

ORIGINAL

Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte



Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez^{a,*}, Juan Ignacio Marín-Zuluaga^{b,c},
Jorge Hernando Donado-Gómez^d, Octavio Muñoz-Maya^{b,c}, Óscar Santos-Sánchez^{b,c}
y Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez^{b,c}

^a Hepatología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^d Unidad de Epidemiología e Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Recibido el 6 de junio de 2017; aceptado el 15 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Hepatitis autoinmune;
Latinoamérica;
Cirrosis hepática;
Inmunosupresores;
Trasplante de hígado

Resumen

Introducción: La hepatitis autoinmune es una hepatopatía con impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Pocos datos epidemiológicos existen sobre esta en Latinoamérica y Colombia.

Objetivos: Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con hepatitis autoinmune; el tratamiento y la respuesta al mismo, la evolución y curso de la enfermedad, requerimiento de trasplante hepático y mortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó una cohorte histórica de pacientes atendidos en un hospital universitario de Medellín, Colombia entre enero de 2010 y diciembre de 2016 con ≥ 16 años de edad al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune. Se recolectó la información a partir del registro de historias clínicas. Análisis estadístico utilizando SPSS versión 20.

Resultados: Se incluyeron 278 pacientes, el 90% eran mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 50 años. Un 37,8% estaban cirróticos al momento del diagnóstico. La remisión bioquímica fue del 85%. En los pacientes que progresaron a cirrosis se encontró una mayor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sebastiandiazr@gmail.com
(G.S. Díaz-Ramírez).

KEYWORDS

Autoimmune hepatitis;
Latin America;
Liver cirrhosis;
Immunosuppressive;
Liver transplantation

proporción de hombres (21,2 vs. 7,8%, $p=0,027$), una mayor frecuencia de síndrome de solapamiento HAI-CEP (6,0 vs. 0%, $p=0,006$), una menor remisión bioquímica (57,6 vs. 89%, $p<0,001$) y una mayor frecuencia de no respuesta al tratamiento (12,1 vs. 1,6%, $p=0,004$).

Conclusión: La hepatitis autoinmune no es infrecuente en la población colombiana, predomina en mujeres pero tiene un comportamiento desfavorable en hombres. Un importante número de pacientes están cirróticos al momento del diagnóstico, la respuesta al tratamiento y complicaciones en nuestra población son similares a las descritas mundialmente.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Characterization of patients with autoimmune hepatitis at an university hospital in Medellín-Colombia: cohort study

Abstract

Introduction: Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease that impacts on morbidity and mortality of patients. Few epidemiological data exist of this in Latin America and Colombia.

Objectives: The aim of this study is to describe the demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients; the treatment and the response to it, the evolution and course of the disease, requirement of liver transplantation and mortality.

Methods: Historical cohort study that include patients attended at an University Hospital in Medellín, Colombia between January 2010 and December 2016 with ≥ 16 years age at the time of diagnosis of autoimmune hepatitis. Data collection was done from the review of medical records. Statistical analysis was performed using SPSS version 20.

Results: The study included 278 patients, 90% of the patients were women, the median age at diagnosis was 50 years. 37.8% were cirrhotic at the time of diagnosis. The biochemical remission was 85%. In patients who developed cirrhosis it was found a higher proportion of men (21.2 vs. 7.8%, $p=.027$), a greater frequency of overlap autoimmune-primary sclerosant cholangitis (6.0 vs. 0% $p=.006$) and a greater frequency of non-response to treatment (12.1 vs. 1.6%, $p=.004$).

Conclusion: Autoimmune hepatitis is not a rare disease in Colombian population; it predominates in women but has a less favourable course in men. An important number of patients are cirrhotic at the time of diagnosis, the response to treatment and complications in our population are similar to those described worldwide.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía crónica de etiología desconocida descrita por primera vez por el Dr. Waldenström en 1950¹, produce impacto tanto en la morbi-mortalidad de los afectados así como carga económica en los sistemas de salud², es una fuente potencial de falla hepática aguda y de progresión a cirrosis hepática^{3,4}.

Se conoce una base de autoinmunidad en su fisiopatología similar a otras enfermedades autoinmunes, con reconocimiento de antígenos propios y una pérdida de tolerancia inmune generando una respuesta inmune contra los tejidos, siendo el hígado el principal comprometido⁴. Predomina en mujeres con una proporción de afectación mujer-hombre de 4:1 pudiendo ser de hasta 10:1 en la HAI tipo 2⁵, afecta especialmente a personas jóvenes aunque se ha descrito afectación en todos los grupos de edad^{6,7}.

Algunos estudios han encontrado una susceptibilidad genética para el desarrollo de HAI⁸ pudiendo llevar a una variabilidad en los datos sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad según el área geográfica estudiada. La población caucásica una de las más ampliamente descritas^{9,10} con

una incidencia anual de 1,07 casos por 100.000 habitantes¹¹ muy similar entre los países europeos.

