



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Hepatitis Autoinmune:
Análisis Epidemiológico y de las Características
Clínicas en la Región de Murcia**

D^a Blanca Gallego Pérez

2019



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Hepatitis autoinmune:

Análisis epidemiológico y de las características clínicas
en la Región de Murcia

TESIS DOCTORAL

D^a BLANCA GALLEGO PÉREZ

2019

Director de Tesis

José Antonio Pons Miñano

“El trabajo duro supera el talento,
cuando el talento falla para trabajar duro”.

Kevin Durant

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que, de una forma u otra, han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral. En particular:

Al Dr. José Antonio Pons Miñano, por haberme enfocado en el estudio de la Hepatitis autoinmune y haberme guiado durante estos años para lograr culminar este trabajo. Sin su experiencia y dedicación esta tesis no hubiera sido terminada.

A todo el personal de Documentación del Hospital General Universitario Reina Sofía, así como de los hospitales de las distintas Áreas de Salud por haberme facilitado la tarea de recogida de datos.

A mis compañeros del Hospital General Universitario Reina Sofía, que me han transmitido el ánimo para concluir este proyecto, especialmente al Dr. Juan José Martínez Crespo, por confiar en mí en todo momento.

A mi Pedro, por ayudarme en los momentos difíciles y enseñarme que con constancia todo es posible.

A mis padres y mi hermana, por estar siempre a mi lado a lo largo de todo mi trayectoria profesional, pues sin su apoyo y confianza nada hubiera sido posible.

RESUMEN

HEPATITIS AUTOINMUNE: ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICA EN LA REGIÓN DE MURCIA

1. INTRODUCCIÓN

La Hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad autoinmune crónica con características muy heterogéneas a nivel epidemiológico, clínico, analítico, serológico, histológico, terapéutico y evolutivo.

Existen números estudios a nivel mundial en diferentes poblaciones, donde se identifica variabilidad en cuanto a la frecuencia y comportamiento de esta entidad, así como persistencia de múltiples incógnitas que dificultan su diagnóstico, el inicio de un tratamiento precoz y ensombrecen el pronóstico de los pacientes. Es por ello que con este estudio se intenta aumentar el conocimiento sobre esta enfermedad, así como identificar factores pronósticos en la Región de la Murcia, para mejorar el pronóstico de futuros pacientes.

2. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de HAI previo a 2014 y un análisis de los pacientes diagnosticados desde el año 2014 en que se inició el estudio hasta 2017. El estudio es de corte transversal, al evaluar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, histológicas y terapéuticas en el momento del diagnóstico, así como de corte longitudinal, ya que se evaluaron y compararon dichas características en tres puntos en el tiempo, en una muestra de 170 pacientes con HAI en la Región de Murcia.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La incidencia global de HAI en la Región de Murcia, entre los años 2000 y 2016 fue de 0,76 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, mientras que la prevalencia global de la HAI en la Región de Murcia en el año 2016, fue de 10,37 casos/100.000 habitantes de más de 18 años (IC de 95%, 8,6-11,9), siendo las cifras de incidencia y prevalencia superiores en mujeres respecto a los hombres, detectando además un incremento del número de casos durante el tiempo de seguimiento del estudio.

De los 170 pacientes del estudio, un 75,30% fueron mujeres, siendo la edad media del diagnóstico próxima a los 50 años. El 59,40% de los pacientes manifestó algún síntoma en el momento del diagnóstico y en un 39,40% la HAI se asoció a otra enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente la tiroiditis. En lo concerniente a datos analíticos, la hipertransaminemia fue la alteración y motivo de consulta inicial en la mayoría de los pacientes, estando la Ig G elevada en el 51,20%. ANA y SMA fueron los anticuerpos más detectados, por lo que el tipo de HAI tipo 1 fue el más frecuente en nuestra muestra, seguido de los pacientes con HAI seronegativa que ascienden al

28,20%. El Sistema de Puntuación Revisado permitió clasificar a todos los pacientes del estudio como HAI probable o definitiva, mientras que el Sistema de Puntuación Simplificado solo lo hizo en un 50%. Los pacientes cirróticos al inicio del estudio difiere según si se tienen en cuenta criterios analíticos, clínicos, ecográficos o únicamente histológicos. En un 94% de los pacientes se inició tratamiento (corticoides en monoterapia o tratamiento combinado de corticoides y azatioprina), logrando respuesta completo en el 75%, con recaídas del 29,20% de los pacientes en los que se suspendió el tratamiento, siendo la media de tiempo de tratamiento de 45,60 meses.

El análisis de regresión demostró que los factores relacionados con una respuesta subóptima al tratamiento fueron la presencia de cirrosis, tener una enfermedad autoinmune asociada a la HAI y bajo número de plaquetas; los factores relacionados con necesidad de trasplante hepático fueron la cirrosis y el bajo número de plaquetas y los factores relacionados con el fallecimiento fueron la cirrosis, tener una respuesta subóptima al tratamiento y el bajo número de plaquetas.

La supervivencia de los pacientes del estudio fue próxima al 90%, siendo la edad mayor de 60 años en el momento del diagnóstico, la presencia de cirrosis, la respuesta subóptima y la forma de debut como hepatitis crónicas las implicadas en una menor supervivencia.

4. CONCLUSIONES

La incidencia y prevalencia de la HAI en la Región de Murcia fue inferior a otras estudio, pero detectándose un incremento del número de casos en el tiempo.

Es una enfermedad predominantemente femenina y con afectación a una edad media de 50 años, siendo el diagnóstico a una edad tardía de la enfermedad un factor de mal pronóstico, no detectándose diferencias en este sentido respecto a la presencia o ausencia de anticuerpos. El Sistema de Puntuación Revisado, aunque poco práctico para práctica clínica diaria fue el que permitió el diagnóstico de todos los pacientes del estudio. La respuesta al tratamiento se alcanzó en la mayoría de los pacientes.

La cirrosis fue el único factor independiente de mal pronóstico relacionado con la respuesta subóptima al tratamiento, necesidad de trasplante y fallecimiento. Respecto a las variables relacionadas con la supervivencia, un diagnóstico de la enfermedad a edad avanzada, la presencia de cirrosis en el diagnóstico, el debut como hepatitis crónica y las respuestas subóptima al tratamiento, fueron factores con impacto negativo en la supervivencia.

ABSTRACT

AUTOIMMUNE HEPATITIS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS ANALYSIS IN THE REGION OF MURCIA.

1. INTRODUCTION

Autoimmune Hepatitis (AIH) is a chronic autoimmune disease with several heterogeneous characteristics at epidemiological, clinical, analytical, serological, histological, therapeutic and evolutionary levels.

There are numerous worldwide studies in different populations, where variability is identified in terms of the frequency and behavior of this entity highlighting the persistence of multiple unknowns that make diagnosis and the start of early treatments difficult, overshadowing the prognosis of patients.

This study attempts to shed light on this disease as well as determine prognostic factors in a population of the Region of Murcia so as to improve future patients' prognosis.

2. MATERIAL AND METHOD

A descriptive, observational, retrospective research has been carried out in patients with AIH diagnosis previous to 2014 as well as in patients diagnosed from 2014, when the study began, to 2017. On the one hand, this study is cross-sectional since epidemiological, clinical, analytical, histological and therapeutic have been evaluated at the time of diagnosis. On the other hand, we carried out a longitudinal cut analysis as those characteristics were assessed and compared at three points in time in a sample of 170 patients with AIH.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The overall incidence of AIH in the Region of Murcia, between 2000 and 2016, comprises 0,76 new cases per 100.000 inhabitants. In 2016, the prevalence of AIH showed 10,37 cases per 100.000 inhabitants older than age 18 (95%CI, 8,6-11,9) being the incidence and prevalence higher in women than men. During the follow-up period, it was detected an increase in the number of cases.

Considering the sample of 170 patients, we may say that women, at an age close to 50, represented the 75,30%. The 59,40% showed some AIH symptoms at the time of diagnosis. In 39,40% of cases the AIH was associated with another autoimmune disease being the most frequent thyroiditis.

Regarding analytical data, hypertransaminemia was the disorder and reason for initial medical consult in most patients. The IgG was elevated in 51,20% of the cases. ANA and SMA were the most detected antibodies, therefore, AIH type 1 was the most frequent in our sample followed by patients with seronegative AIH amounting up to 28,20%.

The Revised Scoring System allowed all patients in the study to be classified as probable or definitive AIH, while the Simplified Scoring System only did so in 50% of the cases. At the start of the research, cirrhotic patients differ depending on whether we take into account analytical, clinical, ultrasound or only histological criteria. In 94% of the patients, treatment was initiated, based on corticosteroids in monotherapy or a combined treatment of corticosteroids and azathioprine, achieving a complete response in 75% of the cases. Relapses were suffered by 29,20% of the patients. In these cases, treatment was suspended.

The regression analysis showed that the factors associated with a suboptimal response to treatment were due to the presence of cirrhosis, having an autoimmune disease related to AIH and a low number of platelets.

The factors related to the need for liver transplant were those connected to the existence of cirrhosis and a low number of platelets. Finally, factors connected with death were cirrhosis, having a suboptimal response to treatment and the low number of platelets.

The survival of the patients in this research was close to 90% being those patients older than age 60 at the time of diagnosis. The presence of cirrhosis, the suboptimal response and the appearance of chronic hepatitis were the causes involved in a lower survival.

4. CONCLUSION

The incidence and prevalence of AIH in the Region of Murcia was lower than other studies but an increase in the number of cases was detected over time.

Predominantly, it is a female disease and at an average age of 50. Being the diagnosis at a late age, it is a factor of poor prognosis, not detecting differences in this regard with the presence or absence of antibodies.

