

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico


Autores:

Valeria Nicole Aguirre Pardo

Christian Mauricio Fajardo Cárdenas

Director:

Carlos Orlando Sisalima Zuña

ORCID:  0000-0002-7869-8440

Cuenca, Ecuador

2023-07-31

Resumen

Antecedentes: La Hepatitis Autoinmune es una enfermedad hepática inflamatoria crónica, que puede presentarse a cualquier edad y grupo étnico, predominantemente en mujeres y personas genéticamente predispuestas; con manifestaciones clínicas que varían desde la ausencia de síntomas, hasta presentaciones agudas; que en ausencia de tratamiento evolucionará a fibrosis y cirrosis o insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante. **Objetivo:** determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021. **Metodología:** estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con HAI. Se trabajó con una base de datos anonimizada del Centro de Especialidades Gastroenterológicas González. Los datos fueron recolectados mediante formularios realizados por los autores. Posteriormente, fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 23, y expuestos en tablas descriptivas. Las variables cualitativas fueron presentadas con frecuencia absoluta y relativa. **Resultados:** los participantes (n=30) se caracterizaron por ser principalmente del sexo femenino (73,3%) y del grupo etario de 40-64 años (43,3%). La forma de presentación aguda (36,70%) fue la más predominante, asociada principalmente a artritis reumatoide (6,70%). El síndrome de sobreposición HAI-CBP se presentó en el 30% de los pacientes. La HAI tipo 1 fue la más predominante (83,3%). La terapia inicial combinada (83,3%) y el tratamiento inmunomodulador de mantenimiento (56,7%) fueron las estrategias terapéuticas más indicadas. **Conclusiones:** las características clínicas de la HAI en el centro de especialidades gastroenterológicas González son comparables a las de otras localidades.

Palabras Claves: hepatitis autoinmune, características clínicas, epidemiología



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: Autoimmune Hepatitis is a chronic inflammatory liver disease that can occur at any age and ethnic group, predominantly in women and genetically predisposed people; with a wide range of clinical manifestations that vary from the absence of symptoms to acute presentations; in the absence of treatment it will evolve to fibrosis and cirrhosis or acute liver failure and fulminant hepatitis. Objective: To determine the clinical characteristics of patients diagnosed with autoimmune hepatitis at the González Gastroenterological Specialty Center in the period August 2016 – August 2021. Methodology: Descriptive, retrospective study in patients with AIH. We worked with an anonymized database from the González Center for Gastroenterological Specialties. Data were collected using forms created by the authors. Subsequently, they were analyzed with the statistical program SPSS version 23, and presented in descriptive tables. Qualitative variables were presented with absolute and relative frequency. Results: The participants (n=30) were characterized as being mainly female (73.3%) and in the age group of 40-64 years (43.3%). The acute presentation form (36.70%) was the most predominant, mainly associated with rheumatoid arthritis (6.70%). AIH-primary biliary cirrhosis overlap syndrome occurred in 30% of patients. AIH type 1 was the most predominant (83.3%). Initial combined therapy (83.3%) and immunomodulatory maintenance treatment (56.7%) were the most indicated therapeutic strategies. Conclusions: The clinical characteristics of AIH at the González Gastroenterological Specialty Center are comparable to those of other locations.

Keywords: autoimmune hepatitis, clinical characteristics, epidemiology



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract.....	3
Dedicatoria.....	6
Agradecimiento	8
Capítulo I	9
1.1 Introducción.....	9
2.2 Planteamiento del problema	10
1.3 Justificación.....	12
Capítulo II	13
2.1 Fundamento teórico.....	13
Capítulo III	29
3.1 Objetivo General.....	29
3.2 Objetivos Específicos	29
Capítulo IV	30
4.1 Tipo de estudio	30
4.2 Área de estudio	30
4.3 Universo y muestra.....	30
4.6 Métodos técnicas e instrumentos para recolección de datos	31
4.7 Tabulación y análisis	31
4.8 Aspectos bioéticos.....	32
Capítulo V	33
Resultados	33
Capítulo VI.....	41
Discusión.....	41
Capítulo VII	46
Conclusiones y recomendaciones	46
Referencias bibliográficas	48
Anexos.....	53
Anexo A. Operacionalización de variables.....	53
Anexo B. Formulario de recolección de datos.....	58

Índice de tablas

Cuadro 1. Clasificación de la hepatitis autoinmune	16
Cuadro 2. Criterios de Paris	18
Cuadro 3. Sistema de puntuación diagnóstica del grupo internacional de HAI /Criterios de diagnóstico revisados.....	23
Cuadro 4. Sistema de puntuación diagnóstica del grupo internacional de HAI /Criterios de diagnóstico revisados.....	25
Tabla 1. Frecuencia de Hepatitis Autoinmune en el Centro de Especialidades Gastroenterológicas González.	33
Tabla 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de HAI.	34
Tabla 3. Forma de presentación de HAI.....	35
Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con HAI.	36
Tabla 5. Estudios complementarios realizados de los pacientes.	37
Tabla 6. Síndrome de Sobreposición a HAI.	37
Tabla 7. Clasificación de HAI.	38
Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes con HAI.	39
Tabla 9. Efectos adversos del tratamiento indicado a los pacientes con HAI.	40

Dedicatoria

Dedicó esta tesis de graduación, a mis queridos padres, Angel y Blanca, les agradezco por su sacrificio y su incansable dedicación a mi formación. Gracias por creer en mí y en mis sueños, por apoyarme en cada paso, por alentarme a nunca rendirme y por ser mi roca en los momentos difíciles.

A mi tía, Elsa, quien siempre ha sido como una segunda madre para mí, gracias por su amor, sabiduría y paciencia. Gracias por brindarme su apoyo incondicional, por ser una fuente de inspiración y por alentarme a seguir adelante.

A mis hermanos, les agradezco por ser mis amigos, mis cómplices, por estar ahí. A pesar de los desafíos y obstáculos que se presentaron en el camino siempre tuve la certeza de que podía contar con ustedes. Gracias por ser mis compañeros de vida.

A mi mejor amiga, mi compañera de tesis, mi confidente, apoyo emocional y fuente de motivación durante todo el camino. Gracias por estar ahí en los momentos difíciles, por creer en mí y por celebrar conmigo cada triunfo.

Christian Mauricio Fajardo Cárdenas

Dedicatoria

A mi madre Jackeline, mi razón de ser y de seguir en este camino, que juntas lo transitamos, aunque la distancia nos separara, ella me acompañó en alma y corazón, por sus palabras de aliento y su sabiduría infinita, por amarme y hacerme sentir la hija más orgullosa. A mi padre Luis, por ser mi guía, mi impulso y mi ejemplo a seguir, por cultivarme un día este sueño de ser médico que juntos lo logramos, con su apoyo incondicional y su amor infinito, gracias padres, a ustedes dedico todos mis triunfos.

A mi hermana Ivania, mi compañera de vida y aventuras, mi confidente y mejor amiga, por creer en mí aún en los momentos más difíciles, por abrigarme y protegerme cuando recién abría mis alas y quedarse junto a mi para verme volar, por levantarme las veces que me caí y amarme a pesar de todo.

A mis abuelitos Nora y Virgilio, mis segundos padres, por sus sabios consejos y los gestos de cariño que llevaré en mi corazón por el resto de mis días, por ser tan diligentes con sus nietos y tan amorosos conmigo, por inculcarme que cualquier meta que me proponga lo conseguiría, así mismo a mis abuelitos Luis y Luz por cuidarme desde el cielo.

Finalmente, a mi compañero de tesis y mejor amigo, por estar ahí cuando él camino se tornaba complicado, y tomarme de la mano en cada nuevo reto que tuvimos que atravesar, te agradeceré toda la vida por ser el ángel que la vida puso en mi camino.

Valeria Nicole Aguirre Pardo

Agradecimiento

Un agradecimiento especial al Dr. Esteban Gonzales y al Dr. Carlos Sisalima, por su dedicación, paciencia y sabiduría. Gracias por guiarnos a lo largo de todo este proceso, por brindarnos su apoyo y compartir su experiencia y conocimientos.

A todos nuestros docentes, gracias por su compromiso, cada uno de ustedes nos ha enseñado algo valioso que hoy ha sido clave para el desarrollo de esta tesis. Gracias por su apoyo y motivación para alcanzar nuestras metas.

A nuestros amigos, gracias por escucharnos, aconsejarnos y estar siempre presentes en nuestras vidas. Gracias por sus palabras de aliento, por motivarnos a seguir adelante cuando las cosas se ponían difíciles y por ser nuestra fuente de inspiración.

Por último, quiero agradecer a todas las personas que han contribuido de alguna manera en el desarrollo de esta tesis, ya sea brindando su apoyo, su colaboración o su tiempo. Gracias por hacer posible este logro.

Este logro no solo es nuestro, sino de todas las personas que han creído en nosotros y nos han brindado su apoyo.

Los Autores.

Capítulo I

1.1 Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica, progresiva, inmunomediada que se caracteriza por autoanticuerpos circulantes y globulina sérica elevada, de etiología desconocida. La enfermedad puede iniciar con elevación asintomática de aminotransferasas, hepatitis aguda, progresar a una enfermedad hepática crónica y finalmente a cirrosis. Por lo tanto, la HAI tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas (1).

La HAI es una enfermedad global que puede afectar a ambos géneros, de todas las edades y grupos étnicos pero predominantemente en mujeres caucásicas debido a que usualmente presentan HLA-DRB1 (2). La etiología se desconoce; en un estudio de asociación de genoma (GWAS) de los Países Bajos, se confirmó una fuerte asociación de HAI tipo 1, con los serotipos HLA-DR3 y HLA-DR4 (Genotipos DRB1*0301 y DRB3*0101 común en América del Norte y DRB1*1301 común en América del Sur) mientras que para el tipo 2 (poco común) se asoció con los alelos HLA-DRB1 * 07, HLA-DRB1 * 03 y DQB1 * 0201 (3,4).

La HAI se subdivide en base al perfil de autoanticuerpos en: tipo 1 (frecuencia en 95%) y tipo 2 (frecuencia 5%). La presentación clínica de la HAI es heterogénea con un patrón fluctuante que puede ir desde un cuadro asintomático, hepatitis aguda o hepatitis crónica, siendo más frecuente la patología crónica, asociada a cirrosis se considera un factor de mal pronóstico por las altas tasas de falla terapéutica, por lo que se recomienda un diagnóstico en fases tempranas (2,5). Esta enfermedad puede presentarse sola o acompañada de otras hepatopatías autoinmunes, como la colangitis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria, patología denominada síndrome de sobreposición, el más común es la combinación HAI/CBP (6).

Los principales síntomas y/o signos encontrados son: astenia, ictericia y dolor abdominal, los menos frecuentes como náuseas, vómitos, fiebre, prurito, artralgias, amenorrea se consideran inespecíficos, por lo que dificultan el diagnóstico (5). El diagnóstico de la HAI se basa en anomalías histológicas, de laboratorio, resultados positivos de autoanticuerpos para HAI, más la exclusión de otras hepatopatías. En casos específicos o atípicos se usan los sistemas de puntuación diagnóstica, desarrollado por el grupo internacional de HAI (IAIHG), para la identificación de HAI; para el diagnóstico de casos atípicos de HAI, se recomienda el sistema de puntuación simplificado por su mayor especificidad y precisión comparado con el sistema de puntuación original (7).