En Latinoamérica no existen datos epidemiológicos claros, hay estudios que demuestran polimorfismos genéticos en el complejo del antígeno mayor de histocompatibilidad de la población latinoamericana diferentes a los encontrados en poblaciones de otros continentes^{12,13}. En Colombia la información proviene de estudios descriptivos con una población de pacientes muy pequeña¹⁴.

El objetivo del presente estudio es describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y tratamiento de una cohorte de pacientes con HAI, en un Hospital Universitario de la ciudad de Medellín, Colombia; asimismo, describir la incidencia de desarrollo de cirrosis, recaída, de requerimiento de trasplante hepático, recurrencia postrasplante y mortalidad.

Materiales y métodos

Estudio observacional de cohorte histórica, incluyó pacientes atendidos en los servicios de urgencias, hospitalización y

Tabla 1 Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune según el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) en 2008

Variable	Punto de corte	Puntuación
ANA o SMA	$\geq 1:40$	1
ANA o SMA	$\geq 1:80$	2
Anti-LKM	$\geq 1:40$	2 ^a
Anti-SLA/IP	Positivo	2 ^a
IgG sérica	Mayor del límite superior de normalidad	1
	Mayor de 1,1 veces el límite superior de normalidad	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis como condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmune	1
	Típica de hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

≥ 6 puntos: hepatitis autoinmune probable.

≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definida.

^a La sumatoria máxima para los puntos de los autoanticuerpos es 2.

Histología típica de hepatitis autoinmune: hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis, formación de rosetas.

Histología compatible con hepatitis autoinmune: hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune.

ANA: anticuerpos antinucleares, LKM: anticuerpos antihígado-riñón-músculo (liver, kidney, muscle), SLA/IP: anticuerpos antiantígeno soluble hepático/hígado páncreas (soluble liver antigen/liver-pancreas); SMA: anticuerpos antimúsculo liso (smooth muscle antibodies).

consulta externa del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín-Colombia entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2016.

Se realizó una búsqueda en el sistema de historia clínica electrónica de los pacientes con diagnóstico de HAI (código K754) según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE -10) y para la identificación de los pacientes con síndromes de solapamiento HAI-colangitis biliar primaria (CBP) (HAI-CBP) y HAI-colangitis esclerosante primaria (CEP) (HAI-CEP) se evaluaron adicionalmente aquellos con diagnóstico de CBP (código K743).

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HAI a partir de los 16 años de edad acorde con los criterios simplificados para el diagnóstico de HAI publicados en el 2008 por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune¹⁵ (tabla 1) y a aquellos con síndrome de solapamiento que cumplieran con las características bioquímicas, el perfil de autoanticuerpos, los hallazgos histológicos hepáticos y los hallazgos colangiográficos¹⁶.

Los pacientes con ausencia de datos clínicos, bioquímicos e histológicos completos en la historia clínica fueron excluidos.

Se recogieron variables demográficas, clínicas, serológicas, radiológicas, histológicas y de tratamiento.

Según la forma de presentación clínica al momento del diagnóstico se clasificaron como: asintomáticos con alteración de la bioquímica hepática a pacientes con ausencia de síntomas y presencia de anormalidad bioquímica del perfil hepático. Síntomas inespecíficos: astenia, anorexia, prurito, pérdida de peso y dolor abdominal con evidencia de alteración bioquímica hepática. Hepatitis aguda: dolor en hipocondrio derecho, náuseas e ictericia, con patrón de daño hepatocelular evidenciado en los laboratorios. Cirrosis hepática: presencia de signos clínicos de cirrosis (ginecomastia, telangiectasias, eritema palmar, circulación colateral, ascitis, y encefalopatía), bioquímicos (hipoalbuminemia, trombocitopenia, prolongación de tiempo de

protrombina) e imaginológicos. Falla hepática aguda: clínica de hepatitis aguda con coagulopatía y desarrollo de encefalopatía en las primeras 26 semanas después del inicio de la ictericia acorde a la definición descrita por O'Grady et al.¹⁷. Hepatitis autoinmune *de novo*: pacientes con historia de trasplante hepático (sin diagnóstico de HAI pretrasplante) y que desarrollaron HAI en el periodo postrasplante.

El grado de fibrosis hepática por biopsia se evaluó según el puntaje METAVIR, con graduación de F0 a F4, siendo F0 ausencia de fibrosis y F4 fibrosis avanzada con cirrosis; asimismo, las características histológicas se clasificaron como: no compatible, compatible o típica de HAI según el GIHA¹⁵.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento se consideró como: remisión bioquímica a la normalización de transaminasas y de IgG; remisión parcial a la mejoría clínica y descenso de transaminasas pero sin alcanzar normalización de las mismas, y como no respuesta a los que no alcanzaron a disminuir al menos un 25% los niveles de transaminasas tomando como referencia el nivel con las que inició el tratamiento.

Recaída se definió como la elevación de ALT mayor a 3 veces el límite superior de normalidad y la elevación de IgG o empeoramiento de los hallazgos histológicos después de haber alcanzado remisión con el tratamiento farmacológico.