The Revised Scoring System, although impractical for daily clinical practice, allowed the diagnosis of all the patients in the research. The complete response to treatment was achieved in most patients.

Cirrhosis was the only independent factor of poor prognosis and it was related to suboptimal response to treatment, need for hepatic transplant and decease.

Regarding the variables related to survival, a diagnosis of the disease at an advanced age, the presence of cirrhosis in diagnosis, the appearance as a chronic hepatitis and the suboptimal responses to treatment were factors a negative impact on survival.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Historia y concepto de Hepatitis Autoinmune.....	21
1.2 Etiopatogenia	28
1.2.1 Factores genéticos y mecanismo patogénicos	28
1.2.2 Factores ambientales.....	40
1.3 Situación en España de la Hepatitis Autoinmune.....	44
1.4 Características epidemiológicas de la HAI en el mundo.....	48
1.4.1 Incidencia y prevalencia	49
1.4.2 Sexo	52
1.4.3 Edad	59
1.4.4 Raza	61
1.5 Características clínicas de la Hepatitis Autoinmune	64
1.5.1 Presentación clínica de la HAI.....	64
1.5.2 Signos y síntomas de la HAI.....	71
1.5.3 Manifestaciones extrahepáticas	71
1.5.4 Síndromes de Solapamiento.....	76
1.6. Diagnóstico de HAI	86
1.6.1 Hallazgos clínicos.....	87
1.6.2 Hallazgos de laboratorio.....	89
1.6.3 Pruebas de imagen	113
1.6.4 Hallazgos histológicos.....	114
1.6.5 Proceso diagnóstico global de la HAI	120
1.7. Sistema de Puntuación para el diagnóstico de la HAI.....	121
1.7.1 Sistema de Puntuación revisado por el diagnóstico de HAI.....	122

1.7.2 Sistema de Puntuación simplificado para el diagnóstico de HAI.....	124
1.7.3 Diferencias entre los Sistema de Puntuación.....	125
1.7.4 Limitaciones de los Sistema de Puntuación.....	128
1.7.5 Aplicación de los Sistemas de Puntuación en los estudios.....	130
1.8. Complicaciones de la HAI.....	133
1.8.1 Complicaciones secundarias a la hipertensión portal.....	134
1.8.2 Carcinoma hepatocelular	134
1.8.3 Otras neoplasias	137
1.9. Tratamiento de la HAI.....	138
1.9.1 Indicaciones del tratamiento en la HAI.....	138
1.9.2 Tipos de tratamiento y estrategias terapéuticas de primera línea.....	141
1.9.3 Monitorización durante el tratamiento	147
1.9.4 TPMT.....	147
1.9.5 Efectos secundarios del tratamiento en la HAI.....	148
1.9.6 Tipos de respuesta al tratamiento	150
1.9.7 Recaída	154
1.9.8 Manejo de las respuestas subóptimas	156
1.9.9 Duración del tratamiento	161
1.9.10. Tratamientos médicos alternativos	162
1.9.11. Tipos de tratamiento y respuesta en los estudios seleccionados.....	165
1.9.12. Trasplante hepático en la HAI	168
2. OBJETIVOS	173
3. HIPÓTESIS.....	175
4. MATERIAL Y MÉTODO	177
4.1 Tipo de estudio	177

4.2	Ámbito de estudio y proceso de recogida de datos	177
4.3	Selección de pacientes	178
4.4	Tamaño muestral	180
4.5	Variables del estudio. Definiciones	181
4.5.1	Variables epidemiológicas, filiación y demográficas.....	183
4.5.2	Variables antecedentes generales e historia familiar-personal de autoinmunidad	184
4.5.3	Variables clínicas.....	185
4.5.4	Variables analíticas.....	188
4.5.5	Variables anticuerpos	189
4.5.6	Variables radiológicas	190
4.5.7	Variables relacionadas con la histológica.....	192
4.5.8	Variables Sistemas de Puntuación.....	193
4.5.9	Variables terapéuticas.....	193
4.5.10	Variables evolutivas	195
4.6.	Análisis estadístico	196
5.	RESULTADOS	199
5.1.	Análisis descriptivo de la muestra	199
5.1.1	Características basales de la muestra.....	199
5.1.2	Características epidemiológicas, filiación y demográficas de la HAI en la Región de Murcia	201
5.1.3.	Antecedentes generales e historia familiar-personal de autoinmunidad	205
5.1.4	Características clínica	207
5.1.5	Características analíticas.....	210
5.1.6	Perfil de anticuerpos	211

5.1.7 Características radiológicas	212
5.1.8 Características histológicas.....	212
5.1.9 Sistemas de puntuación Revisado y Simplificado	213
5.1.10 Características terapéutica	214
5.1.11 Características evolutivas	218
5.2 Análisis comparativo de resultados según las características basales de los pacientes	222
5.2.1 Resultados por sexo	222
5.2.2 Resultados por edad	223
5.2.3 Resultados por tipo de HAI	225
5.2.4 Resultados en función de la forma de presentación en el diagnóstico	227
5.2.5 Resultados en función de la clínica en el debut de la enfermedad	229
5.2.6 Resultados en función de la presencia de cirrosis en el debut de la enfermedad	231
5.2.7 Resultados en función de la estrategia terapéutica empleada	233
5.2.8 Resultados en función de la respuesta al tratamiento	234
5.3 Análisis de regresión logística.....	236
5.4 Análisis de supervivencia	238
5.4.1 Análisis univariante	238
5.4.2 Análisis multivariante	241
6. DISCUSIÓN	243
7. CONCLUSIONES	261
8. BIBLIOGRAFÍA	265
9. ANEXOS	291

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.-Resumen de los acontecimientos históricos que motivaron el descubrimiento de las características de la HAI.

Tabla 2.-Factores implicados en el desarrollo de la HAI.

Tabla 3.-Mecanismos patogénicos en la HAI.

Tabla 4.-Enfermedades autoinmunes y su asociación con genes del sistema HLA.

Tabla 5.- Diferencias evolutivas y pronósticos según los alelos de susceptibilidad.

Tabla 6.-Alelos de susceptibilidad frente a la HAI tipo I.

Tabla 7.-Alelos de susceptibilidad frente a la HAI tipo II.

Tabla 8.-Promotores genéticos no específicos de la HAI.

Tabla 9.-Resumen de fármacos implicados como factores desencadenantes de la HAI.

Tabla 10.-Virus implicados como “efecto gatillo “ en la HAI.

Tabla 11.- Relación de estudios españoles sobre HAI en los últimos 20 años.

Tabla 12.-Fenotipo clásico y no clásico de HAI.

Tabla 13.-Características epidemiológicas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 14.-Variaciones de la incidencia en el tiempo.

Tabla 15.-Características epidemiológicas II de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 16.-Características clínicas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 17.-Formas de presentación aguda de la HAI.

Tabla 18.-Características clínicas II de los estudios seleccionados a nivel mundial. Frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI.

Tabla 19.-Principales características de las enfermedades hepáticas autoinmunes.

Tabla 20.-Principales características serológicas de las enfermedades hepáticas autoinmunes.

Tabla 21.-Tipos de Síndromes de Solapamiento.

Tabla 22.- Criterios de París para el diagnóstico del Síndrome de Solapamiento HAI-CBP.

Tabla 23.- Criterios diagnósticos descriptivos para el diagnóstico de HAI-CEP.

Tabla 24.- Patrones DILI.

Tabla 25.- Fármacos que puede inducir DILI.

Tabla 26.- Diagnóstico diferencial con otras hepatopatías.

Tabla 27.- Criterios Internacionales para el diagnóstico de HAI.

Tabla 28.- Características analíticas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 29.- Características analíticas II de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 30.- Clasificación de los autoanticuerpos encontrados en la HAI en convencionales y no convencionales.

Tabla 31.- Características de los principales autoanticuerpos detectados en la HAI.

Tabla 32.- Tipos de HAI.

Tabla 33.- Criterios diagnóstico de la HAI seronegativa.

Tabla 34.- Principales características de la HAI clásica y seronegativa.

Tabla 35.- Características histológicas de los pacientes con HAI.

Tabla 36.- Características histológicas de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 37.- Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de HAI por IAIHG.

Tabla 38.- Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de HAI por IAIHG.

Tabla 39.- Diferencias entre los Sistemas de Puntuación Revisado y Simplificado para el diagnóstico de HAI.

Tabla 40.- Sistemas de Puntuación para el diagnóstico de HAI en los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 41.- Características evolutivas de los pacientes con HAI de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Tabla 42.- Factores de riesgo de CHC.

Tabla 43.- Indicación de tratamiento de paciente con HAI.

Tabla 44.- Pacientes sin indicación de tratamiento para HAI.