El tratamiento de la HAI va orientado a tres ejes principales que son: el alivio de los síntomas, la respuesta bioquímica y el control de la inflamación hepática hacia la remisión, la primera opción terapéutica para la inducción de la remisión son los corticosteroides, y una vez alcanzada esta fase se administra azatioprina para el mantenimiento de la misma, teniendo una tasa de éxito del 44 al 100%, sin embargo, también es frecuente la falta de respuesta al tratamiento (7,8).

2.2 Planteamiento del problema

Las patologías hepáticas son entidades silenciosas y progresivas, muy comunes, por lo que representan una importante causa de mortalidad en la población; entre las principales causas de injuria hepática se encuentran las enfermedades virales, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y el consumo excesivo de alcohol (9), sin embargo existe otro espectro de hepatopatías, raras en su gran mayoría pero que de igual manera son fuente importante de morbimortalidad en el mundo, por ello en el 2017 se creó la ERN Rare-liver, la cual clasifica las enfermedades raras en tres grupos: enfermedades autoinmunes, incluyendo en esta categoría a la hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, entre otras, en otro grupo se incluyen las enfermedades metabólicas y por último las enfermedades estructurales o vasculares hepáticas (10).

En la actualidad la hepatitis autoinmune se define como una enfermedad inflamatoria y necrótica del hígado, siendo de carácter crónico, progresivo, poco frecuente y de etiología desconocida. Inmunológicamente se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, puede acompañarse con otras hepatopatías autoinmunes, patología conocida como síndrome de superposición, la más común es la combinación HAI/CBP, presente en el 4.3 a 9.2% de pacientes con CBP y en el 2% hasta el 19% con HAI, mientras que la HAI/CEP, se presenta con menor frecuencia, en un 7 al 14%, dada a su clínica poco específica su diagnóstico constituye un reto y se apoya sobre una serie de criterios clínicos en donde la sospecha clínica es la principal herramienta (2,6).

Desde su primera descripción en 1950 por el Dr. Waldenström, la HAI ha tomado importancia con una incidencia anual de entre 0.67 a 2 casos por 100.000 habitantes y con una prevalencia de 4 a 24.5 por 100.000 habitantes por año, dependiendo de la ubicación geográfica y predisposición genética, siendo mayor la prevalencia en caucásicos de la zona norte de Europa y en América del Norte, quienes usualmente presentan asociación con HLA-DRB (2,11). Si bien la hepatitis autoinmune puede afectar a pacientes de todas las edades y sexos, se presenta prevalentemente en mujeres, en Suecia el 76% de los casos corresponde

a mujeres y en Estados Unidos la proporción de presentación mujeres: hombres es 3,5:1. La edad de presentación también varía de acuerdo al sexo siendo más temprana en los hombres, con pico en la adolescencia, mientras que en las mujeres comúnmente se presenta en la posmenopausia (2).

En Latinoamérica hay pocos estudios que reflejen datos epidemiológicos claros, existen datos que demuestran polimorfismos genéticos en el complejo del antígeno mayor de histocompatibilidad en la población latinoamericana diferentes a los de otras poblaciones de otros continentes (12). En Ecuador, no se dispone de información actualizada sobre la incidencia de la Hepatitis autoinmune, hasta el año 2011, el 8.9% de los casos de cirrosis hepática en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo eran atribuidos a esta enfermedad (13).

La HAI se caracteriza por tener una amplia gama de manifestaciones clínicas, lo cual constituye un verdadero reto para el médico, el diagnóstico se basa principalmente en 4 ejes: 1) la medición de autoanticuerpos, 2) niveles séricos elevados de globulina (sobre todo la IgG), 3) descartar otras etiologías de hepatitis crónica y 4) hallazgos histológicos, los cuales además nos ayudarán a establecer la severidad. Aunque se han desarrollado escalas y puntajes diagnósticos, el principal método al momento del diagnóstico de la hepatitis autoinmune es el juicio médico, interpretado bajo un adecuado contexto clínico; un diagnóstico apropiado y temprano permite el inicio oportuno de tratamiento, disminuyendo la progresión de la enfermedad y brindándole al paciente la oportunidad de una buena calidad de vida (14).

El tratamiento de primera línea según las guías de la AASLD y EASL, consta de dos fases: inducción y mantenimiento, la primera, según la guía inglesa, inicia con 2 semanas de corticoterapia, para medir el grado de respuesta a esteroides, tras lo cual se adiciona AZA, una vez alcanzada la remisión histológica, bioquímica y clínica se pasa a la fase de mantenimiento, con reducciones graduales del esteroide, esta combinación tiene una eficacia de aproximadamente el 80%. En casos refractarios se usan otras líneas de fármacos como micofenolato o biológicos, sin embargo, no se conoce con exactitud la frecuencia de uso, ni la eficacia por falta de estudios hasta la actualidad (13).

Ya que, en nuestro medio, especialmente en la ciudad de Cuenca, no existen los suficientes estudios necesarios para el conocimiento médico de esta importante enfermedad, de su comportamiento, presentación, respuesta a tratamiento y manejo clínico en los diferentes centros de salud y tomando en cuenta que la HAI tiene diversas maneras de presentación clínica en cada localidad, por lo cual se recomienda investigar en cada centro, cuál es la más

frecuente, y en base a los resultados, los clínicos puedan levantar la hipótesis diagnóstica e investigar una probable hepatitis autoinmune.

El término características clínicas es muy amplio por lo cual se discute con nuestro tutor y en conjunto hemos seleccionado las variables con relevancia clínica. Por todo lo expuesto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el centro de Especialidades Gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021?

1.3 Justificación

La HAI es una enfermedad hepática con un alto impacto en la morbi-mortalidad de la población. Es de distribución global y puede afectar tanto a hombres como a mujeres de todas las edades y etnias, provocando una disminución importante de la calidad de vida de quienes la padecen y altos costos para el sistema sanitario de un país (2,12).

La gran mayoría de veces la HAI es subdiagnosticada, mal diagnosticada o indebidamente tratada, por varios factores entre ellos el desconocimiento de su comportamiento en una población, la inespecificidad de sus síntomas, la falta de marcadores serológicos específicos y la gran variedad de características histológicas y de laboratorio que puede presentar la enfermedad, por lo que se asume que su prevalencia real está subestimada, lo cual acaba dificultando gravemente su diagnóstico oportuno, base para la instauración temprana del tratamiento y evolución favorable del paciente (15,16).

En nuestro medio, la información sobre las características clínicas, formas de presentación, respuesta al tratamiento y frecuencia de asociación con el síndrome de sobreposición de los pacientes diagnosticados con Hepatitis autoinmune es muy limitada, así como el manejo de la enfermedad, con el cumplimiento de las fases de inducción y de mantenimiento recomendadas por las guías internacionales; datos de suma importancia al momento del abordaje de la enfermedad, facilitando y agilizando su diagnóstico y permitiendo no sólo asegurar un pronóstico favorable, sino también aminorar los costos de salud que conlleva la atención de etapas más avanzadas de la enfermedad.

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 (5,15), evadiendo medidas terapéuticas mucho más costosas y complejas.

El presente estudio se encuentra en las prioridades de investigación del 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.

Capítulo II

2.1 Fundamento teórico

Definición

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria, inmunomediada y crónica del hígado (17), descrita inicialmente como “hepatitis crónica viral”, en el año de 1950 por Waldenström, posteriormente en 1922, el grupo internacional de hepatitis autoinmune (IAIHG) la categoriza definitivamente como “hepatitis autoinmune” (18). La inmunopatogénesis de la HAI está mediada por la aparición de las células TCD4 y CD8 autorreactivas, tras la pérdida de la tolerancia inmune por desencadenantes ambientales (7). Puede presentarse a cualquier edad y en cualquier etnia, sobre todo en personas genéticamente predispuestas, predomina en mujeres y aparece generalmente después de una exposición a factores desencadenantes, siendo el más importante la infección (2,7).

La HAI es una fuente significativa de morbimortalidad en la población, constituye una causa importante de falla hepática aguda, cirrosis hepática y de necesidad de trasplante hepático a largo plazo, con el riesgo de disfunción hepática postrasplante, se caracteriza por: autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia, cambios necro-inflamatorios y fibróticos en el hígado, y por la respuesta a tratamiento inmunosupresor (2,7,19). Los pacientes con HAI pueden presentar concomitantemente enfermedades extrahepáticas, de causales autoinmunes, entre las más comunes son: tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjogren, vasculitis, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante (14).

Epidemiología

La HAI tiene una extensión global, desde su primera descripción en 1950 su incidencia ha ido en aumento, actualmente se reporta una incidencia anual en adultos de alrededor de 0.67 a 2 casos por 100.000 habitantes y una prevalencia de 4 a 24.5 por 100.000 hab, y en niños una incidencia anual de 0.23 en Canadá y hasta 0.4 en EEUU con una prevalencia de 2.4 a

3 casos por 100.000 hab., cifras que dependen de la ubicación geográfica y predisposición genética, siendo ésta mayor en caucásicos de la zona norte de Europa y Estados Unidos, quienes generalmente presentan asociación con HLA-DRB (2,11,17).

Debido a las características clínicas inespecíficas y carácter subclínico de la HAI, sobre todo en adultos mayores, se asume que la prevalencia real está subestimada, se conoce que puede afectar a pacientes de todas las edades y sexos, pero se presenta predominantemente en mujeres, en Suecia el 76% de los casos de HAI son mujeres e igualmente en Estados Unidos donde la razón de mujeres:hombres es de 3,5:1. Los primeros signos clínicos de la enfermedad pueden presentarse desde el año de edad hasta la octava década de vida, sin embargo, como suele suceder en la mayoría de enfermedades autoinmunes, el promedio de presentación es a los 40 años, siendo variante de acuerdo al sexo, más temprana en los hombres, con pico en la adolescencia y en las mujeres con dos picos, el primero a los 20 años y el segundo a los 60 años (2,15).

En el 2008, se llevó a cabo un estudio en Nueva Zelanda, liderado por Jing Ngu et al, que abarcó a 494 170 personas, es decir, el 12% de la población del país en esa época, los resultados determinaron 123 casos de HAI, de los cuales el 71% fueron mujeres, el 72% la desarrollaron la enfermedad después de los 40 años, con un pico de presentación a los 60 años, nueve pacientes (7%) presentaron un síndrome de sobreposición con colangitis biliar primaria y un 4% lo hizo con colangitis esclerosante primaria, finalmente de todos los casos el 96% fueron caucásicos, evidenciando datos similares a los ya mencionados, por lo que se concluye que la incidencia es mayor “en mujeres de raza blanca mayores a 60 años” (2,20).