La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas del registro electrónico del hospital con un instrumento de recolección previamente diseñado. Para asegurar la calidad de los datos y disminuir el riesgo de sesgo de información se revisó el 10% de las historias clínicas en duplicado entre los investigadores.

Se realizó seguimiento de los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2016 o hasta la última fecha que se tenía documentada en la historia clínica a partir de la cual se consideró como dato censurado si no había presentado ninguno de los desenlaces medidos.

En el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS versión 20 registrada de la Universidad de Antioquia. Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas como media y desviación estándar si siguen una distribución normal o mediana y rango intercuartílico (RIC) si no siguen una distribución normal según la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Se estimó la densidad de incidencia de complicaciones como cirrosis, requerimiento de trasplante hepático y muerte.

No se estimó un tamaño de muestra a priori ya que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de HAI atendidos durante el periodo de estudio.

El estudio se adhirió a los lineamientos de la declaración de Helsinki versión 2013 para la investigación en seres humanos y a la resolución 008430 de 1993 sobre investigación clínica en Colombia y fue aprobado por el comité de ética del hospital.

El manuscrito final se adhirió a las recomendaciones STROBE para el reporte de estudios observacionales¹⁸.

Resultados

Un total de 278 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (fig. 1). La mediana de seguimiento fue de 41 meses (RIC 16-74 meses), rango entre 0 y 241 meses.

El 90% de los pacientes eran mujeres y la mayoría de raza mestiza. La mediana de edad al diagnóstico fue de 50 años con un rango entre 16 y 94 años, en los pacientes con falla hepática aguda el promedio de edad al diagnóstico fue el

menor (35 años). Un total de 35 (12,6%) pacientes tuvieron síndrome de solapamiento HAI-CBP y HAI-CEP (tabla 2).

La comorbilidad más frecuente fue el hipotiroidismo con un 34,2%. Del total, 79 (28,4%) pacientes tenían otra enfermedad autoinmune (diferente al hipotiroidismo) siendo las más frecuentes el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide con 6,8, 6,4 y 2,5% respectivamente.

Tres (1%) pacientes estaban infectados por el virus de la hepatitis B, uno (0,3%) por el virus de la inmunodeficiencia humana y ninguno por el virus de la hepatitis c.

La principal forma de presentación clínica en los pacientes con HAI fue la hepatitis aguda (29,6%) y en los pacientes con HAI-CBP los síntomas inespecíficos con alteración de la bioquímica hepática (58%). Ocho (2,8%) pacientes se presentaron como falla hepática aguda y dos (0,7%) como HAI *de novo* (todos en el grupo de HAI).

En 26 (9,3%) pacientes no se obtuvo información sobre la forma de presentación clínica al momento del diagnóstico, de este grupo todos cumplieron con los criterios para el diagnóstico de HAI y/o síndromes de solapamiento.

Se consideró HAI inducida por medicamentos en 13 (4,6%) pacientes, la nitrofurantoína fue el medicamento más frecuentemente asociado (9 de los 13 casos), seguida de los antiinflamatorios no esteroideos (2 casos), el propiltiouracilo (un caso) y el adalimumab (un caso). De estos ninguno se presentó como falla hepática aguda y uno desarrolló cirrosis durante el seguimiento.

Al momento del diagnóstico de HAI 105 (37,8%) pacientes estaban cirróticos clínica, radiológica, bioquímica o histológicamente.