- Tabla 45.**-Estrategias de tratamiento en la fase de inducción y de mantenimiento.
- Tabla 46.**-Estrategias de tratamiento y dosis de fármacos en la terapia para pacientes con HAI.
- Tabla 47.**-Ejemplo de dosificación del tratamiento para la HAI (EASL).
- Tabla 48.**-Efectos adversos secundarios al tratamiento con corticoides.
- Tabla 49.**-Efectos adversos secundarios al tratamiento con azatioprina.
- Tabla 50.**-Tipos de respuesta al tratamiento de la HAI.
- Tabla 51.**- Criterios de remisión completa.
- Tabla 52.**-Criterios de recaída.
- Tabla 53.**-Criterios y manejo terapéutico de la remisión.
- Tabla 54.**-Criterios y manejo terapéutico del fallo del tratamiento.
- Tabla 55.**-Manejo terapéutico del fallo del tratamiento ampliado.
- Tabla 56.**-Criterios y manejo terapéutico de la respuesta incompleta.
- Tabla 57.**-Manejo terapéutico de la respuesta incompleta ampliado.
- Tabla 58.**- Criterios y manejo terapéutico ante la intolerancia a fármacos.
- Tabla 59.**- Manejo terapéutico ante la intolerancia a fármacos ampliado.
- Tabla 60.**-Manejo terapéutico de la recaída.
- Tabla 61.**-Tratamientos de segunda línea para la HAI.
- Tabla 62.**- Otras terapias alternativas para la HAI.
- Tabla 63.**- Estrategias terapéuticas y respuesta al tratamiento de los pacientes con HAI de los estudios seleccionados a nivel mundial.
- Tabla 64.**-Recomendaciones de la AASLD respecto a las indicaciones de TOH en la HAI.
- Tabla 65.**-Recomendaciones de la EASL respecto a las indicaciones de TOH en la HAI.
- Tabla 66.**-Criterios diagnósticos de la HAI recurrente en el postrasplante.
- Tabla 67.**- Distribución territorial del Servicio Murciano de Salud.

- Tabla 68.-** Orden de recogida de datos de los pacientes seleccionados.
- Tabla 69.-** Listado de variables analizadas del estudio agrupadas por categorías.
- Tabla 70.-** Características basales de los pacientes en la Región de Murcia (n=170).
- Tabla 71.-** Distribución por Área de Salud perteneciente por lugar de residencia en el momento del diagnóstico de pacientes con HAI en la Región de Murcia (n=170).
- Tabla 72.-** Distribución por Área de Salud en la que se realiza el seguimiento de los paciente con HAI en la Región de Murcia (n=170).
- Tabla 73.-** Especialidades de procedencia y seguimiento de los pacientes con HAI.
- Tabla 74.-** Antecedentes personales generales en los pacientes con HAI.
- Tabla 75.-** Antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes en los pacientes con HAI.
- Tabla 76.-** Manifestaciones clínicas y formas de presentación en los pacientes con HAI.
- Tabla 77.-** Principales características analíticas al diagnóstico de la enfermedad.
- Tabla 78.** Valores de Ig G en los pacientes con HAI.
- Tabla 79.-**Perfil de anticuerpos en los pacientes con HAI.
- Tabla 80.-**Principales hallazgos en pruebas de imagen en los pacientes con HAI.
- Tabla 81.-**Hallazgos histológicos de los pacientes con HAI.
- Tabla 82.-**Resultados de los Sistemas de Puntuación para el diagnóstico de HAI.
- Tabla 83.-** Fármacos y dosis de fármacos empleados al inicio y en el mantenimiento.
- Tabla 84.-** Respuesta al tratamiento, efectos secundarios y recaídas.
- Tabla 85.-** Tendencia de las variables analíticas en el tiempo.
- Tabla 86.-** Tendencia de las variables clínicas en el tiempo.
- Tabla 87.-** Desarrollo de CHC y necesidad de TOH.
- Tabla 88.-** Características basales por sexo en los pacientes con HAI.
- Tabla 89.-** Características basales por grupos de edad en los pacientes con HAI.
- Tabla 90.-** Características basales en función del tipo de HAI en los pacientes del estudio.

Tabla 91.- Características basales en función de la forma de presentación de la HAI en los pacientes del estudio.

Tabla 92.- Características basales en función de la clínica en el debut de la enfermedad.

Tabla 93.- Características basales en función de la presencia de cirrosis en el debut de la enfermedad.

Tabla 94.- Características basales en función de la estrategia terapéutica.

Tabla 95. Características basales en función de la respuesta al tratamiento

Tabla 96.- Análisis de regresión.

Tabla 97.- Análisis univariante.

Tabla 98.- Análisis multivariante de supervivencia.

Tabla 99.- Posicionamiento del estudio sobre HAI en la Región de Murcia.

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1.- Algoritmo diagnóstico de las HAI basado en autoanticuerpos (EASL).

Algoritmo 2.- Algoritmo diagnóstico de las HAI basado en autoanticuerpos (AASLD).

Algoritmo 3.- Manejo diagnóstico en casos de autoanticuerpos convencionales negativos.

Algoritmo 4.- Algoritmo diagnóstico para la HAI.

Algoritmo 5.- Algoritmo terapéutico en la HAI.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Causas de hepatitis crónicas criptogénicas.

Figura 2.- Incidencia global por sexo y rangos de edad.

Figura 3.- Prevalencia global por sexo y rangos de edad.

Figura 4.- Número de casos diagnosticados DE HAI en el tiempo.

Figura 5.- Distribución de los pacientes con HAI por Áreas de Salud según lugar de residencia en el momento del diagnóstico (n=170).

Figura 6.- Distribución por Área de Salud en la que se realiza el seguimiento de los paciente con HAI en la Región de Murcia (n=170).

Figura 7.- Tendencia de la GOT en el tiempo.

Figura 8.- Tendencia de la GPT en el tiempo.

Figura 9.- Tendencia de la FA en el tiempo.

Figura 10.- Tendencia de la GGT en el tiempo.

Figura 11.- Tendencia de la bilirrubina en el tiempo.

Figura 12.- Tendencia de la actividad de protrombina en el tiempo.

Figura 13.- Tendencia de la plaquetas en el tiempo.

Figura 14.- Tendencia de las variables clínicas en el tiempo.

Figura 15.- Supervivencia global de los pacientes del estudio.

Figura 16.- Supervivencia en función de la edad en el momento del diagnóstico.

Figura 17.- Supervivencia en función de la presencia o no de cirrosis en el momento del diagnóstico.

Figura 18.- Supervivencia en función de la respuesta al tratamiento desglosado.

Figura 19.- Supervivencia en función de la repuesta al tratamiento agrupada en completa y subóptima.

Figura 20.-Supervivencia en función de la forma de debut de la enfermedad.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.- Documento de aprobación del estudio por el Comité de Investigación del HGURS.

Anexo 2.- Cuaderno de recogida de datos de pacientes con diagnóstico de HAI.

ABREVIATURAS

AASLD	Sociedad Americana de Estudio de Enfermedades Hepáticas
ADN	Ácido dexosirribonucleico
AF	Antecedentes familiares
AFP	Alfa-fetoproteína
AH	Anemia hemolítica
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
AMA	Anticuerpos antimitocondriales
Anti-LKM1,2,3	Anticuerpo anti-microsomas hepatorreales tipo 1, 2,3
Anti-SMA	Anticuerpos anti-músculo liso
Anti-SLA	Anticuerpos anti-antígeno soluble hepático
Anti-LC1	Anticuerpo anti-citosol hepático tipo 1
ALT	Alanina-aminotransferasa
AP	Actividad de protrombina
AP	Antecedentes personales
AR	Artritis Reumatoide
ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato-aminotransferasa
AUDC	Ácido ursodexosicólico
AZA	Azatioprina
BSG	Sociedad Británica de Gastroenterología
CBP	Colangitis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CD	Corticodependencia
CE	Corticoides
CHC	Carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA	Células presentadoras de antígenos
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CMV	Citomegalovirus
Cu	Cobre
CU	Colitis Ulcerosa
DILI	Enfermedad hepática inducida por fármacos
DM	Dermatomiositis
DM tipo1 o tipo 2	Diabetes mellitus tipo1 o tipo 2
DLP	Dislipemia
EASL	Sociedad Europea de estudio de enfermedades hepáticas
EF	Exploración física
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EC	Enfermedad de Crohn
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FA	Fosfatasa alcalina
FHA	Fallo hepático agudo
Fe	Hierro
FTCD	Formiminotransferasa clodeaminasa
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GOT	Glutamato-oxalacetato transaminasa
GPT	Glutamato-piruvato Transaminasa
HAI	Hepatitis Autoinmune
HB	Hemoglobina
HBs Ag	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HCA	Hepatitis crónica activa

HCP	Hepatitis crónica persistente
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HGURS	Hospital General Universitario Reina Sofía
HLA	Antígeno leucocitario humano
HUMM	Hospital General Universitario Morales Meseguer
HRM	Hospital General Universitario Rafael Méndez
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión portal
HTCO	Hematocrito
HUSL	Hospital General Universitario Santa Lucía
IAIHG	Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
INE	Instituto Nacional de Estadística
INF-y	Interferón gamma
INR	International Normalized Ratio
IST	Índice de saturación de transferrina
LE	Lupus eritematoso
LN	Límite normal
LOE	Lesión ocupante de espacio
LSN	Límite superior de normalidad
L Tc	Linfocitos T citotóxicos
L Th	Linfocitos T colaboradores
N	Tamaño de la población
n	Tamaño de la muestra
n.c	Nivel de confianza
NHC	Número de historia clínica
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PM	Polimiositis
PTI	Púrpura Trombocitopénica Idiopática
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SG	Supervivencia global
SNS	Sistema Nacional de Salud
SMS	Servicio Murciano de Salud
TNF	Factor de Necrosis tumoral
TNF-R1	Receptor 1 del Factor de Necrosis Tumoral alfa
T NK	Células T Natural Killers
TCR	Recetor de linfocitos T
TOH	Trasplante hepático
TPMT	Tiopurina metiltransferasa
T reg	Linfocitos T reguladores
VCL	Vena centro lobulillar
VCM	Volumen corpuscular medio
VEB	Virus de Epstein Barr
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VHA	Virus Hepatitis A
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Virus del Herpes Simple
VPP	Valor predictivo positivo

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Historia y concepto de la hepatitis autoinmune.

La historia de la hepatitis autoinmune (HAI) comienza en la década de los 40 y se extiende hasta la actualidad. A lo largo de estos casi 70 años de trayectoria, se han resuelto muchas de sus incógnitas, aunque otras continúan pendientes, lo que sigue avivando el estudio de la misma a día de hoy (Tabla 1).

