieren de un ojo experimentado puesto que la necrosis centrolobulillar está presente en estos y en la HAI aguda (35). Se ha logrado establecer un mayor riesgo de mortalidad hepática con esteatosis hepática no alcohólica (NASH) e hígado graso no alcohólico (NAFLD) dado que se han presentado hallazgos histológicos positivos en el 17-30% de los pacientes con HAI.

De manera individual ninguno de los hallazgos histológicos es específicos para HAI, pero si encontramos una hepatitis de interfase con células linfoplasmocíticas o linfocitos portales extendidas dentro del lóbulo, emperipolesis y rosetas es considerado una muestra típica y muy sugestiva de HAI.

Criterios diagnósticos:

De acuerdo a los criterios diagnósticos de HAI en adultos (1999) (38), un diagnóstico "definitivo" de HAI antes del tratamiento requiere una puntuación de >15 puntos, mientras que un diagnóstico "probable" requiere una puntuación de 10 a 15 puntos. Después de observar la respuesta al tratamiento, el diagnóstico es definitivo con una puntuación >17, mientras que un diagnóstico probable requiere una puntuación de 12 a 17 (23,38) **(ANEXO 2)**.

Debido a que las titulaciones de anticuerpos referenciales son diferentes en adultos y niños, para aplicación pediátrica hay una variación en cuanto a sus valores, las demás variables ni tampoco la interpretación de la puntuación general cambian (36):

Autoanticuerpos en niños	Score	Autoanticuerpos en niños	Score

UCUENCA

AAML 1/20	+2	AAN, AAML, anti-LKM1 >1/20	+3
AAML 1/10	+1	AAN, anti-LKM1: 1/10 - 1/20	+2

Criterios de diagnóstico simplificados (2008) (39): Puntuaciones ≥ 7 previa al tratamiento define HAI, mientras que ≥ 6 define un diagnóstico probable (23,39):

Parámetros			Score
Presencia de Autoanticuerpos	Títulos de ANA o SMA	• $\geq 1: 40$	+1
		• $\geq 1: 80$	+2
	Títulos de anticuerpos anti-LKM1	• $\geq 1: 40$	+2
	Anticuerpos anti-antígeno hepático soluble (anti-SLA) positivos		+2
Nivel de inmunoglobulina	• IgG mayor que el LSN		+1
	• Nivel de γ -globulina > 1,1 veces el LSN		+2
Características histológicas	• Compatible con HAI		+1
	• Típico de HAI		+2

Hepatitis viral	• Ausente	+2
	• Presente	0

Una puntuación según los criterios diagnósticos reducidos previa al tratamiento de 15 se considera definitiva para el diagnóstico de HAI (S:95%, E:97%, precisión del 94%). Mientras que, una puntuación previa al tratamiento de 10 denota un diagnóstico probable de HAI (S:100%, E:73%, precisión menor del 67%) (23).

2.7 TRATAMIENTO

Los pacientes con HAI activan deben iniciar un tratamiento y según la AASLD son indicaciones absolutas:

<ul style="list-style-type: none"> • AST > 10 × LSN • AST > 5 × LSN a lo largo de IgG sérica > 2 × LSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis puente o necrosis multiacinar en histología • Síntomas incapacitantes como fatiga y artralgia (8,42).
---	---

2.7.1 Tratamiento de remisión: El objetivo del tratamiento es obtener una resolución bioquímica e histológica completa de la enfermedad. Dos regímenes de tratamiento son igual de eficaces y recomendados por la AASLD y la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG). Primero es la monoterapia con prednisona a partir de 60 mg al día, disminuyendo gradualmente durante 4 semanas a 20 mg al día, que luego se continúa hasta el punto final del tratamiento. Después las dosis se pueden reducir progresivamente en 5 o 2.5 mg por semana para lograr la dosis efectiva más baja de esteroides (41). El otro régimen es de prednisona que inicia con 30 mg diarios reducidos durante 4 semanas a 10 mg diarios y azatioprina 50 mg diarios o 1-2 mg / kg por día, se debe administrar terapia complementaria con vitamina D y suplementos de calcio para prevenir la pérdida ósea (8,35). Durante la década de los 70 se realizaron estudios comparativos entre la monoterapia, la

UCUENCA

terapia combinada y el placebo dando como resultados un beneficio en la mortalidad de las dos terapias farmacológicas frente al placebo, presentándose menos efectos adversos en la terapia combinada, es por ello que la terapia combinada se consigné como el mejor perfil terapéutico y se recomienda universalmente como opción de primera línea. Es importante individualizar el tratamiento ya que la terapia combinada tiene especial utilidad en pacientes con hipertensión no controlada, diabetes mellitus, osteoporosis u obesidad mórbida que es poco probable que toleren dosis más altas características de la monoterapia, también puede verse contraindicada en citopenias graves, malignidad subyacente, embarazo o deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (8). Se ha determinado que pacientes adultos mayores entran en remisión con dosis menores de corticosteroides, las embarazadas suelen tener una remisión espontánea de la enfermedad que nuevamente se manifiesta en el postparto sobre todo en aquellas que no siguieron un tratamiento durante el embarazo y la respuesta de la corticoterapia en pacientes con presentaciones de inicio fulminante es menos favorable por lo que se debe tener expectante al trasplante hepático (9).

La budesónida VO a dosis de 9 mg diarios en combinación con azatioprina presentó menos efectos secundarios y una menor tasa de remisión inducida en comparación con la prednisona, lo que la deja como una opción para aquellos pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios sistémicos de los esteroides. Debido a que la budesónida requiere de un metabolismo de primer paso muy alto está contraindicada en pacientes cirróticos que pueden tener niveles sistémicos impredecibles como consecuencia de la derivación porto sistémica (8).

2.7.2 Terapia de mantenimiento: La azatioprina es de elección para el mantenimiento de la remisión, eficaz en un 90% de los casos y presenta menos efectos secundarios que los corticoides (8). La dosis objetivo suele ser 1 a 2 mg/kg pero la inicial suele ser 50 mg/día para probar la tolerancia al fármaco, a pesar de que es un fármaco tipo D se debe continuar a dosis mínima efectiva durante el embarazo dado que un brote de enfermedad durante la gestación supera cualquier daño potencial del fármaco. La dosis de prednisona o prednisolona se deben

UCUENCA

mantener en 10mg hasta conseguir normalizar las transaminasas y la IgG, posterior a ello se puede reducir la dosis diaria en 2,5 -5mg cada 4 a 12 semanas siempre y cuando se haga un estricto seguimiento de las transaminasas por un posible rebrote del cuadro y para aumentar transitoriamente la dosis. Por lo general los niveles de IgG permanecen normales y pueden ayudar a diferenciar una respuesta inadecuada al tratamiento, dosis insuficiente del fármaco o falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente. En el mejor de los casos se llega a destetar por completo al paciente de corticoides y únicamente se mantiene con inmunomodulador. Como principales efectos adversos puede presentar mielo supresión (requiere de estudios sanguíneos cada dos semanas en los 3 primeros meses), hepatotoxicidad inducida por fármacos y pancreatitis (6,8,9).

El micofenolato de mofetilo (MMF) es el tratamiento inmunomodulador de segunda línea para mantener al paciente en remisión, muestra una tasa de remisión estable del 70%, está indicado en aquellos pacientes que son intolerantes a la azatioprina o para aquellos en el que el tratamiento fracasó. El MMF se tolera muy bien y tiene una dosis objetivo de 2g/d, sin embargo, en mujeres en edad fértil se debe tener precaución por las propiedades teratogénicas del fármaco (8).

En algunos pacientes debido a que no toleran el inmunomodulador pueden mantenerse con corticoides aislados a dosis objetivo inicial de 20 mg que progresivamente se va destetando de 2.5 a 5 mg cada 2 a 4 semanas hasta conseguir dosis mínimas efectivas (generalmente de 5 a 10mg) con el objetivo de evitar las complicaciones asociadas a uso crónico de corticoides (35).

CAPITULO III

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.