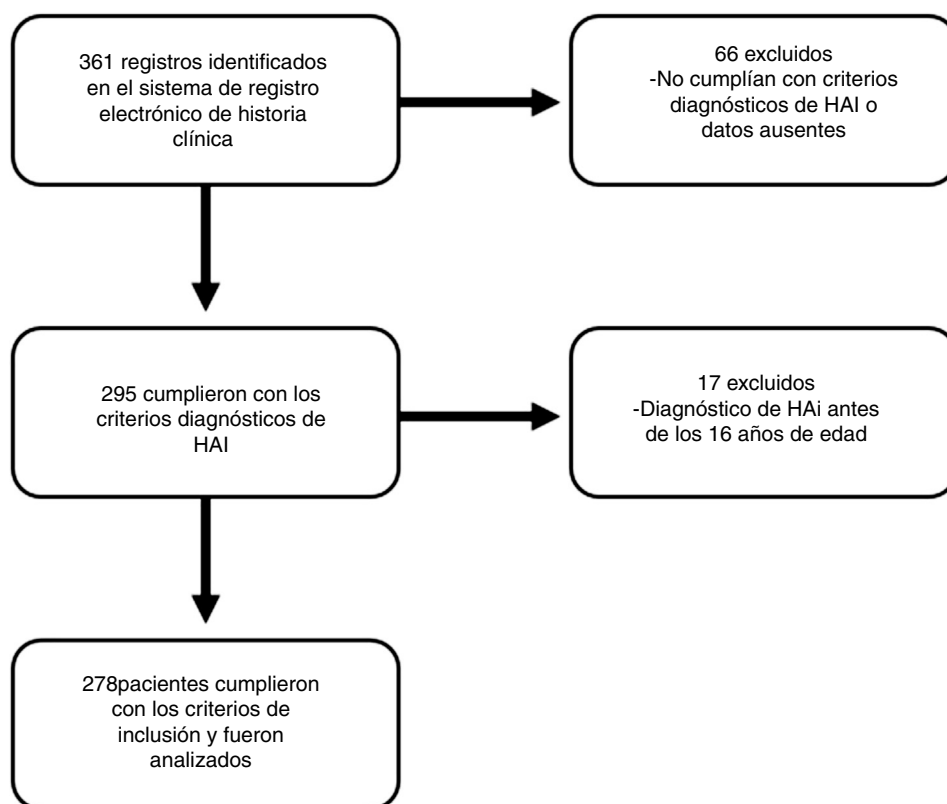


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 2 Características clínicas de los pacientes

	Todos los pacientes n=278		HAI n=243		HAI-CBP n=31		HAI-CEP n=4	
<i>Edad en años: promedio (mediana)</i>	48,4 (50)		48,2 (50)		50 (49)		49 (45)	
Rango intercuartil	36-60		36-60		41-57		35-68	
Rango	16-94		16-94		31-78		35-68	
<i>Sexo</i>	n	%	n	%	n	%	n	%
Femenino	251	90,3	218	89,7	30	96,8	3	75,0
<i>Raza</i>								
Mestiza	266	95,7	232	95,5	30	96,8	4	100
Negra	10	3,6	9	3,7	1	3,2	0	0
Blanca	2	0,7	2	0,8	0	0	0	0
<i>Antecedente de enfermedad autoinmune</i>								
Sí	79	28,4	71	29,2	7	22,6	1	25,0
<i>Forma de presentación clínica</i>								
Asintomática, alteración de la bioquímica hepática	42	15,0	39	15,9	2	6,5	1	25,0
Síntomas inespecíficos y alteración de la bioquímica hepática	64	22,9	45	18,4	18	58,0	1	25,0
Hepatitis aguda	83	29,6	79	32,2	4	12,9	0	0
Cirrosis hepática ^a	55	19,6	49	20,0	5	16,1	1	25,0
Falla hepática aguda	8	2,9	8	3,3	0	0	0	0
Hepatitis autoinmune <i>de novo</i>	2	0,7	2	0,8	0	0	0	0
Sin dato	26	9,3	23	9,4	2	6,5	1	25,0
Total de pacientes con biopsia hepática	227	81,6	203	83,5	22	71,0	2	50,0
<i>Grado histológico de fibrosis hepática^c</i>								
F0	29	12,8	28	13,8	1	3,2	0	0
F1	28	5,3	27	13,3	1	3,2	0	0
F2	49	21,6	40	19,7	9	29,1	0	0
F3	30	13,2	28	13,8	2	6,4	0	0
F4	91	40,1	80	39,4	9	29,1	2	100
Sin dato	51		40		9		2	
<i>Pacientes cirróticos al momento del diagnóstico^b</i>								
Sí	105	37,8	93	38,2	10	32,2	2	50,0

^a Diagnóstico clínico, bioquímico y por imagen.^b Incluye todos los pacientes cirróticos por clínica y fibrosis F4 por biopsia hepática.^c Porcentaje calculado sobre el total de pacientes con biopsia en cada grupo.

En cuanto a las variables de laboratorio, los pacientes con hepatitis aguda y falla hepática aguda presentaron niveles más elevados de transaminasas al momento del diagnóstico, igualmente los pacientes con HAI. Los pacientes con HAI-CBP y HAI-CEP presentaron mayores niveles de fosfatasa alcalina al compararse con los pacientes con HAI (fig. 2).

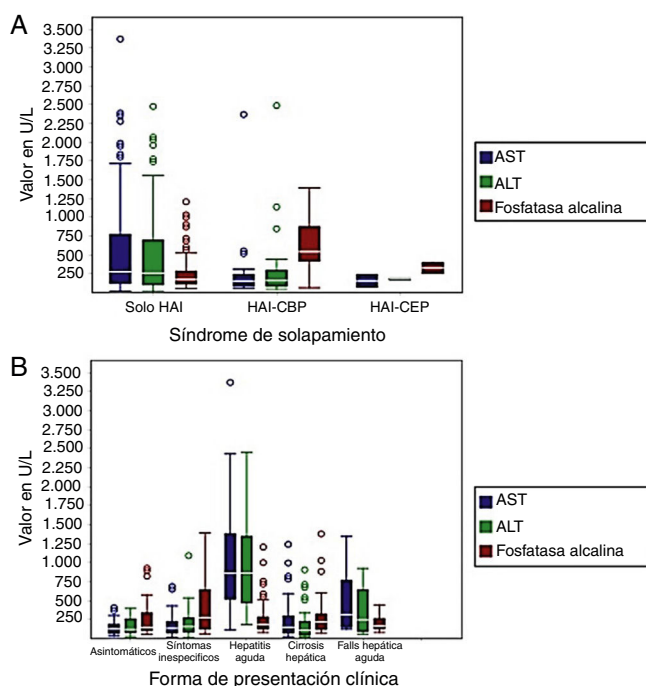
En total 233 (83,8%) pacientes tuvieron al menos un autoanticuerpo positivo (anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso) y 25 (81%) pacientes de los 31 con HAI-CBP anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos. En 276 (99,2%) pacientes no se evaluaron los anticuerpos anti-SLA/IP o LKM.