En los años 40, la “autoinmunidad” permanecida en un segundo plano como mecanismo patogénico responsable de enfermedades de etiología no conocida. Todas las miradas se dirigían fundamentalmente a factores virales no identificados como causantes de las mismas, con el inconveniente de la falta de disponibilidad de las pruebas de laboratorio precisas para el diagnóstico de estas enfermedades en aquel momento.

Aunque el descubrimiento de la HAI se le atribuye a Waldenström J (1) en 1950, existen referencias a dicha enfermedad en años previos por otro autores. Tal es el caso de Himsworth HP (2) en 1947, que concibe la hoy llamada HAI como una forma de hepatitis subaguda de clínica silente, que puede cursar con artralgias sin afectación articular, con predominancia por el sexo femenino y una evolución progresiva. Por otro lado, Barker MH, Capps RB y Allen F (3) en 1945, tras su amplio estudio de pacientes con hepatitis virales en militares del Mediterráneo, establecieron el concepto de “hepatitis crónica”, como aquella entidad cuyos síntomas persisten pasados 4 meses, sin especificar etiología y la terminología “activa” o “inactiva” según existiese clínica o mera alteración en pruebas de laboratorio, permaneciendo el paciente asintomático. De esta forma, la HAI fue conocida inicialmente bajo la denominación de “hepatitis crónica activa” (HCA). En cualquier caso, por estas fechas se seguía pensando que esta

entidad era consecuencia de una hepatitis aguda de origen infeccioso (probablemente vírico) no resuelta, que evoluciona hacia la cronicidad, como mencionan los autores Wood IJ et al. (4) en Australia en 1948, Kunkel HG et al. (5) y Liebowitz S (6) en Norteamérica en 1950. A pesar de que ya se intuía una nueva enfermedad, difícil de catalogar, clasificar, y denominar en la década de los 40, no es hasta 1950 cuando al médico sueco Jan Waldenström (1), se le atribuye ser el primero en describirla y padre de la misma, tras la Conferencia sobre Procedimientos en Nutrición en dicho año. Waldenström describe la enfermedad como una hepatitis activa crónica, que afecta predominantemente a mujeres y con un curso fluctuante, donde se evidencian telangiectasias, acné, amenorrea de probable origen anovulatorio, marcada hipergammaglobulinemia y etiología desconocida, aunque la sospecha del origen viral sigue predominante. En el mismo año que Waldenström, Kunkel et al. (7) y colaboradores también describen una hepatopatía donde destaca la marcada hipergammaglobulinemia, predominio en mujeres, inicio silente aunque curso oscilante con brotes, asociación con otros signos y síntomas como fiebre, artralgias y un infiltrado de células plasmáticas en la biopsia hepática, sin aventurarse a señalar una determinada etiología, del mismo modo que describen Saint EG et al. (8) y colaboradores en 1953. Zimmerman HJ et al. (9) en 1951 describe un caso de hepatitis subaguda necrótica, con un escenario algo diferente al de otros autores. En este caso describe un hombre de 36 años, con ictericia progresiva, marcada hipergammaglobulinemia y se comienza a hablar de la posible implicación de anticuerpos dirigidos contra alguna proteína del hepatocito en el curso crónico y progresivo de la enfermedad. En 1955, Joske RS y King WE (10), describieron el caso de dos pacientes con hepatitis crónica viral activa que presentaba numerosas células típicas del Lupus Eritematoso (LE) así como otras características que recordaban a esta

enfermedad. A estos dos casos se sumaron otros cinco pacientes aportados por Mackay IR et al. (11) en 1956, con similares hallazgos, donde parecía que la hepatitis crónica y LE tenía algún punto en común en relación con mecanismos inmunológicos. Esta fue la razón de la denominación inicial de “Hepatitis Lupoide” durante algunos años. Otras dudas llegaron al panorama del HAI y su relación con el LE. ¿Es la HAI una forma de HCA o forma parte de una enfermedad multisistémica como el LE? ¿Son entidades diferentes la HCA y la hepatitis lupoide? La llegada de la inmunofluorescencia y con ella de la capacidad de detectar anticuerpos antinucleares (ANA) determinó que se trataba de la misma entidad, de tal modo que a principios de los 60 se aclaraba parcialmente el panorama sobre el mecanismo autoinmune implicado en la HAI (12).

Durante los años 50 y 60 la denominación de HCA se mantuvo, pero muchas discrepancias, especialmente epidemiológicas empezaban a sacudir fuertemente esta terminología, que incluía hepatopatías crónicas de muy diferentes etiologías. El descubrimiento del “Antígeno Australia” por Blumberg BS et al. (13), hoy conocido como “Antígeno de superficie de la hepatitis B” (HBs Ag) permitió separar las HCA HBs Ag positivo y por tanto de claro origen vírico, de las HCA HBs Ag negativo, denominación con la que también se refirió a la HAI en una época de su historia. Otras terminologías como “hepatitis idiopática” o “criptogénica” y “hepatitis no A no B” también se utilizaron indistintamente para referirse a la misma entidad.

La respuesta a corticoides le valió la denominación de “hepatitis crónica activa con respuesta a esteroides”. Este fármaco se comenzó a usar para el tratamiento de las HCA en 1953, con resultados dispares. No obstante, años después se evidenció la mejoría de los parámetros clínicos y de laboratorio con este fármaco, produciéndose la recaída cuando se suspendía. De este modo se tomó conciencia de la necesidad de un tratamiento a largo plazo (2-3 años) con un fármaco que evitase el uso mantenido de

corticoides por sus conocidos efectos adversos, siendo la azatioprina el utilizado en los primeros estudios en combinación con corticoides inicialmente, demostrándose efectos positivos en la supervivencia (14,15).

Con el tiempo, el mayor conocimiento bioquímico y anatomopatológico del hígado de estos pacientes, gracias al aumento del uso de la biopsia hepática percutánea y otras pruebas diagnósticas, llevó a comprender que había pacientes con una evolución más agresiva y rápida, donde los hallazgos histológicos encontrados eran un infiltrado linfoplasmocitario portal y periportal, con afectación y disrupción de la placa limitante, frente a otros donde la placa limitante permanecía íntegra y que presentaban un curso más indolente de la enfermedad, denominándose los segundos “hepatitis crónica persistente” (HCP) (16).

Los intentos de establecer unos criterios diagnósticos desde el descubrimiento de la enfermedad que ayudasen a su diagnóstico certero fueron complicados ante la gran variabilidad epidemiológica, clínica y evolutiva que mostraban estos pacientes. Otro factor importante que ayudó a seguir perfilando las características de la HAI, fue el descubrimiento en 1972 del antígeno leucocitario humano (HLA). Inicialmente se demostró una predominancia del HLA B8 en pacientes con HCA así como en otras enfermedades autoinmunes. Más tarde se identificaron otros locus como el DR presentes en mayor medida en estos pacientes, llegando incluso a relacionar la presencia del HLA-DR3 con factores evolutivos. En este sentido, se evidenció que estos pacientes tenían un curso de la enfermedad más severo y peor respuesta al tratamiento. El HLA-DR4 también se identificó con mayor frecuencia en estos pacientes (17).

El descubrimiento de un método para identificar anticuerpos relacionados con el virus de la hepatitis C (VHC) en 1989 y el posterior descubrimiento del genoma del VHC, permitió reclasificar muchos pacientes catalogados dentro del grupo de HCA

como hepatitis crónica secundarias a VHC. No obstante los estudios previos a esta fecha donde la HAI y Hepatitis por VHC estaban englobadas bajo una misma entidad, hace difícil la interpretación correcta de los mismos. De cualquier forma, el descubrimiento del VHC, a pesar de haber sido factor de confusión durante muchos años, supuso el punto de inflexión para considerar la HAI como una enfermedad independiente debida a fenómenos autoinmunes.

A principios de los años 90, un gran número de especialistas en patología hepática se propuso consensuar y aclarar las diversas y confusas denominaciones que existían de la HAI desde su descubrimiento. En primer lugar se acordó abandonar los términos HCA y HCP, por conceptos más morfológicos como “hepatitis periportal” o de “interfase” para referirse a la anterior HCA y “hepatitis con afectación leve o moderada portal o periportal” para los pacientes denominados previamente como HCP, así como incluir grado de fibrosis o de actividad necroinflamatoria (16). Dos grupos internacionales se encargaron de consensuar la terminología existente hasta el momento. El primero se reunió en Brighton, Reino Unido, en 1992, y el segundo en Los Ángeles, California, en 1994, logrando simplificar la terminología y recomendando el término “Hepatitis Autoinmune” como el más apropiado y con el que es reconocida esta entidad clínica en la actualidad (18). Ambos grupos de trabajo formarían más tarde el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG), el cuál continúa activo a día de hoy, aportado nuevas perspectivas al campo de la HAI. Por un lado el “Informe Brighton” (19), del grupo inglés recomendaba que la HAI debía ser denominada como “definitiva” o “probable” en base al cumplimiento en mayor o menor medida de unos criterios diagnósticos ya utilizados inicialmente para definir a la hepatitis lupoide. El grupo americano definió a la HAI como una hepatitis incurable, con afectación predominantemente periportal, hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos

y respuesta a inmunosupresores en la mayoría de casos, características similares también a las empleadas en la hepatitis lupoide, aunque añadiendo la respuesta al tratamiento como una característica importante. En 1998, el IAIHG consideró que había suficiente información publicada para llevar a cabo una revisión exhaustiva de estas recomendaciones. La revisión reveló que, en general, las recomendaciones habían resistido la prueba del tiempo, pero precisaban algunos puntualizaciones (principalmente para el sistema de puntuación diagnóstico), publicándose un informe actualizado en 1999 constituyéndose el Sistema de Puntuación Revisado de dicho año (20). Posteriormente, se desarrolló un Sistema de Puntuación Simplificado para favorecer su aplicación en la práctica clínica (21).