3. 2 OBJETIVO ESPECIFICO

- Calcular la frecuencia de HAI en el HEJCA.
- Identificar las características personales de los pacientes con diagnóstico de HAI, de acuerdo, grupo etario, sexo, etnia.
- Determinar las características de la enfermedad según diagnóstico clínico, laboratorio e histológico, además de la asociación con síndromes de superposición.
- Clasificar el tipo de HAI y tratamiento más frecuente dentro de la población.
- Determinar los principales efectos colaterales del tratamiento de HAI.

CAPITULO IV

DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con hepatitis autoinmune utilizando la base de datos del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.

4.2 AREA DE ESTUDIO

Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga ubicado entre Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma, Cuenca – Ecuador.

4.3 UNIVERSO

Historias clínicas de pacientes registrados con el CIE10 (K75.4) de hepatitis autoinmune atendidos en consulta externa, hospitalización y urgencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión: Pacientes que durante el periodo de estudio fueron diagnosticados y registrados con el CIE 10 (K75.4) correspondiente a hepatitis autoinmune.

Criterios de exclusión: se excluyeron las historias clínicas incompletas y pacientes de nacionalidad extranjera.

4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Grupo etario	HAI tipo 2
Sexo	Tratamiento combinado completo
Etnia	Tratamiento de remisión sin inducción
Clínica hiperaguda	Corticoterapia aislado

Clínica aguda	Tratamiento de mantenimiento
Clínica aguda en insuficiencia hepática crónica	Control de la enfermedad
Clínica crónica	Complicaciones asociadas al tratamiento utilizado
Cirrosis al diagnostico	Tratamiento inmunomodulador
Enfermedades asociadas	Trasplante hepático como alternativa terapéutica
Biopsia hepática	Síndrome de superposición
Puntuación de Score diagnostico	Estudios de síndrome de superposición
Estudios complementarios completos	
HAI tipo 1	

4.6 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES (ANEXO 1)

4.7 METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION

- **Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo.
- **Técnica:** Estudio de las historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.
- **Instrumentos:** formulario de recolección de información y el sistema de puntuación según el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIGH) (ANEXO 2 Y 3).

4.8 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

4.8.1 Autorización:

La autorización se solicitó al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga una base de datos de pacientes anonimizados con registro de pacientes con HAI del periodo de estudio, mediante el oficio dirigido al coordinador de investigación de dicho establecimiento para obtener la autorización de acceder y recopilar la información de la base de datos.

4.8.2 Capacitación

De forma constante los autores del presente estudio se encuentran en capacitación con tutores, directores y profesores de metodología, lo cual disminuye el sesgo por equivocaciones en la recolección de datos y análisis de estos.

4.8.3 Supervisión

La supervisión estuvo a cargo del director de tesis.

4.9 TABULACION Y ANALISIS

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS en su versión 23 y Excel, las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba kolmogorov-smirnov con la finalidad de determinar su distribución, si son normales serán trabajadas como medias y desviaciones estándar, mientras que si son no normales serán descritas como medianas y rangos intercuartil, de igual manera, en lo que respecta a las características cualitativas las variables serán graficadas como recuentos y porcentajes, los resultados se expondrán en tablas de contingencia, en relación al cálculo de la frecuencia de la hepatitis autoinmune se realizara una revisión de la totalidad de los pacientes atendidos en el periodo de tiempo de 1/01/2017 al 31/12/2021.

4.10 ASPECTOS ETICOS

Los autores del estudio declaran no tener conflictos de interés dado que ningún conflicto personal se antepondrá a los beneficios sociales y científicos de la

UCUENCA

presente investigación. La base de datos anonimizada, la cual fue entregada por parte de la institución, fue manejada con estricta confidencialidad siendo las únicas personas que accedieron a la información los autores del presente estudio.

Los resultados obtenidos tendrán beneficios tanto para médicos y estudiantes del área de salud, además de los pacientes, familiares de estos y la población general, permitirá conocer la frecuencia de la enfermedad y su forma de presentación mas común en nuestro medio. El estudio no presenta ningún riesgo para la salud del paciente debido a que la información obtenida fue a partir de la base de datos anonimizada.

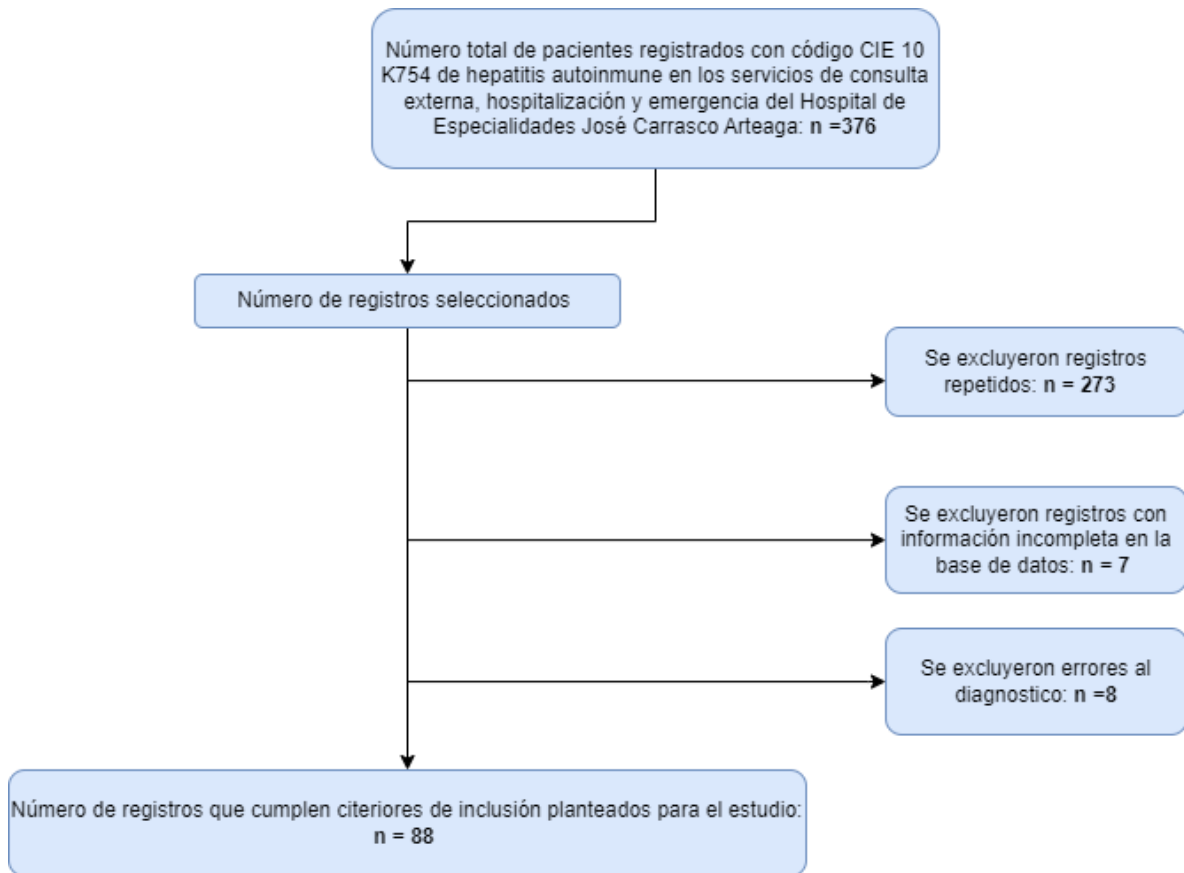
CAPITULO V

RESULTADOS

POBLACION DE ESTUDIO

En el presente estudio se ha determinado como población objetivo a todos los pacientes con diagnóstico establecido y registrados bajo el código de CIE10 (k75.4) correspondiente a hepatitis autoinmune, atendidos a nivel de consulta externa, hospitalización y emergencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, de la ciudad de Cuenca, Ecuador, durante el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021. Se obtuvo un total de 376 registros de pacientes de los cuales 273 se descartaron por ser registros repetidos, por lo que se seleccionaron 103 pacientes de los que 7 se excluyeron por presentar una historia clínica incompleta, con un total de 96 se desecharon 8 por errores en el registro de los diagnósticos, obteniendo una muestra final total de 88 pacientes que cumplen el criterio de inclusión planteado.