De todos los pacientes a 227 (81,7%) se les realizó biopsia hepática, 226 (99,6%) de estas mostraron hallazgos compatibles (hepatitis crónica con infiltrado linfocítico) o típicos de HAI (hepatitis de interfase, infiltrado linfocito-plasmocítico en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis y formación de rosetas). A 31 (88,5%) de los pacientes con síndrome de solapamiento se les realizó biopsia hepática, de los cuales 21 (67,7%) tuvo hallazgos típicos

de HAI y todos cumplieron con los criterios diagnósticos serológicos, imagenológicos e histológicos de síndrome de solapamiento¹⁶.

Como se muestra en la tabla 3, en 220 (79,1%) de los 278 pacientes el puntaje simplificado para el diagnóstico fue ≥ 6 puntos (HAI probable o definitiva), de los 58 que tuvieron puntaje < 6 puntos 43 (74%) recibió tratamiento de inducción alcanzando una remisión bioquímica del 85%, asimismo, de los 51 pacientes que no tenían biopsia hepática 18 (35%) tenían diagnóstico clínico de cirrosis y 30 (58,8%) recibieron tratamiento de los cuales 23 (76,6%) tuvo remisión bioquímica (tabla 4).

Prednisolona y azatioprina fueron los medicamentos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de inducción y de mantenimiento. En el esquema de inducción la dosis de prednisolona administrada fue 0,5-1 mg/kg/día y de azatioprina 1 mg/kg/día, con un descenso gradual de la dosis de prednisolona en los siguientes tres meses y posterior aumento de la dosis de azatioprina hasta de 2 mg/kg/día según la tolerancia y respuesta al tratamiento.



A. Bioquímica al momento del diagnóstico según síndrome de solapamiento.
B. Bioquímica al momento del diagnóstico según forma de presentación clínica.

Figura 2 Comportamiento de la bioquímica hepática al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Los pacientes con HAI-CBP recibieron además ácido urso-desoxicólico a dosis de 15 mg/kg/día.

La mediana para alcanzar la remisión fue de 13,4 semanas (RIC 7,2-34,4 semanas).

En 56 (21,3%) de los 263 pacientes con tratamiento de mantenimiento se logró suspender los esteroides y en 9 (3,4%) los esteroides más el inmunomodulador. En 11 (84,6%) de los 13 casos de HAI inducida por medicamentos se logró suspender por completo el tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico de rescate se requirió en 20 (7,2%) pacientes, indicado principalmente por no alcanzar remisión bioquímica y en segundo lugar por el desarrollo de efectos adversos especialmente a la azatioprina. Los fármacos empleados fueron micofenolato de mofetilo, ciclosporina y tacrolimus en el 80, 15 y 5% respectivamente. De estos pacientes, once (55%) estaban cirróticos al momento del diagnóstico, 60% tuvo remisión bioquímica, 25% tuvo remisión parcial y el 15% no respondió al tratamiento.

Un total de 78 (28%) pacientes tuvo efectos adversos asociados al tratamiento siendo los más frecuentes osteoporosis, complicaciones infecciosas y síndrome de Cushing. De los pacientes que recibieron azatioprina el 2,4% presentó alteraciones hematológicas, 1,2% intolerancia gástrica y 0,4% neumonitis.

Tabla 3 Características serológicas e histológicas de los pacientes

Anticuerpos antinucleares	n	%
Negativos	24	8,6
1 en 40	4	1,4
≥ 1 en 80	216	77,7
Sin dato	34	12,3
Anticuerpos antimúsculo liso		
Negativos	153	55,0
1 en 40	24	8,6
≥ 1 en 80	66	23,8
Sin dato	35	12,6
Anticuerpos antimitocondriales		
Negativos	212	76,3
Positivos	34	12,2
Sin dato	32	11,5
Niveles séricos de IgG		
Mayor de 1,1 veces el límite superior de normalidad	140	50,4
Mayor del límite superior de normalidad	21	7,5
Normales	48	17,3
Sin dato	69	24,8
Hallazgo histológico - (n = 227) ^a		
Compatible con hepatitis autoinmune	68	30,0
Típico de hepatitis autoinmune	158	69,6
No compatible	1	0,4
Puntaje simplificado para el diagnóstico de HAI		
Probable (≥6 puntos)	81	29,1
Definitivo (≥7 puntos)	139	50,0
<6 puntos	58	20,9

^a Pacientes con informe de biopsia hepática disponible.