En definitiva, la HAI es una entidad relativamente rara, que afecta al hígado de forma crónica, fluctuante y progresiva, que no presenta datos patognomónicos, por lo que debe realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo con otras patologías que afectan al hígado para alcanzar el diagnóstico final, siendo sus características más destacadas: aumento de transaminasas y niveles de Inmunoglobulina G (IgG), presencia de autoanticuerpos, asociación con antígenos HLA DR3 y DR4, hepatitis de interfase en la biopsia hepática y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (22), conocido dicho patrón bajo la denominación de “fenotipo clásico” (23). No obstante, la HAI sigue siendo un enigma entre las enfermedades autoinmune, dada su variabilidad y heterogenicidad en todos sus ámbitos, precisando de nuevos descubrimientos que aclaren muchas de sus facetas.

Tabla 1. Resumen de los acontecimientos históricos que motivaron el descubrimiento de las características de la HAI.

Autor (año)	Hecho que impulsa el descubrimiento de la HAI
Baker, Capps y Allen (1945)	Se introducen el término de HCA para denominar un tipo de hepatitis distinto al conocido hasta la fecha.
Himsworth (1947)	Conciencia de un tipo de hepatitis subaguda con predilección por el sexo femenino.
Waldenström (1950)	Autor al que se le atribuye el descubrimiento de la HAI y que da a conocerse en “Coference Proceeding on nutrition” de dicho año.
Kunkel (1950) y Saint (1953)	Se reafirman las características típicas de la HAI descritas por Waldenström: predilección por el sexo femenino, hipergammaglobulinemia y curso en brotes.
Zimmerman (1951)	La enfermedad puede tener rasgos atípicos como afectar a varones y debut icterico.
Wood (1948), Kunkel, Labby y Liebowitz (1951)	Se investiga la etiología de esta entida, sospechando un agente infeccioso (probable virus) aun no conocido como el causante de la HAI.
1953	Inicio del uso de corticoides en el tratamiento de esta entidad, con resultados iniciales dispares.
1956	Se constata la mejoría de síntomas y del perfil analítico con el uso de corticoides, con recaída precoz tras su retirada.
Joske y King (1955), Mackay (1956)	Se la denomina “Hepatitis Lupuide” por la presencia de células típicas del lupus a nivel histológico.
1960	Desarrollo de los métodos inmunológicos para detectar anticuerpos e inicio de la sospecha del origen autoinmune la enfermedad.
Blumberg (1967)	Descubrimiento del Antígeno Australia de la Hepatitis B, que permitió separar del grupo de HCA las de claro origen viral Antígeno Australia positivo.
1972	Descubrimiento de la asociación de la HAI con HLA.
1989	Descubrimiento del Virus de la Hepatitis C, que permitió separar del grupo de HCA las causadas por el VHC.
Reunión de Brighton (1992) Reunión de los Ángeles (1994)	Consenso sobre la denominación de la entidad, acordándose el término de “Hepatitis Autoinmune”, abandonando los términos previos de Hepatitis crónica activa, Hepatitis Lupoide, Hepatitis No A No B, hepatitis idiopática...
IAIHG (1992-1993)	Propuesta del Sistema de puntuación para el diagnóstico de la HAI.
IAIHG (1999)	Modificaciones del Sistema de Puntuación para el diagnóstico de HAI, desarrollándose el Sistema de Puntuación Revisado.
IAIHG (2008)	Elaboración del Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de HAI.

1.2. Etiopatogenia.

La causa de la HAI no se conoce con exactitud, como ocurre con otras muchas enfermedades autoinmunes. No obstante son varios los mecanismos patogénicos propuestos para intentar esclarecer este ámbito de la enfermedad y así poder facilitar su diagnóstico. La hipótesis que se baraja desde hace años es la de que la HAI se desarrolla sobre individuos genéticamente predispuestos tras la exposición a factores ambientales desconocidos (tóxicos o infecciosos) (Tabla 2), desencadenando la cascada autoinmunitaria, facilitada por mecanismos de “mimetismo molecular” y una mayor permisividad de las células T reguladoras (24).

Tabla 2. Factores implicados en el desarrollo de la HAI.

Genéticos	Genes HLA
	Genes no asociados al sistema HLA
	Otros factores.
Ambientales	Virus: virus del sarampión, virus de la hepatitis A (VHA), VHB, VHC, herpesvirus.
	Fármacos: minociclina, isoniazida, α metil dopa, nitrofurantoína, estatinas.

1.2.1 Factores genéticos y mecanismos patogénicos.

Se está insistiendo mucho en los últimos años en el avance del conocimiento de los genes implicados en la predisposiciones genética de la HAI puesto que se cree que puede ser la clave para dilucidar los mecanismos patogénicos, identificar agentes etiológicos, caracterizar las poblaciones susceptibles, prever los resultados así como identificar nuevas terapias. Czaja AJ (25) expone los diferentes mecanismo patogénicos de la HAI conocidos hasta la fecha, estructurándolo en tres bloques, como se refleja en la Tabla 3.

Tabla 3. Mecanismos patogénicos en la HAI. Adaptado de Czaja AJ. “Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis”, 2007 (25).

a. Factores que influyen en el inicio de la respuesta autoinmune	a.1 Factores relacionados con la presentación y selección de antígenos.
	a.2 Factores relacionados con la producción de anticuerpos.
b. Factores que modifican el fenotipo clínico y la severidad de la enfermedad	b.1 Cantidad de genes.
	b.2 Alteración de la activación de la señal.
	b.3 Alteración de las vías de apoptosis.
	b.4 Alteración del entorno de las citoquinas.
c. Modificadores no específicos de la respuesta autoinmune	c.1 Promotores genéticos no específicos.
	c.2 Modificación de las poblaciones celulares.
	c.3 Quimioquinas y sus receptores.
	c.4 Mimetismo molecular.
	c.5 Efectos del género.

a. Factores que influyen en el inicio de la respuesta autoinmune (Tabla 3).

a.1 Factores relacionados con la presentación y selección de antígenos.

En la HAI, en el inicio de la respuesta autoinmunitaria, parecen jugar un papel esencial los genes que conforma el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), situados en el brazo corto del cromosoma 6. Entre las peculiaridades que han hecho que este conjunto de genes se vea involucrado en la susceptibilidad de determinadas enfermedades autoinmunes es su gran poliformismo, lo cuál da como resultado una gran diversidad de moléculas HLA y por tanto una gran variabilidad a la hora de la presentación de antígenos.

Se han descrito numerosas enfermedades asociadas al sistema HLA, las cuales, presentan unas características comunes, como son su etiología desconocida, tendencia a la cronicidad y base inmune o autoinmune, como sucede con la HAI (Tabla 4) (26,27).

Tabla 4. Enfermedades autoinmunes y su asociación con genes del sistema HLA.

Síndrome de Reiter	B27
Espondilitis anquilosante	B27
Tiroiditis de Hashimoto	DRB1*0301
Enfermedad de Graves	DRB1*0301
Esclerosis múltiples	DRB1*4, DRB1*1501
Artritis reumatoide	DRB1*0101, DRB1*0404, DRB1*0401
Artritis idiopática juvenil	DRB1*0801, DRB1*11
LES	DR2, DR3
Diabetes Juvenil	DRB1*0302, DRB1*0201
Enfermedad Celiaca	DQB1*0201, DQB1*0302
Dermatomiositis	DQA1*0501
Enfermedad de Addison	DRB1*0404
Esclerodermia	DRB1*11
Miastenia Gravis	DRB1*0301
Pénfigo Vulgar	DRB1*0402
Síndrome de Good Pasture	DRB1*15
Síndrome de Sjögren	DRB1*0301, DQB1*0201
Hepatitis autoinmune	DRB1*0301, DRB1*0401

En particular en la HAI, la enfermedad se ha visto asociada a genes del sistema HLA de clase II (HLA-DR y HLA-DQ), donde el elevado polimorfismo de dichos genes condifica una gran variedad de moléculas HLA clase II, con diferencias a nivel de la zona de anclaje. Esta zona es la crítica para la unión al antígeno y su posterior presentación en las células presentadoras de antígenos (CPA) a los linfocitos T colaboradores o CD4, iniciándose la cascada inmunitaria. Entre los genes del sistema HLA de clase II, la HAI se ha asociado en particular con las variantes DRB1*0301 y DRB1*0401, cuyas diferencias radican en la codificación de uno o más aminoácidos de la citada zona de anclaje. De esta forma, pacientes con estas secuencias tienen más riesgo de desarrollo de la enfermedad y de tener un fenotipo clínico particular de la enfermedad, así como diferente pronóstico (Tabla 5).

Tabla 5. Diferencias evolutivas y pronósticas según los alelos de susceptibilidad. Adaptado de: Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. Czaja AJ. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;6(4):379-88. (28)

Alelo de Susceptibilidad HLA clase II	Fenotipo Clínico
DRB1*0301-DRB1*0101	Inicio precoz de la enfermedad Fracaso del tratamiento Muerte por fallo hepático Necesidad de Trasplante hepático
DRB1*0401-DRB1*0103	Inicio tardío Más frecuente en sexo femenino Asociación con otras enfermedades autoinmunes Buena respuesta al tratamiento

De esta forma, la sustitución de un único aminoácido en una ubicación crítica en la zona de unión al antígeno de la molécula HLA de clase II puede ser determinante en la aparición de la enfermedad por la alteración del reconocimiento antigénico. Estas sutiles modificaciones de aminoácidos son las causantes de los distintos patrones genéticos de susceptibilidad según el área geográfica, así como diferencias en los genes que confieren susceptibilidad a la HAI tipo 1 y tipo 2, lo cual puede ser indicativo de que existen diferentes antígenos exógenos autóctonos de cada región, que desencadenen la enfermedad en individuos susceptibles (25,28) (29). (Tabla 6 y Tabla 7).