En Latinoamérica hay pocos estudios que reflejen datos epidemiológicos claros, en Colombia se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una cohorte de 278 pacientes diagnosticados con hepatitis autoinmune, en donde se concluyó que el 90% de esos pacientes eran mujeres con una mediana de edad de 50 años, el 37,8% presentaron cirrosis al momento del diagnóstico, se presentó además una remisión bioquímica en el 85% de los casos (21). En Ecuador, no se dispone de información actualizada sobre la incidencia de la Hepatitis autoinmune; hasta el año 2011 el 8.9% de los casos de cirrosis hepática en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo eran atribuidos a esta enfermedad (13). A pesar de la falta de información, hay datos que demuestran polimorfismos genéticos en el complejo del antígeno mayor de histocompatibilidad en la población latinoamericana diferentes a otras poblaciones de otros continentes (12).

Etiología de la HAI

La etiología, al momento, es de causa desconocida; sin embargo, como en la mayoría de enfermedades autoinmunes, la HAI también tiene una base genética. Se plantea que la enfermedad es causada por un factor desencadenante que puede ser ambiental o por infecciones, en individuos genéticamente predispuestos; participando a nivel molecular: antígenos, complejo principal de histocompatibilidad y el receptor de células T (22). Se han determinado numerosos locus susceptibles para HAI en el antígeno leucocitario humano (HLA), en el GWAS de los Países Bajos, demostró una fuerte asociación para HAI tipo I, con los serotipos HLA- DR3 y HLA-DR4 (Genotipos DRB1 * 0301 y DRB3 * 0101 común en América del Norte y DRB1*1301 común en América del Sur) mientras que para el HAI tipo 2 (poco común) se asocia con los alelos HLA-DRB1 * 07, HLA-DRB1 * 03 y DQB1 * 0201 (3).

Fisiopatología

En la actualidad no se conocen todos los mecanismos fisiopatológicos de la HAI, sin embargo, hay evidencia de que el mecanismo patogénico de la destrucción de hepatocitos resulta de una combinación de la susceptibilidad genética, factores desencadenantes y falla de los mecanismos de tolerancia inmunitaria. La predisposición genética es producto de la presencia de un locus susceptible de HLA para HAI, descrito anteriormente. Entre los factores desencadenantes encontramos toxinas, virus y medicamentos. Actualmente existen datos certeros de que el virus de la hepatitis A, C y E, así como el virus del sarampión, varicela zoster, virus del herpes simple, citomegalovirus y del Epstein-Barr actúan como desencadenantes de la enfermedad. Algunos fármacos como la oxifenisatina, nitrofurantoína, metildopa, diclofenaco, minociclina, y probablemente las estatinas, son inductores de daño hepático que simulan la HAI (11).

La falla en los mecanismos de tolerancia inmunitaria se desencadena como resultado de factores ambientales y de la incapacidad de las células T reguladoras (Treg) de mantener el control homeostático, lo que provoca que los linfocitos T CD4 y CD8 autorreactivos rompan la autotolerancia a los autoantígenos hepáticos. Existe, además, ausencia en la inhibición de las células reguladoras B. Las células T autorreactivas circulantes se encuentran en individuos sanos, pero son incapaces de causar daño tisular debido a mecanismos de tolerancia periféricos intrínsecos y extrínsecos, a cargo de las células Treg, las mismas que constituyen del 5 al 10% de todas las células T CD4, estas actúan por contacto directo con las células dianas, aunque también liberan citocinas inmunorreguladoras (IL-10 y TGF β), además, expresan marcadores adicionales, el receptor de TNF inducido por glucocorticoides, el ligando CD62, el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos y FOXP3 (factor de

transcripción de cabeza de horquilla/hélice alada), las cuales están asociados con la adquisición de propiedades reguladoras. En la mayoría de pacientes con HAI, aunque no todos, hay un defecto numérico y funcional de las células Treg (17,23).

Clasificación

Clasificación basada en los autoanticuerpos.

El diagnóstico de la HAI, en ausencia de causas virales, metabólicas, genéticas o tóxicas de una hepatitis aguda o crónica, se basa en la detección de autoanticuerpos no orgánicos relacionados con el hígado, sin embargo su elevación no es patognomónico de la enfermedad, pero constituyen una herramienta fundamental al momento de realizar el diagnóstico y clasificación de la HAI, los que se usan con mayor frecuencia son: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y anticuerpos anti microsomal del hígado y riñón (LKM-1). Por consiguiente, según el patrón de elevación de determinados autoanticuerpos se clasifica en: HAI-1 (ANA y/o SMA) y HAI-2 (LMK-1) (Cuadro 1) (24).

Cuadro 1. Clasificación de la hepatitis autoinmune

	HAI TIPO 1 (70-80%)	HAI TIPO 2
Autoanticuerpos	ANA, SMA, Anti-SLA/LP, P-ANCA	Anti-LMK-1, Anti-LC1
Distribución geográfica	Mundial	Mundial, rara en EEUU
Edad de presentación	cualquier edad	Infancia y adultos jóvenes
Sexo	Mujeres 75%	Mujeres 95%
Asociación con otros trastornos autoinmunes	Frecuente	Frecuente
Gravedad	Variada	generalmente grave

Hallazgos histopatológicos	Enfermedad leve a cirrosis	Enfermedad avanzada
Fracaso al tratamiento	Raro	Frecuente
Recidiva al tratamiento	Variable	Frecuente

Tomado de: 1. Méndez-Sánchez N, Esquivel M. Hepatología. Conceptos básicos y clínicos [Internet]. México, D. F: McGraw Hill Medical; 2016 (25).

La HAI-1 representa del 75% al 80% de todos los casos, se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes ANA y/o SMA, también pueden estar presentes los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (P-ANCA) en el 60 -90% de los pacientes. Los niveles de autoanticuerpos al menos >1:40 en adultos y >1:20 en niños se consideran positivos para la enfermedad. Además, en los pacientes con HAI-1 se ha detectado en un 15-30% de los casos anticuerpo contra el antígeno hepático soluble/ antígenos de páncreas-hepático (Anti-SLA/LP), que constituye el autoanticuerpo más específico de la HAI y que está asociado a un curso más severo de la enfermedad (1,24).

La HAI-2 representa menos del 10-15% de los casos, más común en el sur de Europa, se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos anti-LMK1 solos o acompañados de anticuerpo contra el citosol hepático tipo 1 (Anti-LC1). Los niveles de autoanticuerpos de al menos > 1:10 para anti-LMK 1 se consideran positivos, pero, hay que tener en cuenta que algunos pacientes solo presentan anticuerpos anti-LC1. Así mismo el 10-30% de los pacientes con este tipo de HAI, presentan anticuerpos anti-SLA/LP (1).

Síndrome de sobreposición

El “síndrome de sobreposición” hace referencia a la coexistencia de dos enfermedades hepáticas autoinmunes, ya sea hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y/o colangitis esclerosante primaria (CEP) y se presentan como HAI-CEP o HAI-CBP. Característicamente los pacientes manifiestan hallazgos clínicos y serológicos de HAI relacionada con enfermedad hepática colestásica, junto con características histológicas de HAI y CBP o CEP (26,27). La forma de presentación más frecuente es HAI-CBP y afecta aproximadamente al 10% de los pacientes con HAI o CBP. Una vez realizado el diagnóstico de una hepatopatía autoinmune se debe sospechar de un síndrome de sobreposición, especialmente cuando la respuesta al tratamiento no es la esperada, generalmente se

presenta con una clínica inespecífica como artralgias, fatiga, mialgias, con cambios colestásicos en el perfil hepático (26).

Se estima que del 2 al 20% de pacientes con HAI y el 4.3 al 9.2% con CBP, presentan síndrome de sobreposición HAI/CBP, de los enfermos con HAI un 10% presenta AMA positivos sin CBP. Para el diagnóstico de este síndrome se usan los criterios de Paris con una sensibilidad del 92% y especificidad del 97%, necesitando al menos 2 de los 3 criterios presentes por entidad (27,28). Añádase a esto que los pacientes con HAI- CBP puede dividirse en 2 categorías: los que tienen HAI más hallazgos serológicos de CBP es decir seropositivos para AMA, y los que son seronegativos para AMA pero generalmente ANA o SMA positivo (29), sin embargo en Latinoamérica, un estudio unicéntrico, concluyó que la positividad del biomarcador AMA es baja, por lo que se destaca la necesidad de biomarcadores más específicos para CBP (30).

Cuadro 2. Criterios de Paris

Para CBP:
Fosfatasa alcalina ≥ 2 veces el límite superior normal o gamma glutamiltransferasa ≥ 5 veces el límite superior normal.
AMA ($\geq 1:40$)
Biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas)
Para HAI:
ALT ≥ 5 veces límite superior normal
IgG ≥ 2 de lo normal o anticuerpos antimúsculo liso positivos.
Biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

Tomado de: Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. Revista de Gastroenterología de México. 1 de abril de 2015. (28)

Por otro lado, la asociación HAI/CEP es poco frecuente, con una prevalencia del 7 al 14%, siendo más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se caracteriza por ser AMA negativos junto con alteraciones colangiografías en la CPRE y/o colangio-RM. Su forma de presentación es secuencial, al principio con características de HAI y posteriormente alteraciones propias de CEP, siendo muy rara la presentación inversa. Ambas patologías comparten una predisposición genética ligada a la presencia de HLA-B8 y DR3 tanto para HAI y CEP, mientras que la presencia de HLA-DR4 protege contra CEP y predispone a HAI (5,28).

El diagnóstico se basa en el juicio clínico y la biopsia hepática, con hallazgos característicos como hepatitis de interfase, infiltrado linfocítico y fibrosis periductal (lesión en “piel de cebolla), con un 100% de especificidad para síndrome de sobreposición HAI-CEP, generalmente los valores séricos de FA se elevan más que en la HAI clásica (28). Algunos estudios recomiendan los criterios diagnósticos descriptivos para HAI-CEP, sin embargo, se requiere modificaciones y colaboraciones para lograr criterios estandarizados (5,31).

Manifestaciones clínicas

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), clasificó las formas de presentación de la HAI en: asintomático, sintomático, hepatitis con autoanticuerpos negativos, hepatitis aguda severa y falla hepática aguda (17).

Asintomáticos

Del 25 al 34% de los pacientes son asintomáticos, por lo que es poco común que se realicen estudios bioquímicos de manera espontánea, generalmente se sospecha a través de resultados alterados en exámenes realizados por otros motivos o de rutina, los hallazgos histológicos son similares a los pacientes sintomáticos y se plantea que la clínica se desarrollará de manera inminente en el 70% de los casos, en un tiempo promedio de 32 meses, sin embargo, estudios señalan que la supervivencia a 10 años de aquellos que no presentaron síntomas es del 67% frente a un 98% en aquellos que sí lo hicieron (14).

Se recomienda realizar de manera rutinaria pruebas bioquímicas hepáticas a todo paciente con enfermedad autoinmune de base, aunque no presente sintomatología, en caso de obtener resultados anormales se deberá investigar la presencia de hepatitis autoinmune (23).

Sintomáticos

La mayoría de pacientes presentan HAI después de la presencia de síntomas crónicos inespecíficos tales como fatiga, presente en el 85% de los pacientes, malestar general, artralgias, anorexia o amenorrea, otros síntomas como pérdida de peso sugieren procesos malignos y deben ser investigados de manera inmediata, por otro lado manifestaciones como prurito o hiperpigmentación no se relacionan con el diagnóstico de la enfermedad, los signos aparecen en estadios más avanzados como manifestación de enfermedad hepática crónica, en donde se evidencia: esplenomegalia, ascitis, eritema palmar, entre otros (17).