Tabla 4 Tratamiento, respuesta al tratamiento y evolución en el tiempo

Tratamiento de inducción	n	%
Ninguno - no indicado	14	5,0
Solo esteroide	15	5,4
Esteroides + inmunomodulador	223	80,2
Solo inmunomodulador	5	1,8
Sin dato	21	7,6
<i>Respuesta al tratamiento - (n = 245)</i>		
Remisión bioquímica	208	84,9
Remisión parcial	30	12,2
No respuesta	7	2,9
<i>Tratamiento de mantenimiento - (n = 263)</i>		
Ninguno	16	6,1
Solo esteroide	13	4,9
Esteroides + inmunomodulador	169	64,3
Solo inmunomodulador	56	21,3
Suspensión de la inmunosupresión	9	3,4
<i>Recaída - (n = 246)</i>		
Sí	39	15,9
<i>Causa de la recaída - (n = 45) ^a</i>		
Abandono del tratamiento	25	55,5
Suspensión del medicamento o disminución de dosis por orden médica	10	22,2
Espontánea	10	22,2
<i>Desarrollaron cirrosis durante el seguimiento - (n = 160) ^b</i>		
Sí	33	20,6
<i>Requerimiento de trasplante hepático durante el seguimiento</i>		
Sí	28	10,1
<i>Recurrencia postrasplante - (n = 28)</i>		
Sí	4	14,3
<i>Murieron durante el seguimiento</i>		
Sí	16	5,7

^a Incluye los pacientes que tuvieron al menos una recaída durante el seguimiento en el tiempo.

^b Incluye los pacientes que no estaban cirróticos al momento del diagnóstico de HAI y que tuvieron al menos una consulta de seguimiento.

Al evaluar el grupo de pacientes que desarrolló cirrosis durante el seguimiento y compararlos con los que no la desarrollaron se encontró: una mayor proporción de hombres (21,2 vs. 7,8%, $p=0,027$), una mayor frecuencia de síndrome de solapamiento HAI-CEP (6,0 vs. 0%, $p=0,006$), una menor remisión bioquímica (57,6 vs. 89%, $p<0,001$) y una mayor frecuencia de no respuesta al tratamiento (12,1 vs. 1,6%, $p=0,004$).

Se trasplantaron 28 (10,1%) pacientes, la principal indicación fue cirrosis hepática y sus complicaciones por hipertensión portal y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Los ocho pacientes con falla hepática aguda cumplieron con criterios de mal pronóstico, cinco (62,5%) de los cuales fueron llevados a trasplante hepático y los tres restantes no se trasplantaron por presentar contraindicación para el trasplante (dos pacientes hipertensión intracraneal severa y uno por pancreatitis hemorrágica). En los pacientes trasplantados hubo una recurrencia de HAI en el 14,3%.

Durante el seguimiento murieron 16 (5,7%) pacientes (4,8% de las mujeres y 14,8% de los hombres), de estos, cuatro (25%) se presentaron como falla hepática aguda (los

tres que tenían contraindicado el trasplante y uno que se trasplantó y falleció un año después por choque séptico).

La principal causa de muerte fue disfunción orgánica múltiple secundaria a insuficiencia hepática y a complicaciones infecciosas relacionadas.

Las tasas de incidencia de desarrollo de cirrosis hepática, de requerimiento de trasplante hepático y de mortalidad se describen en la [tabla 5](#).

Discusión

Se describe la cohorte más grande de pacientes con HAI publicada en Colombia y Latinoamérica. Al igual que lo publicado en la literatura mundial^{9,19-22} se corrobora un predominio en mujeres mayores de 40 años en la población colombiana, además, aunque se reporta una mayor afectación en la población de raza blanca y de origen caucásico^{9,23} los hallazgos de este estudio demuestran que la HAI también afecta a pacientes de otras razas, especialmente la mestiza, la cual es predominante en Latinoamérica. La variabilidad en

Tabla 5 Incidencia de cirrosis hepática, trasplante hepático y mortalidad en los pacientes con HAI

	Tasa de incidencia (casos/100 pacientes por año)	IC 95%	Mediana en semanas (rango intercuartil)
Desarrollo de cirrosis	3,23	2,2-4,5	187 (104-266)
Trasplante hepático	2,5	1,7-3,7	32 (15-183)
Mortalidad	1,3	0,7-2,1	58 (2-257)

cuanto a la incidencia de HAI en las diferentes razas posiblemente esté explicada por los diferentes polimorfismos en el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) tal y como lo demostró Duarte-Rey et al.¹³ donde el HLA DQ2 y DR52 son factores de riesgo para el desarrollo de HAI en la población latinoamericana y el HLA DR3 y DQ2 en otros continentes especialmente el europeo y el norteamericano. Asimismo el HLA también podría explicar la presentación clínica y curso diferente de la HAI según el sexo, Al-Chalabi et al.¹⁹ describen diferentes HLA expresados más frecuentemente en hombres los cuales desarrollaron HAI a edad más temprana y tuvieron mayores recaídas. El presente estudio se encontró un curso más agresivo de la HAI en los hombres colombianos, con una mayor frecuencia de desarrollo de cirrosis, menor remisión bioquímica, mayor frecuencia de requerimiento de trasplante hepático y de muerte.