Tabla 6. Alelos de susceptibilidad frente a la HAI tipo 1. *Adaptada del artículo: Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. Czaja AJ. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;6(4):379-88. (28)*

Alelo del sistema HLA clase II	Población susceptible
DRB1*0301	Raza blanca del Norte de Europa, Norteamérica e Italia.
DRB1*0401	Raza blanca del Norte de Europa y Norteamérica.
DRB1*0404	Mexicanos
DRB1*0405	Japoneses, Chinos, argentinos adultos
DRB1*1301	Brasileños y niños argentinos
DRB1*1501	Norte de Europa

Tabla 7. Alelos de susceptibilidad frente a la HAI tipo 2. *Adaptada del artículo: Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. Czaja AJ. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;6(4):379-88.(28)*

Alelo del sistema HLA clase II	Población susceptible
DRB1*03	España
DRB1*07	Brasil, Reino Unido, Alemania, Italia
DQB1*0201	Norte de Europa

a.2 Factores que afectan a la producción de anticuerpos.

Como muchas enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos específicos de la enfermedad es una característica fundamental que contribuye al diagnóstico. En el caso de la HAI, la ausencia de autoanticuerpo no excluye la enfermedad, por lo que no se conciben como factores etiológicos primarios de la misma, sino que su presencia es una de las muchas características de la HAI que van a contribuir a alcanzar un diagnóstico certero. Algunos de los autoanticuerpos encontrados en pacientes con HAI, se han asociado con fenotipos clínicos especiales de

al enfermedad, lo cuál se ha vinculado a factores genéticos. Tal es el caso de los anticuerpo antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKM1) y anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1), que se encuentran fundamentalmente en niños con HAI y se han empleado en designar la variante HAI tipo 2.

Los anticuerpos frente al antígeno soluble hepático/hepático páncreas (anti-SLA/LP) caracterizan a los pacientes con actividad inflamatoria severa y una propensión a la recaída tras la retirada de los corticoides. Estos anticuerpos se han asociado fuertemente con DRB1*0301 y han adquirido un valor pronóstico. En este caso, anti-SLA/LP puede reflejar mecanismos patogénicos promovidos por DRB1*0301 pero mejorados por otros factores que funcionan solos o en sinergia con el principal impulsor genético. Las asociaciones entre ciertos autoanticuerpos y la aparición o el comportamiento evolutivo de una enfermedad pueden indicar que tiene más peso la base genética de su fenotipo clínico que el antígeno diana que sensibiliza las células efectoras (25).

b. Factores que modifican el fenotipo clínico y la severidad de la enfermedad (Tabla3).

b.1 “Dosis de Genes”.

Múltiples alelos pueden codificar la misma secuencia crítica de aminoácidos dentro de la zona de anclaje de las moléculas de HLA de clase II, y el número de estos alelos ("dosis de gen") determina la densidad de los complejos de unión al antígeno en la superficie de la célula presentadora de antígeno. Es por ello que el fenotipo clínico y la gravedad de la HAI se asocian con el número de alelos que codifican el aminoácido lisina (K) en la posición DR β 71 de la zona de anclaje. La capacidad de múltiples alelos para codificar la misma zona crítica, también puede explicar la aparición de HAI en

individuos de la misma región geográfica que carecen de DRB1 * 0301 y DRB1 * 0401 (25) (30).

b.2 Alteración en la activación de la señal.

La activación de los linfocitos T, se inicia con la unión del receptor de dichos linfocitos (RLT), al antígeno y a las molécula HLA-I o HLA- II. A ello le sigue una cascada de señales intracelulares y la activación de diferentes factores de transcripción celular que termina con la activación propiamente dicha del linfocito T. Una vez activados estos linfocitos producirán prioritariamente citoquinas o factores citotóxicos, según se trate de linfocitos colaboradores (Th) o citotóxicos (Tc) respectivamente. La molécula CD28 es de especial importancia, incrementando la estabilidad de las interacciones intercelulares de los linfocitos. Una variante de esta molécula es el CTLA-4, que a diferencia del CD28, se expresa sólo de modo transitorio después de la activación de las células T y tiene la propiedad de bloquear la unión del CD28 con su receptor, probocando una inhibición de las células T, al no recibir en ese caso las señales del CD28. De este modo la expresión de CD28 o CTLA-4 condiciona que el linfocito se active o se inhiba, por lo que juegan un papel relevante en la regulación de los linfocitos T. Volviendo a la HAI, se ha detectado en norteamericanos y población del norte de Europa con HAI, un polimorfismo del gen CTLA-4, el cuál parece favorecer la aparición de la enfermedad, al perder el efecto regulador inhibitorio que esta molécula ejerce sobre la activación del linfocito T. Además, el polimorfismo del gen CTLA-4 también se ha visto asociado con manifestaciones inmunes concurrentes. El mismo polimorfismo del gen CTLA-4 descrito en la HAI se ha encontrado en la Colangitis Biliar Primaria (CBP), y puede ser uno los promotores genéticos autoinmunes que se encuentran situados fuera del CMH (25,28,31,32).

b.3 Alteración de la vía de la apoptosis.

El mecanismo de apoptosis está incrementado en los hepatocitos de pacientes con HAI y es el modo principal de pérdida de los mismos en esta enfermedad. Hay dos vías de señalización superpuestas que estimulan la apoptosis, y que están presentes en la HAI. La vía intrínseca se caracteriza por la alteración mitocondrial secundaria al estrés oxidativo y el daño a la membrana mitocondrial interna. Esta vía apoptótica está modulada por proteínas contrarreguladoras que evitan la apoptosis (bcl-2) o la potencian (bax, bad). De esta forma, IL-4, IL-7 e IL-15 regulan al alza la expresión de bcl-2, y por tanto tienen acciones antiapoptóticas. En la HAI, la persistencia de linfocitos activados que expresan CD95 (Fas/APO-1) sugiere que la vía apoptótica intrínseca para la eliminación de linfocitos es defectuosa. Los linfocitos activados que expresan CD95 (Fas / APO-1) no regulan negativamente la expresión de la proteína antiapoptótica, bcl-2 y se han demostrado altas concentraciones de bcl-2 en los linfocitos intrahepáticos. De este modo, la apoptosis de las células efectoras activadas se inhibe y se potencia su persistencia en el hígado.

La vía extrínseca de la apoptosis está mediada por los receptores de la superficie celular, Fas y TNF- α Receptor-1 (TNF-R1) y por la liberación de perforina y granzima B a partir de células T citotóxicas activadas. Como consecuencia de las interacciones de estas moléculas con sus ligandos, se va a activar la vía de las caspasas que son las que van a inducir la muerte celular directamente, al escindir proteínas celulares y la fragmentación del ADN ocasionando la expansión de la cantidad de autoantígenos disponibles para perpetuar la respuesta autoinmune o aumentar el espectro de autoanticuerpos asociados con la enfermedad, o indirectamente al liberar citocromo c de las mitocondrias. De esta manera, las vías apoptóticas intrínsecas y extrínsecas pueden interactuar en la HAI (25)(33).

b.4 Alteración del entorno de las citoquinas.

Las alteraciones en el medio de citoquinas pueden contribuir a la expansión clonal de los linfocitos T citotóxicos infiltrantes del hígado y al desarrollo de complejos anticuerpo-antígeno que median la lesión de las células hepáticas en la HAI. Las citoquinas rigen la diferenciación y la proliferación linfocitos a través de acciones de regulación cruzada. Interleuquina 2 (IL-2), Interferon gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) constituyen la vía de las citoquinas de tipo 1 (Th1), que regula los mecanismos inmunes celulares al facilitar la expansión clonal de los linfocitos T citotóxicos. Por otro lado, IL-4, -5, -6, -8, -10 y -13 constituyen la vía de las citoquinas de tipo 2 (Th2) e influyen en la respuesta inmune humoral activando los linfocitos B y estimulando la producción de autoanticuerpos. La respuesta de citoquina tipo 1 favorece la lesión hepática al expandir los linfocitos T citotóxicos sensibilizados e infiltrantes de los tejidos (citotoxicidad celular) y la respuesta de citoquina tipo 2, favorece la lesión de las células hepáticas mediante la generación de inmunoglobulina que puede formar complejos con elementos normales de la membrana del hepatocito y ser objetivo de las células natural killers (NK) (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos). En la HAI, ambas vías de citoquinas son importantes en la modulación de la actividad de la enfermedad y se han detectado perfiles de citoquinas diferentes en pacientes con HAI a lo largo del curso de la enfermedad, predominando las citoquinas de tipo 1 durante periodos de inflamación activa y las citoquinas de tipo 2 durante los intervalos de inactividad. De nuevo, el polimorfismo de genes HLA de clase II también se cree que puede condicionar una susceptibilidad especial para el desarrollo de un medio citoquinas proclible para en algunos individuos favorecer el desarrollo del HAI (25)(34,35).

c. Modificadores no específicos de la respuesta inmune (Tabla 3).

c.1 Promotores genéticos no específico.

Se ha identificado múltiples genes, generalmente situados fuera del CMH, implicados en la respuesta autoinmunitaria, que se especifican en la Tabla 8, no siendo ninguno de ellos específicos de la HAI. No obstante, son necesarios más estudios para esclarecer el mecanismo patogénico y la interrelaciones de estos promotores genéticos en la HAI (25).