Las afecciones cutáneas son muy comunes, ocurren en un 8 a 17% de los casos, sobre todo al inicio de la enfermedad, debutan con mayor frecuencia como una erupción maculopapular transitoria, poco específica, ubicada en las regiones superiores de cuerpo como cara, tronco y brazos, sin embargo, se describen además otros tipos de lesiones asociadas como: psoriasis, vitíligo, urticaria, acné, liquen plano, eritema nodoso y pioderma gangrenoso. Muchas de las veces los pacientes presentan concomitantemente trastornos extrahepáticos, debido a la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes como: tiroiditis autoinmune, AR, DM tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca y LES (1).

Hepatitis con autoanticuerpos negativos

Alrededor de 19 al 34% de norteamericanos y alemanes con HAI presentan clínica y hallazgos de laboratorio sugerentes de la enfermedad, pero con ANA, SMA y anti-LKM-1 negativos, sobretodo en formas agudas y por lo general se la categoriza como hepatitis criptogénica, sin embargo, en la actualidad, la alta sospecha clínica junto con criterios diagnósticos como la respuesta a tratamiento farmacológico con glucocorticoides y la puntuación revisada del IAIHG, es posible diferenciar y diagnosticar hasta en un 19 a 22% de pacientes de este grupo. Se sugiere en pacientes en quienes no se llegue a un diagnóstico claro, se realice seguimiento, con medición de autoanticuerpos periódicamente, especialmente ANA y SMA, que se positivizan con el avance de la enfermedad (2,17).

Forma aguda

Hepatitis aguda y falla hepática aguda

Es la forma de presentación más frecuente, en el 25 a 75% de pacientes con HAI, la sintomatología es poco específica, con ictericia y dolor abdominal, de una duración de menos de 30 días, en la forma hiperaguda el paciente se presenta con una bilirrubina total > 5 mg/dl más alteración de enzimas hepáticas AST / ALT, pudiendo desencadenar en una hepatitis

fulminante, lo que la diferencia de una presentación aguda, en donde hay una elevación de la bilirrubina total > 1 mg/dl pero < 5 mg/dl junto con alteración de enzimas hepáticas .

Alrededor del 3 al 8% de los casos progresan a una falla hepática aguda o hepatitis fulminante, síndrome caracterizado por coagulopatía, elevación de las transaminasas y encefalopatía hepática, complicación grave que puede llevar a falla multiorgánica y muerte, en esta etapa puede ser necesario el trasplante hepático temprano para la supervivencia del paciente, para lo cual se utiliza los criterios de Kings College Hospital (11,17). El diagnóstico muchas de las veces es un desafío para el profesional de la salud, debido a la inespecificidad de los síntomas y autoanticuerpos negativos que caracteriza a las formas agudas, la histología es la clave para identificar a este tipo de pacientes, en donde se observa una hepatitis lobulillar con infiltrado linfocítico y en caso de falla hepática aguda el hallazgo principal es necrosis, en el 86% de los pacientes (2).

Forma aguda en patología crónica

Una falla hepática aguda puede producirse como resultado de la exacerbación de una hepatopatía preexistente, patología conocida como insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, por sus siglas en inglés), un 20% de pacientes con HAI se presentan con ictericia, encefalopatía y coagulopatía con o sin ascitis, y puede deberse tanto a ACLF como a una falla hepática aguda (17,32).

Se ha demostrado que ACLF fue desencadenado por HAI en el 2.5% al 2.8% de pacientes, y a su vez, la hepatopatía inducida por drogas y por virus, indujeron la aparición de HAI en aproximadamente 17% de pacientes, el daño hepático producido por tóxicos puede comportarse igual que la HAI, entre los medicamentos comúnmente implicados encontramos a la nitrofurantoína, infliximab y/o minociclina (17).

Diagnóstico

El diagnóstico de HAI es un desafío clínico y básicamente de exclusión de otras causas de hepatopatías, como: enfermedades hepáticas virales, hepatopatía alcohólica, inducida por drogas o toxinas y/o hereditaria. Se basa en hallazgos clínicos, histológicos (hepatitis de interfase) y de laboratorio (elevación ALT y AST sérico, aumento de concentración de IgG séricas) junto con la presencia de uno o más autoanticuerpos séricos característicos y respuesta al tratamiento con corticosteroides (17,26).

Laboratorio

Existe un aumento en los niveles séricos de AST/ALT y GGT, indicadores de actividad inflamatoria hepática y de IgG, hasta 1,5 puntos por encima de su límite superior en 85% de pacientes al momento del diagnóstico, que en ausencia de cirrosis constituyen los puntos clave para la identificación de HAI, las titulaciones de fosfatasa alcalina pueden presentarse normales o ligeramente elevadas, al igual que la bilirrubina total y directa, ante la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta se deberá tomar en cuenta diagnósticos diferenciales como: síndrome de Gilbert y anemia hemolítica (2,14).

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos SMA, ANA y anti-LKM-1 se usan frecuentemente en la práctica médica ante la sospecha de HAI, tanto para el diagnóstico como para la clasificación de la HAI en 2 tipos: tipo 1 con ANA y/o SMA/anticuerpos anti-actina positivos y tipo 2 con anti-LKM-1 positivo cuando SMA y ANA son negativos. En caso de que los autoanticuerpos ANA, SMA, anti-LKM-1 sean negativos, se recomienda la medición de otros autoanticuerpos como pANCA, anti-SLA, anti- LC1 y anti-LKM-3, sin embargo, hasta un 20% de pacientes son seronegativos, sobretodo en etapa aguda (2,17,33).

Hallazgos histológicos

La biopsia y sus hallazgos histológicos característicos son imprescindibles al momento de realizar el diagnóstico de HAI, además de identificar enfermedades coexistentes, descartar diagnósticos diferenciales, estadificar el grado de fibrosis y evaluar la respuesta al tratamiento (2). El hallazgo principal y más frecuente es la hepatitis de interfase, definida como una zona de diferenciación marcada entre el parénquima sano y el área inflamatoria, que puede estar acompañada con infiltración de células plasmáticas (66%), hepatitis lobulillar (47%), necrosis centrolobulillar (29%), emperipolesis (65%) y hepatocitos en rosetas (33%). Ningún hallazgo histológico es patognomónico de la enfermedad, sin embargo, la hepatitis de interfase, la emperipolesis y los hepatocitos en rosetas, son considerados típicos de la HAI (17).

Sistemas de puntuación de diagnóstico

En los últimos 20 años el IAIHG desarrollo varios sistemas de puntuaciones, el primero en 1993, revisado posteriormente en 1999 y simplificado en 2008, este último con una menor sensibilidad pero con una especificidad del 90%, evalúa 4 criterios clínicos: elevación de IgG, autoanticuerpos positivos, hepatitis de interfase y marcadores virales negativos, su uso se recomienda en pacientes típicos con HAI, por otro lado en pacientes con característica atípicas o inusuales, se aplica el sistema de puntuación original revisado por su mayor sensibilidad; en caso de la forma juvenil de HAI, dichos sistemas no son aplicables. A pesar

de su utilidad, las escalas de puntuación empleadas no superan al juicio clínico, considerado el “gold standard” para el diagnóstico de HAI (Cuadro 2 y 3) (16,17).

Cuadro 3. Sistema de puntuación diagnóstica del grupo internacional de HAI /Criterios de diagnóstico revisados.

Hallazgos clínicos	Puntos	Hallazgos clínicos	Puntos
Sexo femenino	+2	Consumo de alcohol (g/día)	
Relación FA/AST (o ALT)		<25	+2
<1,5	+2	>60	-2
1,5-3,0	0	Genotipos HLA DR3 o HLA DR4 positivo	+1
>3,0	-2	Enfermedades inmunológicas concurrentes (Tiroiditis, colitis)	
Nivel de IgG sérica mayor del límite superior normal		Presente	+2
>2	+3	Ausente	0
1,5- 2	+2	Características histológicas	-3
1,0 - 1,5	+1	Hepatitis de interfase	+3
<1,0	0	Células plasmáticas	+1
Autoanticuerpos ANA, SMA, anti-LKM-1		Formación de rosetas	+1

>1:80	+3	Ausencia de hepatitis de interfase, células plasmáticas y rosetas	-5
1:80	+2	Alteraciones biliares	-3
1:40	+1	Otras características	-3
<1:40	0	Respuesta al tratamiento inmunosupresor	+2
AMA positivo	-4	Completa	+2
Marcadores de hepatitis (Virus de hepatitis A, B, C, Epstein-Barr y citomegalovirus)		Recaída	+3
Positivos	-3	Sumatoria puntaje pretratamiento	
Negativos	+3	HAI definitiva	>15
Exposición hepatotóxicos		HAI probable	10-15
Positiva	-4	Sumatoria puntaje postratamiento	
Negativa	+1	HAI definitiva	>17
		HAI probable	12-17

Tomado de: Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primer. 2018;4(1):1-21. (23).

Cuadro 4. Sistema de puntuación diagnóstica del grupo internacional de HAI /Criterios de diagnóstico revisados.

Hallazgos clínicos	Puntos
Presencia de autoanticuerpos	
Títulos de ANA o SMA \geq 1:40	+1
Títulos ANA o SMA \geq 1:80	+2
Títulos Anti-LKM-1 \geq 1:40	+2
Anti-SLA positivo	+2
Nivel de inmunoglobulina	
IgG mayor al límite superior normal	+1
Globulina- γ >1,1 veces límite superior normal	+2
Características histológicas	
Compatible con HAI	+1
Características típicas de HAI (hepatitis de interfase)	+2
Hepatitis viral ausente	+2
Sumatoria del puntaje pretratamiento	
HAI definitiva	\geq 7
HAI probable	\geq 6

Tomado de: Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primer. 2018;4(1):1-21. (23).

Tratamiento

Tratamiento de primera línea

Los objetivos del tratamiento se basan en la mejoría clínica del paciente, suprimir la actividad inflamatoria hepática y lograr la remisión histológica y bioquímica, definida como la disminución de IgG y AST, 2 puntos menos de su límite superior, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y la fibrosis, sin embargo, en el 20 % existe el riesgo de recaída luego de la remisión. La primera línea se recomienda en todos los pacientes diagnosticados con HAI, excepto en aquellos con HAI inactiva, demostrada bioquímica, clínica e histológicamente (2,17).

El fármaco de elección como primera línea de tratamiento en la fase de inducción para la remisión, según la AASLD, es la prednisona en dosis de 20-40 mg/día, asociada a azatioprina (50-150 mg/día) y en combinación con antiácidos, y en pacientes en los que se prevea una duración de menos de 6 meses de tratamiento, como en el caso de sospecha de lesión similar a HAI inducida por fármacos, se prefiere la prednisona en monoterapia a dosis mayores (40 a 60 mg/día), por otro lado, la EASL recomienda el uso de prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día y diferir el inicio de la azatioprina (AZA) durante 2 semanas, después de valorar la respuesta al tratamiento con esteroides y descartar, aunque muy poco probable, una hepatitis inducida por AZA. Este esquema farmacológico ha demostrado altas tasas de remisión, que alcanzan cifras del 75 al 80 % (11,13,17).