La presentación de la HAI es variable, siendo la hepatitis aguda la más frecuente^{19,22,24,25} a diferencia de los síndromes de solapamiento como la HAI-CBP donde predominan los síntomas inespecíficos como el prurito (58% en este estudio). En el 15% de los pacientes la única manifestación fue la alteración del perfil bioquímico hepático (predominio de transaminasas en HAI y fosfatasa alcalina en síndromes de solapamiento), por lo que siempre se debe tener presente la HAI como diagnóstico diferencial en pacientes con bioquímica hepática anormal, hallazgos también descritos por otros autores^{19,21,22}. El 37,8% estaban cirróticos en la biopsia inicial pero solo la mitad de estos tenían signos clínicos de hepatopatía lo que confirma el bajo rendimiento diagnóstico del examen físico para el diagnóstico de cirrosis²⁶ y el riesgo de complicaciones que corren estos pacientes al no ser detectados clínicamente.

La biopsia hepática es una herramienta valiosa para el diagnóstico de HAI²⁷, sin embargo en algunas ocasiones la condición clínica de los pacientes contraindica la realización de esta, así, el porcentaje de pacientes con biopsia hepática en los estudios publicados de HAI es variable (por lo general menor del 85%)^{19,22,23,28} por lo cual el presente estudio es representativo para la descripción de la HAI en Latinoamérica ya que se tuvo confirmación histológica en el 81% de los pacientes, de estos, el 99% tuvo hallazgos típicos o compatibles con HAI.

El puntaje simplificado para el diagnóstico de HAI tiene una sensibilidad mayor del 80% y especificidad mayor del 90% con un punto de corte ≥ 6 ¹⁵ siendo un reto el diagnóstico en pacientes con puntaje < 6 puntos. En el 21% de los pacientes el puntaje simplificado fue < 6 puntos, hallazgos principalmente explicados por: la falta de medición de IgG sérica, la ausencia de biopsia hepática en 28 (48%) de estos pacientes y la infección por virus de la hepatitis B en un paciente. Aunque la ausencia de biopsia hepática pudo ser limitante para descartar otras etiologías (por ejemplo la esteatohepatitis

no alcohólica) la respuesta bioquímica al tratamiento ayudó a corroborar el diagnóstico en estos pacientes tal y como se describe en las guías de tratamiento²⁷.

Se presentó una mayor frecuencia de AMA negativos (19%) en los pacientes con HAI-CBP comparado a lo descrito en otros estudios, sin embargo, todos cumplían con los criterios de París (elevación de fosfatasa alcalina ≥ 5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio y hallazgos histológicos de lesiones ductales o colangitis destructiva)¹⁶ los cuales han demostrado buen rendimiento para el diagnóstico de síndrome de HAI-CBP²⁹.

La combinación de prednisolona con azatioprina fue el esquema de inducción más utilizado y es el tratamiento de elección según diferentes guías^{27,30,31}, se recomienda el inicio diferido de la azatioprina (2 semanas después del inicio de la prednisolona) para evitar efectos adversos relacionados con la azatioprina²⁷. El inicio simultáneo de estos 2 medicamentos durante el tratamiento de inducción no estuvo asociado a una mayor frecuencia de efectos adversos y la remisión alcanzada fue comparable con la descrita en el mundo utilizando este mismo esquema, 84,9%^{28,32}.

De manera interesante hubo 13 pacientes con HAI inducida por medicamentos donde el principal medicamento implicado fue la nitrofurantoína, asociación claramente establecida por Björnsson et al. en un estudio de la Clínica Mayo²⁸ donde estos pacientes presentaron un curso clínico menos agresivo, con mayor remisión bioquímica permitiendo la suspensión de la inmunosupresión en un porcentaje mayor de pacientes. En el presente estudio en el 85% de los casos inducidos por medicamentos se pudo suspender la inmunosupresión a diferencia del grupo no inducido por medicamentos donde solo en el 21,3% de los casos se logró suspender el glucocorticoide y en el 3% el retiro completo del tratamiento.

Hubo recaída en el 15% de los pacientes, la principal causa fue la falta de adherencia al tratamiento (55%). El acompañamiento multidisciplinario en nuestros países podría disminuir esta tasa.

La recurrencia de HAI postrasplante ha sido descrita entre 12 y 46%³³, en el presente estudio se reporta una recurrencia postrasplante en cuatro (14,3%) pacientes. En tres de los cuatro se mejoró la función del injerto con las modificaciones de la inmunosupresión y una paciente requirió retrasplante de hígado por cirrosis del injerto, la misma paciente tuvo nuevamente recurrencia 6 años después del retrasplante con progresión a cirrosis del injerto.

Como lo plantea el Czaja³⁴ las razones por las cuales la HAI recurre son inciertas aunque se han planteado algunas como: la suspensión temprana de glucocorticoides, la incompatibilidad de HLA entre el donante y el receptor, los diferentes regímenes de inmunosupresión³⁵ y más recientemente la actividad de la enfermedad demostrada

histológicamente y en la bioquímica hepática antes del trasplante³⁶.