Tabla 8. Promotores genéticos no específicos de la HAI.

Polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR)
Mutación puntual del gen de la tirosina fosfatasa CD45
Polimorfismos del gen Fas (TNFRSF)
Mutaciones del gen regulador autoinmune (AIRE)
Polimorfismos de los genes del promotor IL-1, IL-6 e IL-10
Genes del complemento humano MHC clase III
Genes de moléculas de adhesión, genes que codifican el TCR
Genes de la región constante de inmunoglobulina (gm)
Gen TGF- β

c.2 Modificaciones de las poblaciones celulares.

En 1995, Sakaguchi y colaboradores describieron en ratones la existencia de una subpoblación de linfocitos T CD4+ que prevenía el desarrollo de varias enfermedades autoinmunes, al suprimir la activación y expansión de los linfocitos T autorreactivos, lo cual puso en evidencia su función crítica en la regulación de la tolerancia inmunológica. Esa subpoblación celular se caracterizó por la expresión constitutiva de la cadena alfa del receptor de la IL-2 (CD25) y desde entonces se conocen como células T reguladoras CD4+/CD25 (36). Estas células T reguladoras (Treg) son una población especializada de células que actúa manteniendo la homeostasis del sistema inmune, la tolerancia a lo propio y el control de la respuesta excesiva contra los antígenos externos. Entre sus funciones destaca la de modular la proliferación de células T CD8+, al ejercer un efecto supresor directo sobre la producción de IFN- γ , mientras que aumentan la secreción de IL-4, IL-10 y TGF- β . Se ha comprobado que estas células disminuyen en número y

función en la HAI y por tanto condicionan un fracaso a la hora de modular la proliferación de células T CD8+ y la producción de citoquinas, lo cual puede facilitar la lesión hepática (37).

Entre los factores que modifican esta peculiar población celular, está el tratamiento con corticoides, el cuál puede restaurar la función de las linfocitos T CD4+ y atenuar la respuesta citotóxica en esta enfermedad (25,37,38). Del mismo modos, el factor de transcripción FoxP3 es el principal regulador del desarrollo y la función de las células T reguladoras, a la vez que se postula como el más importante marcador fenotípico de esta subpoblación celular (36).

c3. Quimiocinas y sus receptores.

Las quimiocinas son una familia de citocinas (pequeñas proteínas, secretadas por células, que modulan el sistema inmunitario) quimioatrayentes, que juegan un papel vital en la migración celular de la sangre hacia los tejidos y viceversa, y en la inducción del movimientos celular en respuesta a un gradiente químico (quimiocina) por un proceso denominado quimiotaxis.

La quimiocina CXCL16 está altamente expresada en el tejido hepático, siendo el único ligando conocido para el receptor CXCR6, que se encuentra en linfocitos CD4+ y CD8+, células NK y células NKT. La interacción de CXCR6 y CXCL16 favorece el tráfico de células T, empleando la vía de citocinas tipo 1 para promover la infiltración de de linfocitos citotóxicos a nivel hepático. Estos hallazgos sugieren que CXCL16 es importante en el reclutamiento y la retención de células efectoras que expresan CXCR6 en la enfermedad hepática inflamatoria y que la identificación de los factores que mejoran esta expresión puede sugerir nuevas intervenciones terapéuticas (39).

CCR5 es otro receptor de quimiocinas que se expresa en diversos tipos de células, y en ratones, se ha encontrado en células NKT, células T CD4, células T CD8, macrófagos y células dendríticas. Su importancia radica en su efecto inmunomodulador, que puede limitar la inflamación hepática y atemperar la gravedad de la enfermedad, por el contrario la deficiencia de CCR5 promueve la insuficiencia hepática en estudio en animales (40).

En definitiva, las quimiocinas y sus receptores constituyen otra red reguladora cuya alteración por agentes etiológicos o factores dependientes del huésped puede afectar la susceptibilidad a la enfermedad hepática mediada por mecanismos inmunitarios y así como su gravedad.

c.4 Mimetismo molecular.

El mimetismo molecular es una de las teorías utilizadas para explicar la patogenia de esta entidad, consistente en que ciertos autoantígenos comparten similitudes con antígenos externos, los cuáles probablemente se traten de péptidos de secuencia corta común en múltiples agentes infeccioso o tóxicos. Inicialmente estos antígenos externos provocarían la sensibilización del individuo, para posteriormente el sistema inmune reaccionar de forma cruzada contra autoantígenos propios y así perpetuar la enfermedad. Los anticuerpo anti-LKM1 son la base de esta teoría, ya que es diana del antígeno citocromo P450 2D6 (CYP2D6), situado en la superficie del hepatocito, el cuál comparte homologías con el VHC, Citomegalovirus (CMV) y Virus del Herpes Simple I (VHS-I), los cuales podrían actuar de inductores y sensibilizadores frente a la HAI tipo 2, mecanismo que se ha detectado en múltiples estudio (41) (42).

c.5 Efectos del género.

La HAI tiene una fuerte predilección por el sexo femenino, pero se desconoce si este efecto del género se debe a mecanismos reguladores controlados por genes ligados al sexo o a hormonas específicas del género. La mayor reactividad inmune en las mujeres, se manifiesta por niveles séricos más altos de inmunoglobulina después de la exposición a una carga de antígeno fija, expresión más común de autoanticuerpos naturales, mayor inmunidad mediada por células después de la inmunización y mayor incidencia de fenómenos y enfermedades autoinmunes que los hombres. El medio hormonal es la explicación más sencilla pero no necesariamente la correcta o la única explicación para la predominancia femenina en la HAI. Las células inmunes tienen dos receptores de estrógenos, y la activación de estos receptores se relacionan con las concentraciones de estrógeno en el microambiente. Los altos niveles de estrógeno, detectados por ejemplo en el embarazo, inhiben la respuesta de citoquina tipo 1 que favorece la proliferación de células T citotóxicas y promueven una respuesta de citoquina tipo 2 que favorece la producción de anticuerpos y las vías patogénicas dependientes de anticuerpos. Por otro lado, los niveles bajos de estrógeno favorecen una respuesta de citocina tipo 1 y promueven las vías patogénicas mediadas por células. No obstante la teoría hormonal no explicaría la predilección por el sexo femenino en niños y ancianos (25) (29).

Otras hormonas como la prolactina y la hormona del crecimiento, así como otras hormonas sexuales, como la progesterona y la testosterona, contrarregulan la respuesta inmune, probablemente al alterar el medio de las citoquinas y la expresión del receptor de estrógenos. Las interacciones entre la hormona del crecimiento, la prolactina, la testosterona y los estrógenos pueden constituir un entorno hormonal cambiante que afecta la respuesta inmune de manera diferente según la edad y favorece la presencia de

a ciertos antígenos durante las diferentes etapas de la maduración. El género femenino puede ser el determinante crítico que afecta la mezcla hormonal de esta red interactiva en cada edad (28)(29).

En resumen, los mecanismos por los cuales el sexo femenino permite la autorreactividad son en gran parte especulativos, pero la predilección femenina por esta respuesta en todos los grupos de edad subraya la importancia de las predisposiciones relacionadas con el huésped, genéticas y de otro tipo no bien conocidas, en la aparición de HAI.

1.2.2 Factores ambientales.

Se especula que la susceptibilidad genética que confieren los alelos antes mencionados del sistema HLA de clase II, así como otros genes no relacionados con el sistema HLA, no es suficiente para desarrollar la HAI, sino que deberían de actuar otros factores, sobre individuos genéticamente predispuestos para desencadenar la enfermedad, siendo este punto el más desconocido. Factores exógenos como fármacos u otras drogas así como agentes infecciosos son los que más se ha estudiado que pudieran actuar como efectos gatillo, sobre individuos genéticamente predispuestos, para desencadenar la enfermedad.

a. Fármacos y otras drogas.

Respecto a los estudios que intentan indagar sobre cuáles pudieran ser los fármacos u otros tóxicos desencadenantes de la HAI, existe poca información y muchos de los trabajos se limitan a recopilaciones de series de casos. Ngu JH et al. (43) intentó averiguar a través de un estudio de casos y controles, los factores ambientales que pudieran ser desencadenantes de la HAI. Las conclusiones del estudio fueron que los

antibióticos eran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HAI, mientras que el consumo de alcohol y la vida durante la infancia en un hogar con calefacción de leña actuaron de factores protectores para el desarrollo de HAI. De entre los fármacos del grupo de los antibióticos, la nitrofurantoína es el que más se ha señalado como desencadenante de la enfermedad (44).

Las estatinas, fármacos empleado ampliamente como tratamiento de las hipercolesterolemias y los fármacos pertenecientes al grupo de los antibióticos son los que con más frecuencia se han descrito como desencadenantes de la enfermedad. Alla V et al. (45) describió tres casos de pacientes donde las estatinas fueron los promotores de la HAI. Dos de los casos se produjeron con atorvastatina y el restante con simvastatina. En todos los casos se detectó un pico de GPT mayor de 1000 U/l y en un caso la bilirrubina se elevó por encima de 10 mg/dl. En dos casos, se trató con corticoides y azatioprina y en el restante se empleó corticoides y micofenolato, produciéndose una mejoría evidente con tratamiento. Otros autores también describen casos aislados donde la atorvastatina o rosuvastatina se han visto implicadas en el desarrollo de una HAI (46,47).

Otros fármacos que se han visto involucrados en el desarrollo de la HAI son la Minociclina (48,49), hidralazina, procainamida e incluso con terapias biológicas como con el infliximab (50)(Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de fármacos implicados como factores desencadenantes de la HAI.