La fase de mantenimiento, que constituye la segunda etapa, se instaura una vez se alcance la remisión, el objetivo de esta fase es disminuir paulatinamente las dosis de esteroides a razón de 2.5-5 mg cada 2-4 semanas, hasta alcanzar dosis mínimas de 5-10 mg/día, o suspender el fármaco por completo, para continuar con AZA en monoterapia, monitorizando la remisión bioquímica cada 2 semanas (2,17).

Aproximadamente el 15 % de pacientes no logran la remisión con las dosis establecidas, en estos casos, el incremento de la dosis de esteroides y de AZA, podría inducir una mejoría clínica y bioquímica, sin embargo, los efectos adversos, que con dosis estándar ocurren en el 20-30 % en pacientes con AZA y hasta un 30 % en pacientes con esteroides, aumentan, pudiendo llegar a complicaciones graves como citopenia, pancreatitis o toxicidad hepática, que en mucho de los casos, es indicación para suspender la medicación e iniciar otras líneas de tratamiento (13).

Sin embargo, hasta el 80% de pacientes en corticoterapia, sobre todo en dosis altas y a los 2 años de tratamiento, presentan efectos adversos como: aumento de peso, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cambios en el estado de ánimo e inclusive psicosis, lo que obliga a disminuir las dosis e inclusive suspender los esteroides; la osteoporosis, que constituye otra complicación frecuente, puede prevenirse con la administración conjunta de vitamina D suplementaria y una adecuada dieta rica en calcio (34).

Las guías de la sociedad británica, así como de la EASL y AASLD, recomiendan el uso de budesonida en dosis de 3 mg TID en la fase de remisión y BID en la de mantenimiento, combinada con AZA, en pacientes no cirróticos o con falla hepática aguda, como alternativa a los esteroides de primera línea, ya que se ha demostrado en varios estudios, la eficacia y seguridad de esta, con remisión en menos de 6 meses en el 60% de casos y normalización de transaminasas a los 36 meses en el 79%, sobre todo en HAI de reciente aparición, además de presentar menores efectos adversos, en solo el 28% de pacientes versus el 53% producidos por la prednisona (13,17,35).

Feng-Bing Lu y col. en su metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados, concluyó que los tratamientos con mayor efectividad fueron: en primer lugar, la budesonida/AZA, seguido de la prednisona en monoterapia y por último la prednisona/AZA (35).

Una de las alternativas mayor estudiadas es el uso de Micofenolato (MMF), que en algunos centros de salud se usa como primera línea, alcanzando cifras de remisión de hasta el 75% en 24 meses, útil en pacientes con HAI refractaria a esteroides y/o intolerancia a AZA, en donde ha demostrado ser altamente eficaz como segunda línea o tratamiento de rescate, sobre todo en combinación con prednisona, sin embargo, presenta una gran cantidad de efectos adversos, en su mayoría gastrointestinales, además de ser altamente teratogénico, lo que constituye una desventaja teniendo en cuenta que HAI se presenta en mujeres jóvenes en edad reproductiva, otra limitación es su alto costo, que puede llegar a ser 6 a 7 veces superior a AZA (11,17).

Otro fármacos eficaces como tratamientos alternativos son los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y la ciclosporina A, que actúan inhibiendo la actividad de Treg e IL-2, algunos estudios recomiendan el uso de la ciclosporina A en pacientes no respondedores a esteroides o AZA, sin embargo los resultados no son concluyentes y se restringe su uso por su alta nefrotoxicidad y neurotoxicidad, además de incrementar el riesgo de infección y malignidad a largo plazo, por otro lado el tacrolimus, produce menor nefrotoxicidad y tiene un mayor efecto inhibitor, muy pocos estudios han demostrado la remisión histológica y bioquímica y se necesitan más investigaciones para recomendar su uso (11).

Tratamiento de tercera línea

El tratamiento con biológicos es una alternativa recientemente implementada y aún en investigación, se ha visto resultados con el uso de anticuerpos monoclonales, como el rituximab e infliximab, en pacientes con HAI refractaria y/o de difícil manejo. El rituximab actúa sobre las células B uniéndose a la glicoproteína de superficie CD20, se cree que su eficacia, a pesar de que la HAI es inmunomediada por las células T, se debe a su efecto apoptótico, causando depleción de linfocitos B y por lo tanto disminuyendo su función presentadora de antígenos; el principal efecto adverso es la infección, que en muchos de los casos necesitará manejo hospitalario (11,13).

La AASLD en un estudio que abarcó 22 pacientes con fracaso terapéutico, a pesar de implementar la primera, segunda y tercera línea de fármacos, se les administró 1000 mg de rituximab cada 2 semanas, obteniendo como resultado la normalización de los niveles de transaminasas e IgG al mes de iniciada la terapia y solamente un paciente presentó como efecto adverso infección de vías urinarias a repetición (13).

El infliximab, desde su aprobación hace ya 20 años, ha contribuido de manera significativa en el control de enfermedades autoinmunes, este biológico actúa contra el factor proinflamatorio TNF- α , implicado en la activación y migración celular, sin embargo, hasta la actualidad existen muy pocos estudios de su uso en HAI. Debido al riesgo significativo de hepatotoxicidad, que cursa con síntomas parecidos a HAI y de aparición de otras patologías inmunomediadas tras el uso del fármaco, se lo recomienda únicamente en centros altamente especializados (11).

Trasplante hepático

Las hepatopatías autoinmunes constituyen una de las principales indicaciones de trasplante hepático (TH), aproximadamente el 4% de TH realizados en Europa y Estados Unidos son por HAI, con una supervivencia del paciente y el injerto de 88 y 74% al año y de 80 y 72% a los 5 años respectivamente, la infección la primera causa de mortalidad en los primeros 30 a 180 días post trasplante, sobre todo en pacientes mayores a 50 años (17).

Capítulo III

3.1 Objetivo General

Determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021.

3.2 Objetivos Específicos

- Calcular la frecuencia de HAI en el centro de especialidades gastroenterológicas González
- Identificar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de HAI, de acuerdo al grupo etario, sexo y etnia.
- Determinar las características de la HAI según criterios clínicos, laboratorio e histológico, además de su presentación asociada a CEP y CBP (síndrome de sobreposición).
- Clasificar el tipo de HAI y el tratamiento más frecuente.
- Identificar las principales reacciones adversas medicamentosas del tratamiento de la HAI.

Capítulo IV

Marco metodológico

4.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune utilizando la base de datos anonimizada del centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021.

4.2 Área de estudio

La presente investigación se llevó a cabo en el Centro de especialidad gastroenterológicas González ubicado en la ciudad de Cuenca, Ecuador.

4.3 Universo y muestra

Universo: Base de datos anonimizada de pacientes con diagnóstico de HAI (CIE 10: K75.4), atendidos en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 - agosto 2021

Muestra: El estudio no consideró una muestra pues se trabajó con el universo de registros de pacientes diagnosticados con HAI.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Base de datos anonimizada de pacientes con diagnóstico de HAI atendidos en el centro de especialidades gastroenterológicas González durante el período agosto 2016 - agosto 2021

Criterios de exclusión

- No serán incluidos los registros con datos incompletos.
- Pacientes de nacionalidad extranjera.

4.5 Variables

Las siguientes son variables presentes en la investigación: edad, sexo, etnia, presentación hiperaguda, presentación aguda, hepatitis fulminante, clínica aguda en insuficiencia hepática

crónica, clínica crónica, cirrosis al diagnóstico, enfermedades asociadas, biopsia hepática, puntuación de score diagnóstico revisado, estudios complementarios, HAI tipo 1, HAI tipo 2, tratamiento combinado completo, síndrome de sobreposición HAI/CBP, síndrome de sobreposición HAI/CEP, inducción aislada, tratamiento de mantenimiento, corticoterapia aislada, control de la enfermedad, efectos adversos al tratamiento, mortalidad, trasplante hepático, ver Anexo 1.

4.6 Métodos técnicas e instrumentos para recolección de datos

Métodos

Se empleó el método observacional, partiendo de la revisión retrospectiva de una base de datos anonimizada.

Técnicas

- Análisis documentado de las historias clínicas y recolección de datos mediante el formulario digital.
- Se creó una base de datos en Excel.
- Se validó la información obtenida.
- Se analizó los datos a través de programas estadísticos.

Instrumentos

Se diseñó un formulario de recolección de datos realizado por los autores. (Anexo 2).

Procedimientos

- Autorización: para acceder a la base de datos anonimizada con registro de pacientes con HAI del periodo de estudio, se solicitó autorización al director del centro de especialidades gastroenterológicas González.
- Capacitación: se realizó una capacitación constante con información actualizada en artículos científicos y guías, además del apoyo de profesionales especializados en el campo
- Supervisión: la investigación estuvo supervisada por el director del trabajo de titulación.

4.7 Tabulación y análisis

Los datos del formulario fueron recolectados del sistema informático del centro de especialidades gastroenterológicas González y para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23 para Windows. Las variables cualitativas fueron presentadas como recuentos y porcentajes. Finalmente, para calcular la frecuencia de hepatitis autoinmune se realizó una revisión en la base de datos de la totalidad de pacientes atendidos en el periodo de tiempo 01/08/2016 hasta el 31/08/2021. Todos los estadísticos de resumen fueron presentados en tablas descriptivas.

4.8 Aspectos bioéticos

Los datos analizados fueron manejados con absoluta confidencialidad y anonimato, garantizando la protección de la identidad del paciente mediante la codificación de la información, con restricción de acceso a terceros y la máxima reserva por parte de los autores. Las estadísticas recolectadas fueron de uso exclusivo para este estudio y su revisión se llevó a cabo por los ejecutores y supervisor de la investigación. No existe riesgo para los pacientes, puesto que se trabajó con historias clínicas y bases de datos de personas atendidas en el centro de especialidades gastroenterológicas González, y el beneficio es considerable teniendo en cuenta el aporte científico y social. No es necesario el consentimiento informado debido a que la información se tomó de la base de datos anonimizado del centro antes mencionado. El modo de financiamiento fue a través de recursos propios. Finalmente, los autores declaran que no existe conflicto de interés y cuentan con las actitudes y aptitudes necesarias para llevar a cabo esta investigación, junto al apoyo del director del proyecto.