Figura 1. Flujograma de participantes



Objetivo 1. Calcular la frecuencia de HAI en el HEJCA.

Tabla 1. Frecuencia de hepatitis autoinmune en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

	n	%
Diagnóstico Pretratamiento		
No	5	5,7
HAI Probable	57	64,8
HAI Definida	26	29,5
Diagnóstico Postratamiento		
No	5	5,7
HAI Probable	40	45,5
HAI Definida	32	36,4
No recibe	11	12,5
Total	88	100,0

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

En el estudio fueron incluidos un total de 88 pacientes que fueron atendidos en consulta externa, hospitalización y urgencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021 bajo el diagnóstico según CIE-10 de hepatitis autoinmune (HAI). De estos, un 64,8% (n=57) tuvieron el diagnóstico de HAI probable antes del tratamiento, mientras que el 29,5% (n=26) fueron diagnosticados con HAI definida. Posterior al tratamiento, el porcentaje de pacientes con HAI probable disminuyó a 45,5% (n=40), mientras que el de HAI definida aumentó a 36,4% (n=32).

Objetivo 2. Identificar las características personales de los pacientes con diagnóstico de HAI, de acuerdo, grupo etario, sexo, etnia.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con hepatitis autoinmune incluidos en el estudio.

	n	%
Sexo		
Masculino	13	14,8
Femenino	75	85,2
Grupos Etarios		
Menor a 10 años	1	1,1
10 - 19 años	3	3,4
20 - 39 años	22	25,0
40 - 64 años	51	58,0
Mayor o igual a 65 años	11	12,5
Etnia		
Mestizo	88	100

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

La muestra del presente estudio estuvo conformada principalmente por individuos del sexo femenino (85,2%; n=75) y por pacientes entre 40 a 64 años de edad (58%; n=51). El total de participantes eran de raza mestiza.

Objetivo 3. Determinar las características de la enfermedad según diagnóstico clínico, laboratorio e histológico, además de la asociación con síndromes de superposición.

Tabla 3. Síntomas de presentación en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Síntomas de presentación		
Dolor abdominal	69	78,4
Ictericia	48	54,5
Malestar generalizado	41	46,6
Síntomas urinarios	29	33,0
Artralgias	28	31,8
Prurito	23	26,1
Dermatológicos	22	25,0
Náuseas/Vómito	21	23,9
Anorexia	18	20,5
Cefalea	17	19,3
Astenia	14	15,9
Coluria	14	15,9
Fatiga	13	14,8
Coagulopatía	9	10,2
Acolia	6	6,8
Ascitis	5	5,7
Alteración del Estado de Conciencia	3	3,4
Amenorrea	3	3,4

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

En la tabla 3, se presenta los síntomas de presentación de la muestra, donde se observa que, en orden decreciente, el dolor abdominal (78,4%; n=69), la ictericia (54,5%; n=48) y el malestar general (46,6%; n=41) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes.

Tabla 4. Características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Presentación clínica		
Hiperaguda o fulminante	3	3,4
Aguda	27	30,7
Aguda en insuficiencia hepática crónica	8	9,1
Crónica	50	56,8
Cirrosis al diagnóstico		
Si	45	51,1
No	43	48,9
Enfermedades asociadas		
Hipotiroidismo	35	39,8
Artritis reumatoide	13	14,8
Lupus Eritematoso Sistémico	10	11,4
Osteoporosis	4	4,5
Síndrome Sjögren	4	4,5
Síndrome Antifosfolípido	3	3,4
Vasculitis	2	2,3
Ninguna	36	40,9

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

Del total de pacientes, un 56,8% (n=50) tuvo una presentación clínica crónica de la HAI, mientras que el 30,7% (n=27) tuvo una presentación aguda. Al momento del diagnóstico de HAI, el 51,1% (n=45) de los pacientes presentaban cirrosis hepáticas. Además, se encontró que el hipotiroidismo (39,8%; n=35), la artritis reumatoide (14,8%; n=13) y el lupus eritematoso sistémico (11,4%; n=10) fueron las enfermedades más frecuentemente asociadas al diagnóstico de HAI.

Tabla 5. Diagnóstico por laboratorio e histológico de pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Diagnóstico por anticuerpos		
Anti-nucleares	73	83,0
Anti-músculo liso	18	20,5
Anti-microsomas hepato-renales	4	4,5
Anti-antígenos hepáticos solubles	2	2,3
Anti-mitocondrias	10	11,4
Negativos	6	6,8
Diagnóstico por biopsia		
Hepatitis de Interfaz	32	36,4
Células plasmáticas	11	12,5
Rosetas	3	3,4
Cambios biliares	1	1,1
Otras características	14	15,9
No se realiza	30	34,1

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

Los anticuerpos más frecuentemente detectados en los pacientes con HAI fueron los anticuerpos anti-nucleares, en el 83% (n=73) de los individuos, y los anticuerpos anti-musculo liso en el 20,5% (n=18) de estos. Con respecto a los resultados en biopsia, los hallazgos más frecuentes fueron la hepatitis de interfaz con el 36,4% (n=32) de representación y la presencia de células plasmáticas en el 12,5% (n=11) de las muestras.

Tabla 6. Estudios complementarios y síndrome de superposición en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Estudios complementarios completos		
Si	60	68,2
No	28	31,8
Estudios de síndrome de superposición en no respondedores (n=38)		
Si	29	76,3
No	8	21,1
No amerita	1	2,6
Síndrome de superposición		
Colangitis Esclerosante Primaria	7	8,0
Colangitis Biliar Primaria	16	18,2
No	65	73,9

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

A un 68,2% (n=60) de la muestra, se les realizó los estudios complementarios completos, lo cual incluye la determinación de anticuerpos y la toma de muestra por biopsia. Además, en el grupo de pacientes donde no se logró el control de las enzimas hepáticas posterior al tratamiento (n=38), se observó que solo al 76,3% (n=29) de estos se les realizó estudios de descarte o confirmación del síndrome de superposición, mientras que, en el 21,1 % (n=8) no se investigó adecuadamente. Así, en 23 de los individuos de la muestra total fue posible el diagnóstico de síndrome de superposición, siendo la colangitis biliar primaria la más frecuentemente diagnosticada con el 18,2% (n=16) de representación.

Objetivo 4. Clasificar el tipo de HAI y tratamiento más frecuente dentro de la población.

Tabla 7. Tipo de hepatitis autoinmune en la muestra.

	n	%
Tipo de Hepatitis Autoinmune		
HAI-1	78	88,6
HAI-2	4	4,5
Anticuerpos negativos	6	6,8

HAI: hepatitis autoinmune.

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

El 88,6% (n=78) de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con HAI-1, mientras que solo 4,5% (n=4) fueron diagnosticados con HAI-2.

Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Tratamiento inicial		
Combinado completo	50	56,8
De remisión sin inducción	10	11,4
Con corticoterapia aislado	15	17,0
Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI	13	14,8
Tratamiento de mantenimiento		
Inmunomodulador	44	50,0
Corticoide ≤ 10 mg + Inmunomodulador	19	21,6
Corticoides en dosis de inducción	25	28,4
Tratamiento inmunomodulador		
Azatioprina	56	63,6
Micofenolato	8	9,1
Tacrolimus	2	2,3
Hidroxicloroquina	3	3,4
Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI	22	25,0

HAI: hepatitis autoinmune.

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

Durante el tratamiento inicial, el 56,8% (n=50) de los pacientes recibió terapia combinada completa, mientras que, durante el tratamiento de mantenimiento, el 50% (n=44) de los individuos solo recibió fármacos inmunomoduladores. De estos, la azatioprina fue el medicamento mayormente utilizado en los pacientes con HAI, con un 63,6% (n=56) de representación, el 25% (n=22) de los pacientes no recibieron nunca un inmunomodulador y reciben un tratamiento adicional no aprobado para HAI constando entre estos coenzima Q10, silimarina y otros.

Tabla 9. Control de la enfermedad y trasplante hepático en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Control de la enfermedad (enzimas hepáticas)		
Si	49	56,3
No	38	43,7
Trasplante hepático como alternativa terapéutica		
En lista de espera	11	12,5
Trasplantado	8	9,1
Pacientes con MELD < 17 o contraindicado	69	78,4

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.