El pronóstico en cuanto a mortalidad, desarrollo de cirrosis, falla hepática aguda y supervivencia libre de trasplante es variable y está influenciado por la severidad de la presentación inicial, el reconocimiento temprano de la enfermedad, la coexistencia de otras condiciones que afectan el hígado, la instauración de un tratamiento oportuno y adecuado, la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y el grado de respuesta al tratamiento²⁷.

Las tasas de progresión a cirrosis, de trasplante hepático y de mortalidad fueron similares a lo reportado mundialmente²⁴.

Las limitaciones del estudio fueron: primero, existe riesgo de sesgo de información al tratarse de un estudio retrospectivo y a que la recolección de datos fue a partir de historias clínicas, sin embargo, la calidad de los datos se aseguró al revisar el 10% de las historias clínicas en duplicado y a que los hepatólogos del hospital trabajan en grupo y existe una alta homogeneidad en sus conceptos. Segundo, se trató de un estudio de un solo centro, sin embargo, es un centro de referencia de enfermedades hepáticas y trasplante hepático a nivel nacional.

Como fortalezas se destacan: el número de pacientes, ya que se trata del estudio de HAI con más pacientes reportado a nivel nacional y de Latinoamérica. Segundo, más del 80% de los pacientes tuvo biopsia hepática permitiendo una alta confianza en el diagnóstico de HAI; por último, el tiempo de seguimiento (mediana de 41 meses y rango hasta 241 meses) ya que permitió conocer el comportamiento y evolución de la HAI en la población colombiana.

Conclusión

La HAI no es una enfermedad rara en nuestro medio, predomina en mujeres pero tiene un comportamiento poco favorable en los hombres. Tiene una amplia variabilidad de presentación clínica y un gran número de pacientes están cirróticos al momento del diagnóstico. Se debe realizar un diagnóstico oportuno para establecer un tratamiento adecuado para evitar la progresión de la enfermedad y la presentación de complicaciones. La respuesta al tratamiento y las complicaciones desarrolladas en la población colombiana son similares a las descritas en otros centros del mundo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Waldestrom J. Leber. Blut proteine und Nahrungseiweiss. Disch Z Verdan Stoffwechselkr. 1950;15:113-6.
- Talwalkar JA, Kim WR. Medical and economic impact of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis. 2002;6:649-67.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Eng J Med. 2006;354:54-66.
- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. Lancet. 2013;382:1433-44.
- Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 2002;97:2051-7.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol. 2008;14:3360-7.
- Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: A systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol. 2006;45:575-83.
- Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. Gut. 2004;53:599-608.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Scand J Gastroenterol. 2008;3:1232-40.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol. 1998;33:99-103.
- Primo J, Maroto N, Martinez M, Anton MD, Zaragoza A, Giner R, et al. Incidence of adult form of autoimmune hepatitis in Valencia (Spain). Acta Gastroenterol Belg. 2009;72:402-6.
- Goldberg AC, Bittencourt PL, Oliveira LC, Ramasawmy R, Marin MLC, Palacios SA, et al. Autoimmune hepatitis in Brazil: An overview. Scand J Immunol. 2007;66(2-3):208-16.
- Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodriguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: A meta-analysis. Autoimmun Rev. 2009;8:325-31.
- Londono MC, Gonzalez LA, Chavarriaga JC, Munera V, Ramos F, Suarez LD, et al. Aplicación del modelo diagnóstico del grupo internacional para la hepatitis autoinmune (GIHA) en una población de pacientes de Medellín, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2003;18:16-9.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48:169-76.
- Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Can J Gastroenterol. 2013;27:417-23.
- Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet. 1993;342:273-5.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting. Ann Intern Med. 2007;147:573-8.
- Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2008;48:140-7.
- Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American aboriginal/first nations population. Can J Gastroenterol. 2008;22:829-34.
- Fallatah HI, Akbar HO, Qari YA. Autoimmune hepatitis: Single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. Saudi J Gastroenterol. 2010;16:95-9.
- Muratori P, Granito A, Quarneri C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. J Hepatol. 2009;50:1210-8.
- Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1681-6.
- Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2011;55:171-82.

25. Kil JS, Lee JH, Han A-R, Kang JY, Won HJ, Jung HY, et al. Long-term treatment outcomes for autoimmune hepatitis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25:54–60.
26. Udell JA, Wang CS, Fitzgerald JM, Mak E, Yoshida EM. Does this patient with liver disease have cirrhosis? Clinical scenarios of cirrhosis. *Blood.* 2012;2115:832–42.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.
28. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51:2040–8.
29. Kuiper EMM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:530–4.
30. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193–213.
31. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611–29.
32. Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): A single center experience. *Z Gastroenterol.* 2001;39:339–48.
33. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl.* 2013;19:1065–77.
34. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl.* 2002;8:505–13.
35. Czaja AJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: a disease continuum or a fresh start? *Liver Transpl.* 2009;15:1169–71.
36. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1254–61.