Capítulo V

Resultados

Tabla 1. Frecuencia de Hepatitis Autoinmune en el Centro de Especialidades Gastroenterológicas González.

	n	%
Pre-tratamiento		
No	22	73,30
HAI Probable	6	20,00
HAI Definitiva	2	6,70
Post-tratamiento		
No	20	66,70
HAI Probable	7	23,30
HAI Definitiva	3	10,00

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Durante el periodo de evaluación (agosto 2016 – agosto 2021), en el centro de especialidades gastroenterológicas González se atendieron un total de 13472 pacientes, de los cuales, a 30 se les hizo el diagnóstico de HAI (CIE 10: K75.4). Sin embargo, según el sistema de puntuación de diagnóstico revisado, de estos 30 pacientes registrados con el diagnóstico de HAI, un 20% (n=6) y un 6,7% (n=2), fueron diagnosticados con HAI probable y definitiva, respectivamente, antes de recibir el tratamiento. Posterior a la administración del tratamiento, el porcentaje de pacientes con HAI probable y definitiva aumentaron a 23,3% (n=7) y a 10% (n=3), respectivamente.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de HAI.

	n	%
Sexo		
Femenino	22	73,3
Masculino	8	26,7
Grupo Etario		
10-19 años	1	3,3
20-39 años	9	30,0
40-64 años	13	43,3
65 años	7	23,3
Etnia		
Mestizo	29	96,7
Indígena	1	3,3
Total	30	100

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 73,3% (n=22) eran del sexo femenino, el 43,3% (n=13) eran del grupo etario de 40-64 años y el 96,7% (n=29) eran mestizos.

Tabla 3. Forma de presentación de HAI.

FORMA DE PRESENTACIÓN		n	%
Hiperaguda			
Negativo		26	86,70
Positivo		4	13,30
Aguda			
Negativo		19	63,30
Positivo		11	36,70
Hepatitis fulminante			
Negativo		30	100,0
Positivo		0	0,0

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

El 13,3% (n=4) de los pacientes tuvieron una presentación hiperaguda de la HAI, mientras que, el 36,7% (n=11) mostraron una forma de presentación aguda. No se registró ningún caso de hepatitis fulminante durante el periodo de evaluación.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con HAI.

	n %
Clínica aguda en insuficiencia hepática crónica	
Negativo	27 90,00
Positivo	3 10,00
Clínica crónica	
No	10 33,30
Si	20 66,70
Cirrosis al diagnóstico	
No	27 90,00
Si	3 10,00
Enfermedades asociadas	
Ninguna	27 90,00
Artritis Reumatoide	2 6,70
Lupus Eritematoso Sistémico	1 3,30

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

En relación a las características clínicas, se observó que el 10% (n=3) de los pacientes tuvieron una presentación aguda de la enfermedad en el contexto de una insuficiencia hepática crónica, el 66,7% (n=20) de los individuos tenían clínica crónica de enfermedad hepática, y que el 10% (n=3) ya habían sido diagnosticados con cirrosis hepática. Además, se encontró que el 6,7% (n=2) de los pacientes padecían concomitante artritis reumatoide y el 3,3% (n=1) tenía el diagnóstico asociado de lupus eritematoso sistémico.

Tabla 5. Estudios complementarios realizados de los pacientes.

	n	%
Biopsia hepática		
No se realiza	27	90,00
Se realiza	3	10,00
Estudios complementarios		
No	25	83,30
Si	5	16,70

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Así mismo, se observó que al 10% (n=3) de los pacientes se les realizó biopsia hepática y que al 16,7% (n=5) se les practicó otros tipos de exámenes complementarios diferentes a estudios histológicos y de laboratorio.

Tabla 6. Síndrome de Sobreposición a HAI.

SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN		n	%
Cirrosis biliar primaria			
Negativo		20	66,70
Positivo		9	30,00
Sero-negativo		1	3,30
Colangitis esclerosante primaria			
Negativo		27	90,00
Positivo		3	10,00

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Con respecto al síndrome de sobreposición, se encontró que el 30% (n=9) de los pacientes resultó positivo para HAI-CBP, mientras que sólo un 10% (n=3) fue positivo para HAI-CEP.

Tabla 7. Clasificación de HAI.

	n	%
HAI tipo 1		
Negativo	5	16,7
Positivo	25	83,3
HAI tipo 2		
Negativo	29	96,7
Positivo	1	3,3

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Según la clasificación de HAI basada en la presencia o no de anticuerpos, se encontró que el 83,3% (n=25) de los pacientes se clasificaron como HAI tipo 1, mientras que solo el 3,3% (n=1) fue clasificado como HAI tipo 2.

Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes con HAI.

	n %
Inducción aislada	
Negativo	22 73,3
Positivo	8 26,7
Corticoterapia aislada	
No	25 83,3
Si	5 16,7
Tratamiento combinado completo	
Negativo	5 16,7
Positivo	25 83,3
Tratamiento de mantenimiento	
Solo inmunomodulador	17 56,7
Inmunomodulador + Corticoide <10 mg/día	4 13,3
Corticoide >10 mg/día	9 30,0

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

En relación al abordaje terapéutico, se encontró que el 83,3% (n=25) de los pacientes recibieron el tratamiento combinado completo recomendado por la AASLD y en el 16,7% (n=5) restante se utilizó corticoterapia aislada por más de 3 meses, así mismo se observó que del total de pacientes el 26,7% (n=8) se encontraban en la primera etapa de tratamiento (inducción aislada). Como tratamiento de mantenimiento, al 56,7% (n=17) de los individuos se les indicó el inmunomodulador como monoterapia, al 30% (n=9) se le prescribió adicionalmente un corticoide en dosis >10 mg/día, mientras que, al 13,3% (n=4) restante se les indicó terapia combinada (Inmunomodulador + Corticoide <10 mg/día)

Tabla 9. Efectos adversos del tratamiento indicado a los pacientes con HAI.

	n	%
Efectos adversos		
Ninguno	19	63,3
Aumento de peso	1	3,3
Cambios en el estado de ánimo	6	20,0
Diabetes mellitus tipo 2	1	3,3
Trastornos hematológicos	3	10,0

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Entre los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento se encontró los cambios del estado de ánimo (20%; n=6), los trastornos hematológicos (10%; n=3), el aumento de peso (3,3%; n=1) y la diabetes mellitus tipo 1 (3,3%; n=1).

Tabla 10. Control de enfermedad, mortalidad y trasplante hepático de los pacientes con HAI.

	n	%
Control de la enfermedad		
No	8	26,7
Si	22	73,3
Mortalidad		
No	30	100,0
Trasplante hepático		
No	30	100,0

Fuente: Base de datos

Realizado por: Los autores.

Finalmente, se encontró que en el 73,3% (n=22) de los pacientes fue posible alcanzar un control de la enfermedad. No se registraron casos de decesos o trasplantes hepáticos durante el periodo de evaluación.

Capítulo VI

Discusión

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria crónica, progresiva e inmunomediada, de etiología incierta, con formas de presentación y manifestaciones clínicas variables. Así, esta hepatopatía se caracteriza por tener una amplia gama de manifestaciones clínicas, lo que representa un verdadero reto para el médico; sin embargo, realizar un diagnóstico apropiado y temprano es la única forma de lograr el inicio oportuno de tratamiento, disminuyendo la progresión de la enfermedad y brindándole al paciente la oportunidad de una buena calidad de vida [\(14\)](#). A nivel global, la HAI se encuentra epidemiológicamente caracterizada, no obstante, en nuestro medio, especialmente en la ciudad de Cuenca, no existen suficientes estudios que permitan conocer el comportamiento, presentación, respuesta a tratamiento y manejo clínico de esta enfermedad. Ante esto, la presente investigación pretende determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021.

La muestra del presente estudio estuvo conformada principalmente por pacientes del sexo femenino, por individuos del grupo etario de 40-64 años y por mestizos. De manera similar, Tamimi y cols. (36), llevaron a cabo un estudio retrospectivo en una población de Medio Oriente, donde se incluyeron a 30 pacientes con HAI, los cuales, en su mayoría eran del sexo femenino (83,3%) y tenían un promedio de edad de 44 años. En concordancia con estos resultados, Abbas y cols. (37), desarrollaron una investigación retrospectiva que incluyó a 124 participantes con HAI, donde el 63% eran pacientes femeninas, siendo la edad media de 45 años, ubicándose la mayoría de los individuos en la cuarta o quinta década de vida. Así mismo, en el estudio retrospectivo conducido por Martínez-Casas y cols. (38), en el que se incluyeron a un total de 210 pacientes con HAI, se encontró que más del 90% de la muestra eran mujeres y sujetos de la raza mestiza, además, se observó que la edad promedio era de 48 años. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura, donde las mujeres y los sujetos de la edad media son los que, en mayor proporción, debutan o presentan manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes; de hecho, en el estudio de Tunio y cols. (39), se encontró que las mujeres tienen hasta 3,21 veces más riesgo de padecer HAI en comparación con hombres ($p < 0,0001$), que en los ancianos (> 65 años) el riesgo es de 2,51 veces mayor en comparación con adultos (18 - 65 años) y niños (< 18 años) ($p < 0,0001$).

y que los caucásicos tenían 1,12 veces mayores posibilidades de padecer HAI en comparación con afroamericanos, asiáticos e hispanos ($p < 0,0001$).

Antes del tratamiento, la frecuencia de pacientes con HAI definitiva fue del 6,7%, mientras que la de HAI probable fue del 20%. Después del tratamiento, el 10% de los individuos fueron diagnosticados con HAI definitiva, mientras que, el 23,3% fueron categorizados como HAI probable. En esta misma línea de hallazgos, Zheng y cols. (40), reportaron que en su estudio la frecuencia de HAI probable y definitiva fue de 6,5%. En contraste, cifras superiores fueron reportadas por otros autores. Así, Shen y cols. (41), encontró que casi el 34% de los pacientes cumplieron con criterios de HAI definitivo postratamiento, mientras que, Omagari y cols. (42) reportó una incidencia postratamiento de 46% y 45% de casos probables y definitivos de HAI, respectivamente. Por su parte, Fernández y cols. (43) y van Gerven y cols. (44) encontraron que en sus muestras, la prevalencia de HAI fueron sustancialmente altas, alcanzando valores de 57% y de 97%, respectivamente. Esta variabilidad en la frecuencia reportada de HAI a través del mundo, es un reflejo de la existencia e influencia de factores propios de cada región, como lo es la genética o la raza, las cuales determinan el debut, presentación, tipo y severidad de HAI (45).

En concordancia con lo anterior, en el estudio conducido por Tunio y cols. (39), donde se recopilaron datos de registros médicos electrónicos de 26 sistemas integrados de atención médica en los Estados Unidos, se identificó una cohorte de pacientes con diagnóstico de HAI en donde la tasa de prevalencia general de HAI fue de 31,2 casos por cada 100 000 habitantes. Y es que, la prevalencia de esta hepatopatía a nivel mundial está aumentando. Evidencia epidemiológica reporta prevalencias de 19,44, 22,80 y 12,99 por 100.000 personas en Europa, EE. UU. y Asia, respectivamente, encontrando que, para cada una de estas regiones, la incidencia anual de HAI fue de 1,37, 1,00 y 1,31 por 100.000 personas, respectivamente. Estos hallazgos podrían deberse a la mayor conciencia de los conceptos y herramienta de diagnósticos de enfermedades (46).