Fuente: Base de datos.

En relación al control de la enfermedad, se observó que en el 56,3% (n=49) de los pacientes se logró normalizar los niveles de enzimas hepáticas posterior al tratamiento de mantenimiento. Además, se encontró que el 9,1% (n=8) de los individuos habían recibido el trasplante de hígado, mientras que el 12,5% (n=11) se encontraban en la lista de espera.

Objetivo 5. Determinar los principales efectos colaterales del tratamiento de HAI.

Tabla 10. Efectos adversos del tratamiento de la hepatitis autoinmune.

	n	%
Osteoporosis/Osteopenia		
No	63	71,6
Si	25	28,4
Dislipidemias		
No	80	90,9
Si	8	9,1
Sobrepeso/Obesidad		
No	80	90,9
Si	8	9,1
Síndrome de Cushing		
No	82	93,2
Si	6	6,8
Trastornos hematológicos		
No	78	88,6
Si	10	11,4
Infecciones oportunistas		
No	65	73,9
Si	23	26,1
Sin complicaciones		
No	53	60,2
Si	35	39,8

Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.
Fuente: Base de datos.

Entre los efectos adversos o complicaciones más frecuentemente asociadas al tratamiento de la HAI de los pacientes incluidos en el estudio, se encuentra la osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas, con un 28,4 (n=25) y un 26,1% (n=23) de representación, respectivamente. Mientras que el 60,2% (n=53) de la muestra no presentó ningún efecto adverso al tratamiento.

DISCUSION

La hepatitis autoinmune (HAI) se trata de una enfermedad hepática de características necroinflamatoria mediada por mecanismos inmunológicos, cuyas manifestaciones pueden ser inespecíficas y su forma de presentación variable, teniendo la particularidad de evolucionar al desarrollo cirrosis (42). Debido a la gran variedad clínica de presentación y al carecer de hallazgos patognomónicos en las pruebas de laboratorio e imagen, hace que este tipo de patologías se lo considere poco frecuentes y sea comúnmente infradiagnosticada, sin embargo, se ha visto que, gracias a las nuevas formas de abordaje de la misma, su frecuencia ha ido en aumento a nivel mundial (43). Actualmente, es poca la información disponible sobre las características clínicas de la HAI en Cuenca, lo que limita su orientación epidemiológica y su abordaje, por lo que este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.

La muestra de este estudio estuvo conformada principalmente por individuos del sexo femenino, por mestizos y por los pacientes de 40-64 años de edad, lo cual coincide con lo reportado por la literatura, donde se evidencia que las mujeres suelen ser el género más frecuentemente afectado por enfermedades autoinmunes, y las cuales pueden presentarse en cualquier rango de edad (44). De manera similar, Joshita y cols. (45) en su estudio multicéntrico que incluyó a 86 pacientes, se halló que la muestra estaba conformada principalmente (87%) por individuos del sexo femenino y por aquellos entre 40-69 años. Así mismo, en el reporte de Shen y cols. (46), que incluyó a 80 pacientes evaluados prospectivamente, también se observó que la mayoría de los pacientes eran femeninas (84%), con medias de edad que iban de 52 a 54 años. En el estudio retrospectivo de Fallatah y cols. (47), el cual incluyó a 33 participantes, se encontró que la muestra también estaba conformada predominantemente por pacientes del sexo femenino, y por individuos menores a 35 años. En el estudio de Zheng y cols. (48), se realizó un análisis retrospectivo de

UCUENCA

12 pacientes con HAI aguda, donde predominaron los individuos del sexo femenino, y en donde los participantes se encontraban en un rango de edad de 36-68 años de edad. Otro estudio, conducido por Aljumah y cols. (49), de naturaleza retrospectiva, que incluyó a 70 pacientes, se encontró que las mujeres predominaron sobre los hombres en una relación de 1,4:1 y que la edad promedio era de 34 años, por lo que la mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes. En un estudio multicéntrico previo de este mismo grupo de investigación, cuya muestra estuvo conformada por 212 pacientes, también se registró un predominio del sexo femenino, donde la edad promedio fue de 36 años y el 24% de los sujetos se encontraba en el grupo etario de ≥ 50 años (50). De esta forma, queda en evidencia que las mujeres suelen ser más afectadas por HAI, mientras que, a lo que respecta a la edad de presentación, esta enfermedad tiene un comportamiento más variado, pudiéndose presentar en niños, jóvenes, adultos y en personas de la tercera edad.

Además, en esta investigación se halló una frecuencia del 29,5% de HAI definida antes del tratamiento, mientras que posterior al tratamiento, la frecuencia ascendió a 36,4% debido a que la buena respuesta al tratamiento es un criterio diagnóstico con gran peso para corroborar el diagnóstico de HAI (38). En concordancia con estos resultados, en el trabajo de Shen y cols. (46), se informó que cerca del 34% de los pacientes fueron diagnosticados con HAI definitiva después del tratamiento. Por su parte, Omagari y cols. (51) informaron que en su estudio que incluyó a 89 pacientes, se encontró una frecuencia de 46% de casos probables de HAI, y un 45% de casos definitivos, posterior a la administración del tratamiento. En el estudio prospectivo de Fernández y cols. (52), que incluyó a 106 pacientes, se encontró una prevalencia del 56,6% de HAI. Por su parte, van Gerven y cols. (53) llevaron a cabo un estudio clínico-epidemiológico en 618 individuos, donde se encontró que un total de 596 (97%) de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de HAI; entre estos 442 (72%) pacientes podrían clasificarse como HAI definitiva y 154 (25%) como HAI probable, cifras que fueron considerablemente mayor a las observada en nuestra muestra. En contraposición, cifras más bajas fueron reportadas por Zheng y cols. (48), quienes informaron que, en su muestra, el 6,5% tenía HAI definida y otro 6,5% tenía HAI probable. Así, se hace evidente que existe una importante

UCUENCA

variedad en la incidencia de HAI a través del mundo, la cual, no solo puede ser explicada por el diseño metodológico de los estudios o su tamaño muestral, sino que, también se ha propuesto que la HAI tiene un fuerte componente genético que influye en su aparición, forma de presentación y severidad a través de las razas y el mundo (54). Es importante recalcar que con la aplicación del sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI fue exitoso en la gran mayoría de nuestros pacientes, sin embargo, se evidencia un 5,7 % de pacientes que no cumplía los puntajes necesarios para catalogarlos como HAI probable o definitiva debido a que presentaban infecciones virales, anticuerpos negativos o una biopsia no compatible con HAI por lo que se les asignó erróneamente un registro con el código CIE-10 correspondiente a dicha enfermedad, no obstante, este resultado es compatible con los resultados encontrados en el estudio de Omagari y cols en donde, en su estudio con 89 pacientes, el 4 % no cumplían con los criterios para HAI (51).

Entre los síntomas de presentación más predominantes en la muestra, se encontró el dolor abdominal, la ictericia y el malestar generalizado, siendo la HAI crónica la forma de presentación más frecuente (56,8%), mientras que la forma aguda solo se presentó en el 30,7% de los casos. Zheng y cols. (48), reportaron que los síntomas más frecuentes en su muestra fueron la fatiga, la ictericia y la anorexia, aunque también informaron sobre otros síntomas como diarrea, vómitos, picazón y dificultad para respirar. Asimismo, Shen y cols. (46), reportaron que, en su estudio, la ictericia, la fatiga y la anorexia fueron los síntomas más habituales, mientras que la forma de presentación crónica (60%) predominó sobre la forma aguda de HAI (40%). Fallatah y cols. (47), observaron que la ictericia y la HAI crónica fueron el síntoma y forma de presentación más frecuente en su estudio, teniendo un 36% de los casos una forma de presentación aguda. En el estudio de Aljumah y cols. (49), los síntomas más predominantes fueron ictericia, seguido de fatiga, prurito y dolor abdominal, mientras que la presentación aguda de HAI se observó en un tercio de los sujetos. En el otro estudio de Aljumah, se reportó que la ictericia, fatiga, ascitis y dolor abdominal fueron los síntomas dominantes, donde la presentación de HAI crónica fue la más frecuente con 37,7% de los casos, seguido de la presentación aguda con el 30,7% de representación (50). Por su parte, Fernández y cols. (52),

UCUENCA

encontraron que, en su muestra, el 35% de los pacientes tuvieron una presentación insidiosa de la HAI, mientras que el 11,7% tuvo una presentación aguda. Nuestros hallazgos, van en la línea de lo reportado tanto por otros autores como en la literatura, donde se establece que la forma de presentación habitual de la HAI suele ser crónica o insidiosa, teniendo solo aproximadamente un tercio de los casos, una presentación aguda. Asimismo, es de esperarse que los síntomas más frecuentes estuvieran relacionados con el daño estructural y funcional del hígado (55).

Al momento del diagnóstico de HAI, alrededor de la mitad de los pacientes tenían cirrosis; mientras que, entre las principales enfermedades más asociadas al diagnóstico, fueron el hipotiroidismo, la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Fallatah y cols. (46) informaron que, en su muestra, el 45% tenía cirrosis descompensada, mientras que, entre las patologías asociadas, los autores reportaron que el 9% presentó LES, el 6% tenía AR y el 3% presentó la enfermedad de Hashimoto. Por su parte, van Gerven y cols. (53), observaron enfermedades autoinmunes concomitantes en el 26% de sus pacientes, 9% de los cuales presentaban enfermedad tiroidea, 5% enfermedad inflamatoria intestinal, 4% con artritis y 2% con diabetes tipo I. Así mismo, Aljumah y cols. (49), encontró que en el 10% y 7,1% de los pacientes, el diagnóstico de HAI se asoció con diabetes mellitus y con enfermedades tiroideas, respectivamente, informando que el 39% de los pacientes presentó fibrosis avanzada. Asimismo, también se reportó un 28,8% de pacientes con cirrosis, un 15% de casos con diabetes mellitus y un 10,8% de sujetos con enfermedades tiroideas en el estudio multicéntrico de Aljumah (50). La tasa de incidencia de cirrosis en el estudio de Fernández y cols. (52) fue de 38,3%, en el estudio de van Gerven y cols. (53) fue de 12%. Los hallazgos reportados previamente, son esperables, ya a la medida que se desarrolla inflamación y necrosis del tejido hepático, este se va fibrosando, dando lugar a la cirrosis; además, ha sido ampliamente documentado que las enfermedades autoinmunes suelen presentarse comorbidamente con otras patologías autoinmunes, siendo la HAI principalmente asociada con hipotiroidismo, pero también con DM1, AR, LES, entre otras (56).

UCUENCA

En cuanto a los estudios paraclínicos o complementarios para la confirmación de diagnóstico, en esta investigación se encontró que, en más de dos tercios de los sujetos se realizó tanto los exámenes inmunológicos como la toma de muestra por biopsia, donde gran parte de estos resultaron positivos para los anticuerpos antinucleares, mientras que, en al menos un tercio de la muestra, se reportó hepatitis de interfaz como hallazgo en la biopsia. Aljumah y cols. (49), observaron que el 69% de su muestra fue positiva para ASMA y el 61% para ANA, y que el 95% de los pacientes presentaron hepatitis de interfaz como hallazgo histológico, lo cual coincide con lo arrojado en nuestro estudio. En esta misma línea de resultados, en el estudio multicéntrico se registró que el anticuerpo ANA fue positivo en 132 pacientes (62,4%) y ASMA fue positivo en 133 pacientes (63%). Además de que el hallazgo microscópico más común fue la infiltración de células plasmáticas portal y lobular (85 %), seguido de hepatitis de interfase (82%) (50). Así mismo, Shen y cols. (46), reportaron que entre el 55% y el 87% de su muestra fueron positivos para ANA. Por su parte, en el estudio de Fernández y cols. (52), se encontró que los anticuerpos ANA (71,7%) y los ASMA (65%), así como la infiltración celular mononuclear (80%) y la hepatitis de interfase (60%) fueron los hallazgos de laboratorio e histológicos más frecuentes en su muestra. Por su parte, Joshita y cols. (45) informaron que el 73% de su muestra tuvo ANA positivos, y que el hallazgo histológico más común fue emperipolesis. Zheng y cols. (48), reportaron que el 58,3% de su muestra presentaron ANA positivos, mientras que entre los hallazgos histológicos más frecuente se encontró a necrosis/inflamación lobulillar (91,7%) e infiltración de células plasmáticas en áreas lobulillares o portales (100%), mientras que solo en el 25% se evidenció hepatitis de interfaz y en el 16% se observó roseta hepática. Fallatah y cols. (47), informaron que el 25,8% y el 22,6% de los pacientes presentaban ANA y SMA positivos, respectivamente, y que el 36,4% tuvieron hallazgos histológicos característicos de HAI. Por otra parte, en la gran mayoría de los pacientes de este estudio, se realizó el diagnóstico de HAI tipo 1 (HAI-1), lo cual coincide con lo reportado por Fernández y cols. (52). Esto se debe a que la HAI-1 incluye a los pacientes con anticuerpos ANA y SMA positivos, los cuales son los principales anticuerpos detectados en la HAI.

UCUENCA

Posterior al tratamiento de mantenimiento en los sujetos de este estudio, se logró un control de las enzimas hepáticas en al menos 56% de los pacientes. En aproximadamente el 75% (n=29) de los individuos en los que no hubo control de las enzimas hepáticas, se les realizó estudios para el descarte de síndromes de superposición que explicaran la falta de remisión, resultando que en casi el 20% (n=5) de estos, se hizo el diagnóstico de colangitis biliar primaria, mientras que en el 8% (n= 3) se hizo diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, por lo que resulta importante que a todo paciente no respondedor al tratamiento inmunomodulador se investigue un síndrome de superposición ya que estos tiene un peor pronóstico. En línea con estos hallazgos, Fernández y cols. (52) informaron que, en su muestra, la tasa de remisión de la enfermedad fue del 55% y que el 15% de los pacientes presentaron el síndrome de superposición. Por su parte, van Gerven y cols. (53), encontraron una frecuencia de 14,7% del síndrome de superposición, siendo más prevalente el diagnóstico de colangitis biliar primaria (9%) sobre el de colangitis esclerosante primaria (6%). En contraste con estos hallazgos, en un estudio a gran escala donde se incluyeron paciente con HAI (58,1%), pacientes con colangitis biliar primaria (39,5%) y pacientes con ambos diagnósticos, se encontró que el síndrome de superposición solo se presentó en el 2,4% de los casos (57).

Con respecto al abordaje terapéutico de los sujetos con HAI de nuestra muestra, se encontró que la mayoría recibió tratamiento combinado completo como abordaje inicial, mientras que, en el manejo de mantenimiento, predominó el uso del inmunomodulador como monoterapia, siendo la azatioprina el fármaco mayormente indicado. Entre los efectos adverso al tratamiento, fueron reportados la osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas como las más frecuentes, en un 28,4% y 26,1% respectivamente, siendo los pacientes con corticoterapia aislado de manera crónica a dosis altas los más afectados y los que en su mayoría presentan complicaciones. De manera similar, Fallatah y cols. (47), informaron que la mayoría de sus pacientes recibieron terapia combinada completa al inicio, mientras que, durante el tratamiento de mantenimiento, el abordaje fue más variado,

UCUENCA

siendo indicada principalmente la azatioprina como inmunomodulador. Los autores reportaron que los efectos adversos más comunes fueron la miopatía proximal, las infecciones secundarias y la pancitopenia. Por su parte, el total de pacientes del estudio de Aljumah y cols. (49), recibieron esteroides como monoterapia inicial, para luego ser gradualmente introducida la azatioprina como fármaco inmunomodulador, logrando la remisión en el 74% de los pacientes. En contraparte, en el otro estudio de Aljumah y cols. (50), todos los pacientes fueron tratados inicialmente con una combinación de prednisona y azatioprina, siendo una pequeña proporción de pacientes cambiada a micofenolato (4,2%) y tacrolimus (2%) debido a la intolerancia a la azatioprina o a la falta de respuesta a los esteroides y la azatioprina. En el estudio de Fernández y cols. (52) se empleó la prednisona como monoterapia en 22 pacientes (36,6%) y la combinación de prednisona y azatioprina en 28 (46,6 %) de los individuos. Por su parte, Dalekos y cols. (58), llevaron a cabo un estudio longitudinal en 259 pacientes con HAI, donde se encontró una tasa de control de la enfermedad que vario entre el 83% al 89%, donde la mayoría de los pacientes (72-78%) recibieron terapia combinada (prednisona + micofenolato), siendo registrada las infecciones oportunistas, las miopatías y la osteoporosis, como los efectos adversos más frecuentes. En el estudio de van Gerven y cols. (53), se documentó que el 97,8% cumplió tratamiento de mantenimiento. Un total de 627 pacientes (49%) usaron terapia combinada de prednisona y azatioprina, mientras que 437 (34%) usaron monoterapia (prednisona o azatioprina). En contraposición, en el estudio de Joshita y cols. (45) se encontró que los pacientes solo recibieron la dosis recomendada de prednisona, la cual fue retirada progresivamente después de la remisión.