La presentación aguda del cuadro clínico fue la más frecuente, aunque, en dos tercios de la muestra se reportaron síntomas sugerentes de enfermedad hepática crónica. Solo 3 pacientes fueron identificados con cirrosis hepática, mientras que, a otros tres pacientes se les asoció otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Estudios complementarios y toma de muestras para biopsias hepáticas solo fueron realizados a menos de seis pacientes. De la misma forma, en el estudio de Tamimi y cols. (36), se observó que el 60% de los pacientes tuvieron una presentación aguda del cuadro clínico, y que en aquellos a quienes se les realizó biopsia hepática (53%), se evidenció fibrosis de leve a moderada sin cirrosis. Así mismo, Martínez-Casas y cols. (38), reportó que

en su estudio la forma de presentación aguda de la enfermedad fue la más frecuente (36,3%), aunque la proporción de pacientes con cirrosis hepática (20,8%) si fue muy superior a lo observado en el presente estudio. Cifras más altas de cirrosis fueron reportadas por Abbas y cols. (37), quienes observaron una tasa que alcanzó el 50%; además, estos autores informaron que el hipotiroidismo y el lupus eritematoso sistémico fueron las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas a HAI. En esta misma línea de hallazgos, Tunio y cols. (39), reportaron que los pacientes con HAI tenían más probabilidades de tener antecedentes de síndrome de Sjogren, LES, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, tiroiditis autoinmune, psoriasis y diabetes tipo 1, siendo el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide las comorbilidades más frecuentes. Según la literatura, la HAI se caracteriza por ser diagnosticada cuando debuta con cuadros agudos, debido a que las presentaciones clínicas tempranas tienen manifestaciones vagas e inespecíficas; además, la falta de protocolos de detección temprana y la evaluación médica tardía, tampoco permiten que las enfermedades autoinmunes sean diagnosticadas oportunamente (47,48).

De los síndromes de sobreposición, el HAI-CBP fue el más frecuente, sin embargo, solo se diagnosticó en aproximadamente un tercio de la muestra. La gran mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con HAI tipo 1. En concordancia con estos resultados, Abbas y cols. (37), reportaron que en su estudio la HAI-CBP fue el síndrome de sobreposición más frecuentemente identificado con un 17,7%, al igual que, la HAI tipo 1 fue el que mayormente se diagnosticó a los pacientes con el 54,8%. De manera similar, Martínez-Casas y cols. (38), reportaron que el 15,2% tenían síndrome de superposición HAI-CBP, cifra superior a lo reportado por Tunio y cols. (39), donde la HAI-CBP alcanzó una proporción del 7%. En el estudio de Tamimi y cols. (36), se encontró que el 6,7% de los pacientes presentaban síndrome de superposición HAI-CBP y que el 56,7% se les diagnosticó con HAI tipo, al 6,7% con HAI tipo 2 y a un 30% con HAI seronegativa. La variabilidad del tipo de HAI pareciera tener una base genética y sociodemográfica, ya que epidemiológicamente se ha observado que, en el este de Asia, la mayoría de los pacientes con HAI son de tipo 1, siendo muy extraño encontrar pacientes con la HAI de tipo 2. Sin embargo, esta última es más frecuente en el sur de Asia, en proporciones similares a la observada en Europa y EE. UU (46).

En relación al abordaje terapéutico, se encontró que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento combinado completo durante la fase de inducción, mientras que, en la fase de mantenimiento, la indicación del inmunomodulador como monoterapia fue lo más frecuentemente observado. Similarmente, Martínez-Casas y cols. (38), informaron que la gran mayoría de sus pacientes (91%) recibieron esteroide e inmunomodulador en la fase de

inducción, siendo también esta combinación el abordaje terapéutico más frecuentemente indicado en la fase de mantenimiento, aunque en menor proporción (71%). Por su parte, Tamimi y cols. (36), reportaron que la mayoría de los pacientes (73,3%) en su estudio fueron tratados inicialmente con prednisona, con combinación de azatioprina en el 16,7% de los pacientes. Tunio y cols. (39), informaron que el 60,5% de su muestra tomaban prednisona o budesónida, mientras que el 35,8% de los pacientes tomaban azatioprina. La prednisona o prednisolona sola o en combinación con azatioprina sigue siendo el tratamiento principal para la hepatitis autoinmune (17).

Finalmente, en el presente estudio no se registraron casos de decesos o de trasplantes hepáticos en los pacientes incluidos, lográndose controlar la enfermedad en casi tres cuartos de los pacientes analizados. En contraste con este último hallazgo, Fernández y cols. (43) reportaron que la tasa de remisión fue del 55% en su muestra, mientras que, Tamimi y cols. (36), informaron que luego de 6 meses de tratamiento inicial, el 66,7% de los pacientes lograron la remisión bioquímica, el 13,3% tuvieron una respuesta incompleta, el 6,7% (dos pacientes) no mejoraron, de los cuales, uno falleció por complicaciones relacionadas con la HAI. Así mismo, Martínez-Casas y cols. (38), reportaron que la remisión bioquímica se logró en el 87% de los pacientes, la remisión parcial en el 11%, mientras que en el restante 2% de los pacientes no hubo respuesta al tratamiento. Estos mismos autores informaron que el 5,6% de los pacientes recibieron trasplante hepático y que el 2,8% fallecieron durante el periodo de seguimiento. En aquellos pacientes donde el tratamiento fracasó probablemente se debe a la presencia de complicaciones o efectos adversos de la terapia, tales como la intolerancia, HTA, DM, el aumento de peso o la osteoporosis, condiciones que puedan conducir a la reducción de dosis o a la mala adherencia al tratamiento (49). En relación a esto, los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento del presente estudio fueron los cambios en el estado de ánimo, los trastornos hematológicos, el aumento de peso y la DM tipo 2. Similarmente, Dalekos y cols. (50), quienes condujeron un estudio prospectivo en 259 pacientes con HAI, donde gran parte de ellos recibieron prednisona + micofenolato, observaron que las infecciones oportunistas, las miopatías y la osteoporosis, fueron los efectos adversos predominantes.

El desarrollo de la presente investigación permitió establecer el comportamiento epidemiológico, clínico y terapéutico de la HAI en la localidad. Es necesario señalar que el estudio se desarrolló en un centro privado, donde la condición socioeconómica de los pacientes permitió la adherencia oportuna al tratamiento. Así mismo, fueron evaluados por especialistas en el campo de la hepatología, por lo que el diagnóstico se basó predominantemente en el criterio médico, sin la necesidad de exámenes complementarios

como biopsia; por otro lado, el tratamiento se ajustó a las recomendaciones de las guías clínicas internacionales, observándose una alta tasa de remisión de la enfermedad, nula mortalidad y ningún caso de trasplante hepático. Por lo tanto, los resultados de la presente investigación se pudieran extrapolar al sector público para la mejora de resultados en el abordaje de esta enfermedad.

Capítulo VII

Conclusiones y recomendaciones

CONCLUSIONES

- Del total de 13472 usuarios atendidos en el centro de especialidades gastroenterológicas González en el periodo agosto 2016 – agosto 2021 se determinó un total de 30 pacientes diagnosticados con HAI, con predominio del sexo femenino, grupo etario de 40-64 años y etnia mestiza.
- La mayoría de los pacientes (36.7%) debutaron con una forma de presentación aguda, siendo la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico las enfermedades más frecuentemente asociadas. Un bajo porcentaje (10%) de participantes tenían diagnóstico de cirrosis hepática.
- Se observó predominio del tipo 1 de hepatitis autoinmune, siendo la terapia inicial combinada y el tratamiento inmunomodulador de mantenimiento las estrategias terapéuticas más indicadas.
- Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento fueron los cambios en el estado de ánimo, los trastornos hematológicos, el aumento de peso y la DM tipo 2.

Recomendaciones

- Se recomienda a los profesionales de salud sospechar la presencia de hepatopatías autoinmunes en pacientes femeninas con clínica sugestiva de enfermedad hepática inespecífica, particularmente en la cuarta o quinta década de vida.
- Considerar el criterio clínico como principal herramienta de diagnóstico, para evitar la práctica de procedimientos invasivos y de alto costo como la biopsia.
- Tener en cuenta la investigación de otras patologías autoinmunes como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, por sus altas tasas de sobreposición con la hepatitis autoinmune, sobre todo si no existe una respuesta esperada al tratamiento.
- Se sugiere que las estrategias terapéuticas se sujeten a las recomendaciones de las guías internacionales, ya que se ha demostrado su eficacia, con altas tasas de remisión y disminución significativa de la morbi-mortalidad.
- La administración del tratamiento debe ser monitorizada por el personal sanitario a cargo, de forma que se pueda identificar y manejar oportunamente los efectos adversos asociados a los fármacos.
- Se recomienda diseñar estudios multicéntricos de gran escala, con seguimiento longitudinal-prospectivo, que permita establecer un comportamiento más integral de la HAI en la región.

Referencias bibliográficas

1. Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?source=history_widget
2. Rojas Diaz S, Jiménez Martínez C, Saenz Ramírez V, Arias Amador K. Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cienc Salud Integrando Conoc.* 2021;5(3):6-17.
3. de Boer YS, van Gerven NMF, Zwiers A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology.* 2014;147(2):443-452.e5.
4. Wang M, Zhang H. The pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Front Lab Med.* 2018;2(1):36-9.
5. Gallego Pérez B. Hepatitis autoinmune: Análisis epidemiológico y de las características clínicas en la Región de Murcia [Internet] [Tesis Doctoral]. [España]: Universidad de Murcia; 2020 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/85370>
6. Garcés AM, Loayza RA, Zúñiga W, Zárate A. Síndrome de superposición hepatitis autoinmune -colangitis biliar primaria. *Medicinas UTA.* 2019;3(3):61-6.
7. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):58-69.
8. Halliday N, Dyson JK, Thorburn D, Lohse AW, Heneghan MA. Review article: experimental therapies in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(7):1134-49.
9. Fernández Daza E, Fernández JE, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Med Lab.* 2008;14(11-12):533-46.
10. Baiges A, García-Pagán J. Enfermedades hepáticas raras ¿Qué significa? ¿Cómo afrontarlas por médicos y pacientes? [Internet]. ASSCAT. 2019 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/enfermedades-hepaticas-raras-que-significa-como-afrontarlas-por-medicos-y-pacientes/>

11. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043.
12. Estrada Redondo CM. Caracterización clínica de pacientes con Hepatitis autoinmune atendidos en una institución de salud de la Región Caribe colombiana [Internet] [Tesis de Especialización]. [Colombia]: Universidad Libre; 2019 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <http://repository.unilibre.edu.co/handle/10901/17899>
13. Acuña Corrales JS. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la hepatitis autoinmune, más allá de lo convencional [Internet] [Tesis de Maestría]. [Ecuador]: Universidad Central de Ecuador; 2021 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/23534>
14. Díaz-Ramírez GS. Diagnóstico de hepatitis autoinmune. *Hepatología*. 2020;1(1):23-35.
15. Suárez MS. Resultados del seguimiento a largo plazo de pacientes cubanos con hepatitis autoinmune en el Instituto de Gastroenterología. *Bol Científico Cimeq*. 2020;1(20):6.
16. Guillén EC, Cohen-Rosenstock S, Carvajal WP. Revisión de tema: hepatitis autoinmune. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2018 [citado 8 de abril de 2023];8(4). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/34241>
17. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
18. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna*. 2004;21(7):34-48.
19. Ramírez GSD, Casas OYM, Zuluaga JIM, Gómez JHD, Maya OM, Sánchez OS, et al. Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019;34(2):135-43.
20. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(10):1681-6.

21. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(2):87-96.
22. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2018;95:133-43.
23. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):1-21.
24. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):887-913.
25. Méndez-Sánchez N, Esquivel M. Hepatología. Conceptos básicos y clínicos [Internet]. México, D. F: McGraw Hill Medical; 2016 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en:<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1804§ionid=123172950>
26. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2008;14(21):3368-73.
27. Villalba HH, Alvarado AH, Tinoco FC, Franco JF, Serrano RM, Granadillo MM. SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ENTRE HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. *Biociencias*. 2020;15(1):103-11.
28. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol México*. 2015;80(2):150-9.
29. Heneghan MA. Autoimmune hepatitis variants: Definitions and treatment [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-variants-definitions-and-treatment?topicRef=3665&source=see_link#H1
30. Guatibonza-García V, Gaete PV, Pérez-Londoño A, Puerto-Baracaldo DK, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO, et al. Poor performance of anti-mitochondrial antibodies for the diagnosis of primary biliary cholangitis in female Colombian patients: A single-center study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4890-9.

31. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and Management of Overlap Syndromes. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):81-97.
32. 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;70(2):587-96.
33. Kokuina E. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTOANTICUERPOS AL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE Y MIOPATÍAS INFLAMATORIAS. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017 [citado 8 de abril de 2023];33(S1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/746>
34. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(9):1156-63.
35. Lu FB, Hu ED, Xu LM, Hu YB, Chen L, Wu JL, et al. Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018;15(6):4838-50.
36. Tamimi TA, Sallam M, Rayyan D, Farah R, Alkhulaifat D, Al-Ani A, et al. Clinical Characteristics of Autoimmune Hepatitis in a Middle Eastern Population: A Tertiary Care Center Experience. *J Clin Med.* 2023;12(2):629.
37. Abbas Z, Asim M, Saeed A, Siddiqui B, Abbas M. The Spectrum of Autoimmune Liver Disorders, Clinical Presentation, and Autoantibodies in Patients From a Tertiary Care Center in Pakistan. *Cureus.* 2021;13(11):e19789.
38. Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, Santos Ó, Muñoz Maya O, Donado Gómez JH, et al. Autoimmune hepatitis - primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):544-52.
39. Tunio NA, Mansoor E, Sherif MZ, Cooper GS, Sclair SN, Cohen SM. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: A Population Based National Study. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(10):903-10.
40. Zheng L, Liu Y, Shang Y, Han Z, Han Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute severe autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):93.

41. 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*. 2018;2018:e3513206.
42. Omagari K, Masuda J, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2000;39(12):1008-12.
43. 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*. 2017;85:8-14.
44. 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*. 2014;49(10):1245-54.
45. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2007;46(6):1828-35.
46. Katsumi T, Ueno Y. Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2022;42(9):2015-22.
47. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(4):365-85.
48. Lammert C, Chalasani SN, Atkinson EJ, McCauley BM, Lazaridis KN. Environmental risk factors are associated with autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2021;41(10):2396-403.
49. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-97.
50. 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 Off J Int Assoc Study Liver*. 2021;41(7):1592-9.
51. Talari K, Goyal M. Retrospective Studies – Utility and Caveats. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(4):398-402.

Anexos

Anexo A. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Base de datos anonimizadas	Numérica
Sexo	Características fenotípicas de un individuo	Base de datos anonimizada.	Hombre Mujer
Etnia	Conjunto de personas que pertenece a una misma raza, comparte una cultura.	Base de datos anonimizadas	Blanco Mestizo Mulato Afroamericano Indígena
Presentación hiperaguda	Caracterizada por bilirrubina total > 5 mg/dl más alteración de enzimas hepáticas AST / ALT	Valores de laboratorio de base de datos anonimizada	Positivo o negativo
Presentación aguda	Caracterizada por una bilirrubina total >1 mg/dl pero <5 mg/dl más alteración de enzimas hepáticas AST / ALT	Valores de laboratorio de base de datos anonimizada	Positivo o negativo

Hepatitis fulminante	Cumple criterios de Kings College y clichey, que requiere ser internado	Características clínicas de base de datos anonimizada	Positivo o negativo
Clínica aguda en insuficiencia hepática crónica	Pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que presentan hepatitis aguda con actividad inflamatoria autoinmune.	Características clínicas de base de datos anonimizada	Positivo o negativo
Clínica crónica	Síntomas inespecíficos de hepatitis: fatiga, astenia, dolor abdominal, vómitos, fiebre, prurito, artralgia, amenorrea.	Características clínicas de bases de datos anonimizadas.	Presenta síntomas inespecíficos o no
Cirrosis al diagnóstico	Pacientes que presentan signos clínicos de cirrosis al momento del diagnóstico inicial y que se comprueba con exámenes complementarios	Características clínicas y resultados de exámenes complementarios de base de datos anonimizada	Positivo o negativo
Enfermedades asociadas	Paciente que presenta otras patologías concomitantes a la HAI, autoinmunes o no.	Características clínicas de bases de datos anonimizadas	Tiroiditis autoinmune Artritis reumatoide Diabetes Mellitus tipo 1

			<p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Síndrome de Sjogren</p> <p>Ninguna</p>
Biopsia hepática	Paciente diagnosticado por biopsia hepática.	Base de datos anonimizada	<p>Hepatitis de interfaz</p> <p>Emperipolesis</p> <p>Rosetas</p> <p>Otras características</p> <p>No se realiza</p>
Puntuación de score diagnóstico revisado.	Utilizado para el diagnóstico de HAI, la cual está basado en criterios clínicos, histológicos y de laboratorio.	Características clínicas, laboratorio e histología de bases de datos anonimizadas.	<p>Puntaje pretratamiento:</p> <p>HAI definitiva: >15</p> <p>HAI probable: 10-15</p> <p>Puntaje postratamiento:</p> <p>HAI definitiva: >17</p> <p>HAI probable: 12-17</p>
Estudios complementarios	Diagnosticado con estudios diferentes a: Laboratorio (excepto	Base de datos anonimizada	<p>Positivo</p> <p>Negativo</p>

	estudios genéticos) e histológicos		
HAI tipo 1	Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos positivos: ANA / SMA	Resultados de laboratorio	Positivo: $\geq 1:40$ Negativo: $<1:40$
HAI tipo 2	Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos positivos: anti-LKM1 y/o anti-LC1	Resultados de laboratorio	Positivo: $\geq 1:40$ Negativo: $<1:40$
Tratamiento combinado completo	Terapia de primera línea, recomendada por la AASLD, Para la fase de inducción: prednisona en dosis 20-40 mg/día y para la fase de mantenimiento azatioprina a dosis de 50-100 mg/día	Datos de bases de datos anonimizadas	Positivo, negativo o tratamiento inadecuado
Síndrome de sobreposición HAI/CBP	Definido por los criterios de paris, necesitando de al menos 2 de los 3 criterios por entidad	Datos de laboratorio	Positivo o negativo Seropositivo o seronegativo
Síndrome de sobreposición HAI/CEP	Reconocimiento de alteraciones en la biopsia hepática, CPRE y/o colangio-RM	Datos de procedimiento - laboratorio	Positivo o negativo Seronegativo

Inducción aislada	Pacientes que se encuentran en la primera etapa de tratamiento, con dosis de prednisona 20-40 mg/día, asociada a azatioprina 50-10 mg/día > 3 meses.	Datos de historia clínica	Positivo o negativo
Tratamiento de mantenimiento	Pacientes en la segunda etapa con reducciones graduales de prednisona hasta dosis de 5-10 mg/día mas inmunomodulador o solo inmunomodulador	Datos de historia clínica	Solo inmunomodulador Inmunomodulador mas corticoide <10mg/dia Corticoide >10mg/dia
Corticoterapia aislada	Corticoide usado > 3 meses. en el tratamiento de HAI.	Datos en la historia clínica	Si No
Control de la enfermedad	Normalización de enzimas hepáticas con el tratamiento	Datos de laboratorio	Sí o No
Efecto adversos al tratamiento	Caracterizado por: aumento de peso, diabetes mellitus, hipertensión, inestabilidad emocional e incluso psicosis.	Datos de historia clínica	Aumento de peso Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión arterial Cambios en el estado de ánimo

			Osteopenia / osteoporosis Trastornos hematológicos Ninguno
Mortalidad	Se reconoce que el paciente ha fallecido	Datos de historia clínica	Positivo o negativo
Trasplante hepático	Reemplazo del hígado patológico por un hígado sano	Datos de historia clínica	Sí o No

Anexo B. Formulario de recolección de datos

Formulario de recolección de datos

INSTRUCTIVO

- Para el presente formulario se utilizará información obtenida de una base de datos anonimizada de los pacientes con diagnóstico de HAI en el centro de especialidades gastroenterológicas Gonzalez en el periodo agosto 2016 - agosto 2021

Formulario N° ____

Sexo: Masculino

Femenino

Edad: _____

Autoidentificación: _____

1. Diagnosticado a través del sistema de puntuación revisado.

1. Puntuación Score diagnóstico pretratamiento:

>15 puntos: HAI definitiva

10-15 puntos: HAI probable

No.

b. Puntuación Score diagnóstico post-tratamiento:

>17 puntos: HAI definitiva

12-17 puntos: HAI probable

No.

2. Síntomas al momento de la presentación inicial

Ictericia

Fatiga

Amenorrea

Prurito

Dolor abdominal

Astenia

Vómitos

Artralgias

Dermatológicos

Fiebre

Alteración del estado de conciencia

Otros: _____

3. Clasificación de la HAI según autoanticuerpos.

Tipo I

Tipo II

4. Asociación con síndrome de sobreposición.

- HAI/CBP
- HAI/CBP seronegativa
- HAI/CEP
- No.

5. Forma de presentación al momento del diagnóstico

- Hiperaguda
- Aguda
- Aguda en insuficiencia hepática crónica
- Hepatitis fulminante
- Crónica

6. Presenta cirrosis al diagnóstico.

- Sí No

7. Características en la biopsia hepática diagnóstica

- Hepatitis de interfaz
- Emperipolesis
- Rosetas.
- Ninguna
- Otras _____

8. Estudios diagnósticos empleados

- Histológico y laboratorio (excepto estudios genéticos)
- Estudios genéticos

Otros.

9. Línea terapéutica utilizada

Terapia combinada completa

Terapia alternativa

Tratamiento inadecuado

Otros.

10. Corticoide usado

Prednisona

Prednisolona

Budesonida

11. Enfermedades asociadas

Tiroiditis autoinmune

Artritis reumatoide

DM tipo 1

LES

Sd. Sjogren

Ninguno

Otros: _____.

12. Reacciones adversas medicamentosas

Aumento de peso

DM tipo 2

Hipertensión arterial

Cambios en el estado del ánimo

Osteoporosis

Trastornos hematológicos

Otros: _____

Ninguno

13. Presentó efectos adversos al tratamiento

Si

No

¿Cuáles? _____

14. Hubo normalización de enzimas hepáticas una vez iniciado el tratamiento

Si

No

15. El paciente se sometió o es candidato a trasplante hepático

Si

No

16. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte.