En cuanto al trasplante hepático como alternativa terapéutica, se encontró el 9% de los pacientes ya habían recibido el trasplante, mientras que el 12% se encontraba en la lista de espera. En los estudios de Aljumah y cols. se reportó que el 2% (50) y el 9% (50) de los pacientes fueron trasplantados. Mientras que, en el reporte de van Gerven y cols. (53), se informó que el 3% de los pacientes se sometieron a un trasplante de hígado después de una mediana de 5 años del diagnóstico. Además, el 2% fueron cribados para trasplante hepático y siguen aún en lista de espera.

UCUENCA

Debido a algunas limitaciones metodológicas, los resultados del presente estudio deben ser interpretados con cautela. Así, el relativo pequeño número de pacientes incluidos, los cuales fueron tomados de un solo centro asistencial, limita la generalización y caracterización clínico-epidemiológica de la HAI en el Ecuador. Además, la naturaleza retrospectiva del estudio, no permite establecer relaciones de causalidad entre las variables, así como tampoco permite establecer datos precisos. Sin embargo, con la realización de esta investigación fue posible dar luz a varios aspectos relevantes de una patología poco común como la HAI, la cual tiene un limitado estudio a nivel mundial. Así, este informe adquiere relevancia clínica, ya que, a través de sus resultados, fue posible llenar el vacío de información en Cuenca, sobre la frecuencia, forma clínica y síntomas más comunes de presentación de la HAI, que al tratarse de una enfermedad frecuentemente infradiagnosticada, estos datos resultan valiosos para realizar un diagnóstico oportuno y para la instauración de tratamiento lo antes posible, al igual que este estudio permitiría dar una orientación epidemiológica sobre esta enfermedad en la entidad.

CONCLUSIONES

- Un total de 88 individuos fueron diagnosticados con HAI según CIE-10 en el HEJCA durante el periodo 2017-2021, de los cuales, solo el 36,4% fueron categorizados con HAI definitiva según los criterios diagnósticos de HAI en adultos, posterior al tratamiento, además, de un 5.7% que tras la aplicación de criterios no tienen diagnóstico de HAI.
- La muestra estaba conformada principalmente por individuos del sexo femenino, por el grupo etario de 40-64 años y por mestizos.
- La HAI crónica fue la forma de presentación más frecuente, siendo asociada principalmente a hipotiroidismo. El dolor abdominal, la ictericia y el malestar general fueron los síntomas predominantes. La mitad de los pacientes presentaron cirrosis al momento del diagnóstico. El 26,2% del total de la muestra presentó un síndrome de superposición, siendo la CBP su forma más representativa. Por otra parte, el 21,1% de pacientes no respondedores al tratamiento no se les investiga adecuadamente dicho síndrome.
- Los anticuerpos anti-nucleares y anti-musculo liso fueron los más prevalentes en la muestra, al igual que la hepatitis de interfaz fue el hallazgo histológico predominante.
- La HAI-1 fue la más frecuente entre los pacientes. El tratamiento inicial fue combinado en un poco más de la mitad de la muestra, mientras que, los fármacos inmunomoduladores como la azatioprina, fueron el tratamiento de mantenimiento en el 50% de los individuos.
- La osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas fueron los efectos adversos más frecuentemente vinculados con el tratamiento de HAI.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda a los médicos generales y especialistas, sospechar el diagnóstico diferencial de HAI en pacientes con clínica sugerente de enfermedad hepática, cuando ya se ha descartado las causas más comunes, especialmente en las pacientes femeninas que presentan otras patologías autoinmunes como enfermedades tiroideas, DM1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, entre otros.
- En aquellos pacientes con HAI donde la enfermedad no remite posterior al tratamiento, se sugiere la realización de estudios complementarios que permitan confirmar o descartar las patologías del síndrome de superposición.
- Se requiere la vigilancia y control periódico de aquellos pacientes que reciben tratamiento aprobado para la HAI, de manera que se puede identificar y manejar oportunamente los efectos adversos asociados a los medicamentos inmunomoduladores.
- Tomar en cuenta y reconsiderar el uso de corticoterapia en monoterapia por largos periodos por el alto porcentaje de osteoporosis en nuestros resultados
- Se sugiere la ejecución de estudios prospectivos multicéntricos con largos periodos de seguimiento, que permitan una mejor caracterización clínica y diagnóstica de la HAI.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wolf D. Autoimmune Hepatitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/172356-overview#a1>
2. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 9];34(10):1676–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146297/>
3. Sucher E, Sucher R. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/9437043/>
4. Arun S. Zakim and Borer's Hepatology a text book of liver disease. 7th ed. Elsevier, editor. Vol. 1. BARCELONA: Elsevier; 2018. 220–240 p.
5. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000700008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992004000700008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. 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 [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 9];72(2):671–722. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863477/>

7. Norris T. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 10th ed. Lalchandani R, editor. Vol. 1. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
8. Lowe D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. World J Hepatol [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2022 Jun 9];10(12):911. Available from: /pmc/articles/PMC6323516/
9. Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. J Hepatol [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];70(4):773–84. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827818325388/fulltext>
10. Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Química clínica Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. 2008;14:11–2.
11. Baiges A, Garcia J. Enfermedades hepáticas raras ¿Qué significa? ¿Cómo afrontarlas por médicos y pacientes? | ASSCAT [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://asscat-hepatitis.org/enfermedades-hepaticas-raras-que-significa-como-afrontarlas-por-medicos-y-pacientes/>
12. Pass W. Incidence of Autoimmune Hepatitis May Be Rising [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/945131>
13. Riveiro M. Hepatitis Autoimmune, ¿una enfermedad infradiagnosticada? | ASSCAT [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://asscat-hepatitis.org/hepatitis-autoimmune-una-enfermedad-infradiagnosticada/>
14. Terrabuio D, Porta G, Cançado E. Particularities of Autoimmune Hepatitis in Latin America. Clin Liver Dis (Hoboken) [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 9];16(3):101. Available from: /pmc/articles/PMC7508781/
15. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. J Hepatol [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 9];62(1 Suppl):S100–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920079/>

16. Dávalos M, Román R, Bustios C, Zumaeta E, Yabar A. Hepatitis autoinmune: formas clínicas y factores relacionados con la respuesta al tratamiento. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 22];24(4):305–13. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292004000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Prieto Ortiz JE, Preciado J, Pacheco SH. Hepatitis autoinmune . 2012 [cited 2022 Oct 22]; Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v27n4/v27n4a07.pdf>
18. Mourao A, Silva A. Tratado de gastroenterologia. 2nd ed. Marinho J, editor. Vol. 1. Sao Paulo: Athenea; 2016.
19. Estrada C. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE. 2019;1.
20. Feldman M, Lawrance S. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease ... - Google Libros [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=gIrtDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=.+M.+Feldman.+Gastrointestinal+and+liver+Disease.+11th+ed.+Philadelphia:+Elsevier%3B+2021.&ots=JMIgKhUJI_&sig=H-pTXIfyl6zmuuqEsnFOIKdlo8o#v=onepage&q&f=false
21. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Tohma S, Yatsushashi H, Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Human Genomics* 2021 15:1 [Internet]. 2021 Jan 28 [cited 2022 Jun 9];15(1):1–8. Available from: <https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-020-00301-4>
22. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Reports*. 2020 Dec 1;2(6).

23. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 Apr 12 [cited 2022 Jun 9];4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644994/>
24. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. *Liver International* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jun 9];39(6):1002–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14062>
25. Brasileira De Hepatologia Parte S. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia Parte I Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. 2015;
26. Lisboa P, Claudia B, Couto A. MANUAL DE CONDUTAS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS E AUTOIMUNES DO FÍGADO. 2019;
27. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];80(2):150–9. Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org//es-diagnostico-tratamiento-sindromes-sobreposicion-hepatitis-articulo-S0375090615000373>
28. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jun 9];67(1):145–72. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827817301861/fulltext>
29. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Reports*. 2020 Dec 1;2(6):100149.
30. Komory A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Dec 10;1:58–69.
31. Anand L, Choudhury A, Bihari C, Sharma BC, Kumar M, Maiwall R, et al. Flare of Autoimmune Hepatitis Causing Acute on Chronic Liver Failure: Diagnosis

- and Response to Corticosteroid Therapy. *Hepatology*. 2019 Aug 1;70(2):587–96.
32. Fragua E, Mata M. Trasplante hepático: indicaciones y resultados. Sección de Hepatología Unidad de Trasplante Hepático. 2008 May;7:113–7.
33. Hepp K. J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. General considerations, indications and contraindications for liver transplantation in Chile: A multicenter consensus development document. *Rev Med Chil* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jun 9];136(6):793–804. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000600017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
34. Serrano MT, Lorente S, García-Gil A. Indicaciones del trasplante hepático. 2009; https://www.aegastro.es/documents/pdf/68_Indicaciones_del_trasplante_hepatico.pdf
35. 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* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 9];72(2):671–722. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31065>
36. Brasileira De Hepatologia Parte S. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia Parte I Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. 2015;
37. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];62(1):S100–11. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827815001658/fulltext>
38. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for

- diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 9];31(5):929–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580593/>
39. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Jun 9];48(1):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537184/>
 40. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jun 9];51(6):2193–213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513004/>
 41. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611–29.
 42. Sonthalia N, Rathi PM, Jain SS, Surude RG, Mohite AR, Pawar S v., et al. Natural History and Treatment Outcomes of Severe Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 22];51(6):548–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272079/>
 43. Onji M. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Oct 22];41(6):497–497. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554505/>
 44. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Oct 22];57(3):610–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187100/>
 45. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Oct 22];53(9):1079–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476251/>

46. Shen Y, Lu C, Men R, Liu J, Ye T, Yang L. Clinical and Pathological Characteristics of Autoimmune Hepatitis with Acute Presentation. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 22];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744332/>
47. Fallatah HI, Akbar HO, Qari YA. Autoimmune hepatitis: Single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 Oct 22];16(2):95–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339178/>
48. Zheng L, Liu Y, Shang Y, Han Z, Han Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute severe autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 22];21(1):1–7. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01653-4>
49. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: Clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 22];18(3):439–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040094/>
50. Aljumah AA, al Ghamdi H, al Alwan A, Alkhormi A, Kuriry H, Al-Ashgar H, et al. Clinical Presentation, Treatment Outcome and Predictors of Severity in Autoimmune Hepatitis: A Retrospective, Multicenter Experience. *J Gastroenterol Hepatol Res* [Internet]. 2016 Aug 21 [cited 2022 Oct 22];5(4):2147–51. Available from: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/1818>
51. Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2022 Oct 22];34(2):221–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213122/>
52. Fernández MIC, Hernández D la R, Cabrera Eugenio DE, Palanca W, Guridi ZD, González Fabián L. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver

- Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 22];85:8. Available from: </pmc/articles/PMC5681282/>
53. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Oct 22];49(10):1245–54. Available from: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/epidemiology-and-clinical-characteristics-of-autoimmune-hepatitis>
54. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Oct 22];46(6):1828–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705297/>
55. Diaz SR, Martínez CJ, Ramírez VS, Amador KA. Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos* [Internet]. 2021 Jun 22 [cited 2022 Oct 22];5(3):ág.6-17. Available from: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/288/392>
56. 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* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Oct 22];42(1):53–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15954109/>
57. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pyrsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 22];9(3):392–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221925/>
58. Dalekos GN, Azariadis K, Lygoura V, Arvaniti P, Gampeta S, Gatselis NK. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: Disease

characteristics, treatment response and outcome. Liver Int [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Oct 22];41(7):1592–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33896089/>

CAPITULO IX

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Grupo etario	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de consulta.	Edad	Tiempo transcurrido en años.	Niñez (0 a 9 años) Adolescencia (10 a 19 años) Adulto joven (20-39) Adulto (40 a 64 años) Adulto mayor (> 65 años)
Sexo	Es el conjunto de características genotípicas de un individuo.	Fenotipo	Características fenotípicas	Masculino Femenino

UCUENCA

Etnia	Grupo cultural con la que la persona se sienta autoidentificado	Antropología		Blanco Mestizo Mulato Afroamericano Indígena
Clínica hiperaguda	Paciente que cumple con criterios Kings College y que requiere ser internado	Criterios de clasificación	Características clínicas que permiten catalogar una falla hepática fulminante	Positivo negativo
Clínica aguda	Paciente con insuficiencia hepática aguda que no cumple criterios Kings College y no requiere ser internado.	Características clínicas	Características clínicas agudas que no cumplen con criterios de falla hepática aguda.	Positivo Negativo
Clínica aguda en insuficiencia hepática crónica	Hepatitis icterica aguda en paciente con cirrosis y signos extrahepáticos.	Características clínicas	Clínica aguda en pacientes con hepatopatía crónica	Positivo Negativo

UCUENCA

Clínica crónica	Paciente con sintomatología inespecífica como fatiga, astenia, anorexia, amenorrea y molestias abdominales	Características clínicas	Registro de información referida por el paciente	Positivo Negativo
Cirrosis al diagnóstico	Pacientes en quienes al momento del diagnóstico presentan clínicamente signos sugestivos de cirrosis y es comprobado por estudios complementarios.	Características clínicas y estudios complementarios	Historia clínica	Positivo Negativo

UCUENCA

Enfermedades asociadas	Paciente que además del diagnóstico de HAI presenta patologías asociadas ya sean otras enfermedades autoinmunes o no.	Características clínicas	Historia clínica	Hipotiroidismo Osteoporosis Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Síndrome antifosfolipídico Síndrome de Sjögren Vasculitis Ninguna
Biopsia hepática	Paciente que es sometido a estudio de biopsia hepática diagnóstica.	Características clínicas	Registro de información en la historia clínica	Hepatitis de interfaz Células plasmáticas Rosetas Ninguna de las anteriores Cambios biliares Otras características No se realiza

UCUENCA

Puntuación de Score diagnóstico	Sistema de puntuación según IAHG basado en criterios clínicos, de laboratorio e histológicas utilizados para el diagnóstico de HAI	Clínico	Datos registrados en historia clínica	<p>Valoración antes del tratamiento > 15: HAI definida</p> <p>Valoración antes del tratamiento 10-15: HAI probable</p> <p>Valoración después del tratamiento > 17: HAI definida.</p> <p>Valoración después del tratamiento 12-17: HAI probable.</p>
Estudios complementarios completos	Pacientes a los que se realiza todos los estudios de laboratorio (exceptuando los estudios genéticos) e histológicos para aplicación de score diagnóstico de HAI.	Exámenes complementarios	Dato registrado en historia clínica	<p>Positivo</p> <p>Negativo</p>

UCUENCA

HAI tipo 1	Pacientes con un patrón único anticuerpos: antinucleares (ANA), ASMA, anti-SLA y anti-LP	Clasificación de pacientes según estudio de anticuerpos	Dato registrado en historia clínica	Positivo Negativo Pacientes con diagnostico por biopsia o anticuerpos negativos
HAI tipo 2	Pacientes con un patrón único anticuerpos: anti-KLM 1 y 3 y anti-LC 1	Clasificación de pacientes según estudio de anticuerpos.	Dato registrado en historia clínica	Positivo Negativo Pacientes con diagnostico por biopsia o anticuerpos negativos
Tratamiento o combinado completo	Pacientes que utilizaron corticoterapia (prednisona o budesónida) con dosis media/alta para inducir la remisión hasta control de las enzimas hepáticas y posteriormente se instauró inmunomoduladores (azatioprina,	Plan terapéutico	Método de tratamiento utilizado en el paciente	Positivo Negativo Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI

UCUENCA

	micofenolato, hidroxiclороquina o tacrolimus) de uso continuo como mantenimiento de la remisión			
Tratamiento de remisión sin inducción	Uso único, sin previa inducción con corticoides, de fármacos inmunomoduladores (azatioprina, micofenolato, hidroxiclороquina, tacrolimus)	Plan terapéutico	Método de tratamiento utilizado en el paciente	Positivo Negativo Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI
Corticoterapia aislado	Pacientes que recibieron monoterapia con prednisona por un periodo > 3 meses	Plan terapéutico	Método de tratamiento utilizado en el paciente	Positivo Negativo Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI

UCUENCA

Tratamiento de mantenimiento	Pacientes en quienes luego de la inducción de la enfermedad se deja únicamente con fármaco inmunomodulador o combinado con corticoide a dosis baja para el mantenimiento de la enfermedad.	Plan terapéutico	Método de tratamiento utilizado en el paciente	Inmunomodulador. Corticoide ≤ 10 mg + inmunomodulador. Corticoide en dosis de inducción
Control de la enfermedad	Pacientes en quienes luego de tratamiento presentan mejoría de transaminasas llegando a valores dentro de parámetros normales	Análisis de plan terapéutico	Respuesta a tratamiento utilizado	Positivo Negativo

UCUENCA

Complicaciones asociadas al tratamiento utilizado	Pacientes que manifiestan efectos secundarios asociados al uso de corticoides y/o inmunomoduladores.	Análisis de HC	Registro en HC	Osteoporosis/Osteopenia Dislipidemia Sobrepeso/obesidad Sx de Cushing Trastornos hematológicos Infecciones oportunistas
Tratamiento inmunomodulador	Tratamiento inmunomodulador más frecuentemente utilizado como mantenimiento de la enfermedad.	Análisis de plan terapéutico	Registro en HC	Azatioprina Micofenolato Tacrolimus Hidroxicloroquina No recibe
Trasplante hepático como alternativa terapéutica	Paciente que se encuentra en programa de trasplante hepático	Análisis de HC	Registro EN HC	Lista de espera Trasplantado Pacientes que tiene MELD <17 o contraindicación.

UCUENCA

Síndrome de superposición	Pacientes con diagnóstico de HAI que presentan enfermedades autoinmunitarias asociadas como la colangitis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP).	Análisis de la historia clínica	Registro en HC	Positivo Negativo
Estudios de síndrome de superposición.	Pacientes que tras tratamiento para AHÍ no existe mejoría de transaminasas y se investiga síndrome de superposición.	Estudios complementarios	Registro en HC	Positivo Negativo No amerita

ANEXO 2 FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.

Instructivo:

- El presente formulario será llenado con información obtenida de la base de datos de los pacientes registrados con hepatitis autoinmune en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 1/01/2017 al 31/12/2021.
- Llenar la información solicitada en el siguiente formulario:

--	--	--

Fecha:

--	--	--

Número de formulario:

1. Información general del paciente con hepatitis autoinmune (HAI)

1.1. Edad

- Niñez (0-9 años)
- Adolescente (10-19 años)
- Adulto joven (20-39 años).
- Adulto (40 a 64 años)
- Adulto mayor (> 65 años)

UCUENCA

1.2. Sexo

Hombre

Mujer

1.3. Etnia

Blanco

Mestizo

Mulato

Afroecuatoriano

Indígena

2. Clínica de HAI

2.1. Presentación clínica

Clínica hiperaguda

Clínica aguda

Clínica aguda en insuficiencia hepática crónica

Clínica crónica

2.2. Cirrosis al diagnóstico

Si

No

2.3. Score diagnóstico

Puntuación Score diagnóstico pretratamiento

Valoración antes del tratamiento 10-15 HAI probable

Valoración antes del tratamiento > 15 HAI definida

Puntuación score diagnóstico postratamiento

Valoración después del tratamiento 12-17 HAI probable

Valoración después del tratamiento > 17 Hai definida

2.4. Síntomas de presentación

Ictericia

Prurito

Fatiga

Anorexia

Dolor abdominal

Artralgias

- Malestar general
- Coagulopatías
- Ascitis
- Alteración del estado de conciencia
- Amenorrea
- Dermatológicos
- Arañas vasculares
- Síntomas urinarios
- Astenia
- Coluria
- Cefalea
- Acolia
- Nausea y vomito

2.5. Enfermedades asociadas

- Hipotiroidismo
- Osteoporosis
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípídico
- Síndrome de Sjögren
- Vasculitis
- Ninguna

2.6. Síndrome de superposición.

- CEP
- CBP
- NO

2.7. Tipo de HAI

- HAI-1
- HAI-2

Pacientes con diagnostico con biopsia o anticuerpos negativos

3. Exámenes de laboratorio y de histología

3.1. Biopsia hepática

- Hepatitis de interfase
- Células plasmáticas

- Rosetas
- Ninguna de las anteriores
- Cambios biliares
- No se hizo

3.2. Anticuerpos

- ANA
- Anti musculo liso
- Anti LKM
- SLA
- Antimitocondrial
- Negativos

3.3. Estudios complementarios completos

- Si
- No

3.4. Estudio de síndrome de superposición.

- Si
- No

4. Tratamiento

4.1. Tratamiento inicial

- Tratamiento combinado completo
- Tratamiento de remisión sin inducción
- Tratamiento con corticoterapia aislado
- Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI

4.2. Tratamiento de mantenimiento

- Inmunomodulador
- Corticoterapia ≤ 10 mg + inmunomodulador
- Corticoide dosis de inducción

4.3. Tratamiento inmunomodulador

- Azatioprina
- Micofenolato
- Tacrolimus
- Hidroxicloroquina
- Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI

4.4. Enzimas compensadas

Si

No

4.5. Complicaciones asociadas al tratamiento

Osteoporosis/osteopenia

Dislipidemia

Sobrepeso/obesidad

Sx de Cushing

Trastornos hematológicos

Infecciones oportunistas

Sin complicaciones

4.6. Traspalaste hepático como alternativa terapéutica

En lista de espera

Trasplantado

Paciente con MELD < 17 o contraindicado

ANEXO 3 SISTEMA DE PUNTUACION DE HAI

Parámetros		Score	Parámetros	Score	
Sexo femenino		+2	Uso de fármacos hepatotóxicos	Si No	-4 +1
			Otros autoanticuerpos: anti SLA/LP, ASGPER, pANCA, antiacina		+2
	Relación entre los niveles de fosfatasa alcalina y IC-aspartato aminotransferasa o niveles de alanina aminotransferasa:		<1,5 1,5–3 > 3	+2 +0 -2	Consumo de alcohol
Nivel de γ -globulina o inmunoglobulina G (IgG)	> 2 el LSN 1-1,5 veces el LSN	+3 +1	Genotipos HLADR3 o HLADR4	Positivo Negativo	-3 +3

UCUENCA

	<1 veces el LSN	0			
Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y títulos de anticuerpos microsomales de riñón hepático tipo 1 (anti-LKM1)	>1:80	+3	Enfermedad es inmunológica s concurrentes (por ejemplo, tiroiditis y colitis)	Presente	+2
	1:80	+2		Ausente	0
	1:40	+1			
	<1:40	0			
Positividad de anticuerpos antimitocondria les	Positivo	-4	Característic as histológicas	Hepatitis de interfaz	+3
	Negativo	0		Células plasmáticas	+1
				Rosetas	+1
				Ausencia de hepatitis de interfaz, células plasmáticas y rosetas	-5
				Cambios biliares	
				Otras características	-3
				-3	

UCUENCA

Marcadores serológicos virales	Positivo	-3	Respuesta al tratamiento inmunosupresor	Completa	+2
	Negativo	+3		Recaída	+3