Autor (año)	Fármaco
Ngh JH et al (2013) (43)	Antibióticos
Sorin B et al (2016) (44)	Nitrofurantoína
Alla Vamsee et al (2006) (45)	Simvastatina, atorvastatina
Sánchez M et al (2018) (51)	Rosuvastatina
Goldstein N et al (2000) y Gough A et al (1996)(48,49)	Minociclina

Germano V et al (2005) (50)	Anti-TNF
Ramos-Casals M et al (2008) (52)	
Moreno-Otero R et al (2011) (53)	Metotrexato
Aguilera I et al (2011) (54)	Inhibidores de la calcineurina
Aguilera I et al (2014) (55)	Interferón

No obstante, el papel que tiene estos fármacos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, en concreto de HAI, es complejo y pensar que son meros desencadenantes de la respuesta autoinmune puede resultar demasiado simplista. La entidad conocida como “ Enfermedad hepática autoinmune inducida por fármacos”, que responde al acrónimo en inglés DILI, manifiesta esta complejidad y la difícil distinción con una verdadera HAI, donde alguno de los fármacos antes mencionados actúa de desencadenante de la enfermedad y no como causante de la misma, en cuyo casos estaríamos ante DILI. Aunque la buena respuesta a corticoides es la norma en ambas entidades, la recidiva tras su retirada en la HAI, parece ser el distintivo más inequívoco de una verdadera HAI (56) .

b. Agentes infecciosos.

Los agentes infecciosos que se han relacionado con el inicio de la HAI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Virus implicados como “efecto gatillo “ en la HAI. Adaptado de *Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis?* Vento S, Cainelli F. *Autoimmun Rev.* 2004 Jan;3(1):61-9.(57)

Virus	Tipo de HAI	Evidencia clínica	Mimetismo molecular
VHA	1	Fuerte	No
VEB	1	Fuerte	No
V. Sarampión	1	Pobre	No
VHB	1	Pobre	No
VHC	2	Pobre	Si
VHS I	2	Ausente	Si
CMV	2	Ausente	Si
Virus linfotrófico T 1 y 2	2	Ausente	Si

Abreviaturas: VHA virus hepatitis A, VEB virus de Epstein Barr, VHB virus hepatitis B, VHC virus hepatitis C, VHS I virus herpes simple I, CMV citomegalovirus.

Vento S. et al. (57) recopiló la experiencia de múltiples autores que analizaron el efecto de diferentes virus sobre el desarrollo de la HAI. Los Virus de la hepatitis A (VHA) y el Virus de Epstein Barr (VEB) fueron los que con mayor fuerza se asoció la HAI tipo 1, no obstante se consideró que se necesitan más elementos mas desencadenar finalmente la enfermedad. Por otro lado, la HAI tipo 2 se relacionó pobremente con desencadenantes virales en los diferentes trabajos y aunque el mimetismo molecular, es la teoría que intenta explicar, tanto el papel de fármacos como el de agentes infecciosos, en la HAI quedan muchas dudas al respecto de que sea la única vía implicada. Dicho esto, Vento S et al. concluye que no es suficiente la presencia de un agente infeccioso determinado sobre un individuo susceptible para desarrollar la HAI, sino que este debe actuar en el momento correcto, lo cuál podría verse influido por las hormonas sexuales o la toma simultanea de algún fármaco para que se desarrolle finalmente la enfermedad. Tanaka H et al. (58), describe un caso en el que se detectó elevación marcada de transaminasas, por encima de 1000 IU/l y de bilirrubina (20,9 mg/dl), con la detección de Ig A para VHA, pero con características simultaneas de HAI (elevación Ig G, ANA e histología compatible). Este caso se consideró como una HAI desencadenada por el VHA, tras producirse la recaída de la enfermedad al suspender el tratamiento con corticoides. Por otro lado, la vacuna contra el VHA también se ha visto implicada en un caso de reactivación de la HAI (59).

Shantha S. et al (60) determinó en una cohorte de pacientes indios con histología de hepatitis crónica y sobre un grupo control, serología de Virus de hepatitis B (VHB) y VHC, así como detección de autoanticuerpos. El artículo concluye que la infección crónica por VHB puede inducir la hepatitis autoinmune HAI tipo 1 y la infección crónica por VHC podría desencadenar la HAI tipo 2 en la India, basado en el patrón de anticuerpo detectados. No obstante se precisan estudios más amplios para determinar

con exactitud si el papel de estos virus es de ser desencadenantes de la enfermedad o coexisten con la misma.

Con el Virus del Sarampión existe más controversia, aunque también se han descrito casos de HAI, desencadenados durante una infección por este virus (61).

Por otro lado, se ha descrito especialmente por investigadores asiáticos, una curiosa relación inversa entre regiones del este (Singapur, Japón e India) con alta prevalencia de hepatitis B y C y bajas cifras de HAI (62)(63)(64). Este dudoso “efecto protector” que ejerce la infección por VHB y VHC en estas zonas, permanece aún sin aclarar, pudiendo ser debido ya no tanto a los virus antes mencionados, sino a factores genéticos o geográfico o a una infraestimación de los casos por una baja sospecha clínica de la HAI en estas áreas, donde el grueso de los pacientes con hepatitis son de origen viral (65).

1.3 Situación en España de la HAI.

Respecto a España, en los últimos 20 años se han publicado un limitado número de artículos sobre la HAI, la mayoría de carácter retrospectivo y con un escaso número de pacientes. Los temas que han suscitado mayor número de publicaciones en el ámbito de la HAI en España han sido los siguientes: el trasplante hepático (TOH) y la HAI de novo tras el mismo, el fallo hepático agudo de origen autoinmune, aspectos relacionados con la patogenia de la enfermedad, centrado en la búsqueda de factores externos (fármacos) que la desencadenen, así como la problemática de poder distinguir entre verdaderos cuadros de HAI y de DILI (Tabla 11) (51-55, 66-97). No obstante, son escasos los estudios españoles que analizan la situación general, en lo concerniente a características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, evolutivas y terapéuticas de la HAI en nuestro territorio, destacando a Primo J et al. (66), que evaluó en 2004,

empleando una muestra de 13 pacientes la incidencia y prevalencia de la HAI en un Área de Salud de Valencia durante los años 1990 y 2003, información desconocida hasta la fecha en el territorio español. Se detectó una incidencia de 0,83 casos/100.000 hab. y una prevalencia de 11,61 casos/100.000 hab. en el 2003, siendo mayor en mujeres que hombres y con una clara tendencia a su incremento en el tiempo. Este mismo autor, evaluó incidencia, así como otras características clínicas sobre 19 pacientes años más tarde (2009), observando un aumento de la incidencia respecto al estudio anterior 1,07 casos /100.000 habitantes, así como un predominio de la enfermedad en mujeres de edad media (45-50 años) y de la variante tipo 1 de la HAI (67). También merece mención, el artículo de García-Torres ML. et al. (2008)(68), donde Primo J. es coautor del mismo, que tuvo como objetivo investigar las características epidemiológicas, clínicas y respuesta al tratamiento de la HAI en la provincia de Valencia, en el que se incluyeron un total de 81 pacientes. Los principales resultados del mismo fueron la predominancia del sexo femenino, con forma de debut más frecuente la asintomática, por encima de la forma de presentación como hepatitis aguda o cirrosis, siendo esta última forma de presentación más frecuente entre individuos mayores de 60 años. El tipo 1 fue más frecuente que el tipo 2 de HAI, el cuál afectó a pacientes más jóvenes y con debut agudo. Los pacientes tratados con terapias inmunosupresoras, alcanzaron remisión en 87,7%, no obstante recidivaron tras su cese el 61%. Destaca que de los pacientes del estudio, 24 no fueron tratados por detectarse enfermedad leve tanto a nivel anatomopatológicos, como bioquímico y clínico. Del mismo modo, Vilaseca B et al. (69) recoge las características de 15 casos de HAI diagnosticados en un hospital comarcal de Barcelona, donde detectó un discreto predominio femenino (53% de los pacientes fueron mujeres), la forma de debut más frecuente fue como hepatitis aguda icterica, los ANA seguidos de los anticuerpos anti-músculo liso (anti-SMA) fueron los

anticuerpos más frecuentemente detectados y el 87% de los pacientes presentó hipergammglobulinemia. Todos los pacientes tratados respondieron al tratamiento inmunosupresor en esta muestra con recaídas tras su cese en el 27%.

Tabla 11. Relación de estudios españoles sobre HAI en los últimos 20 años.

Autor	Año	Región	n	Tipo de artículo	Tema principal del estudio	HAI Adultos/Infancia
Arcos-Machancoses JV et al. (70)	2018	Barcelona y Santiago Compostela	100	Retrospectivo	Sistema de puntuación	Infancia
Sánchez M et al. (51)	2018	País Vasco	1	Descriptivo, a propósito de un caso	HAI y fármacos	Adulto
Ruíz P et al.(71)	2017	Barcelona	37	Retrospectivo	TOH	Adultos
Ibáñez-Samaniego L et al. (72)	2017	Madrid	-	Revisión	TOH	Adultos
Salvado M et al. (73)	2015	Barcelona	1	Descriptivo, a propósito de un caso	Patogenia	Adultos
Aguilera I et al. (74)	2016	Sevilla	1	Descriptivo, a propósito de un caso	TOH	Adultos
Vilaseca Arroyo B et al. (69)	2016	Barcelona	15	Retrospectivo	Características epidemiológicas y clínicas	Adultos
Stephens C et al. (75)	2016	Málaga, Valencia, Guipúzcoa, Barcelona, Murcia	50	Analítico, observacional, Casos y controles	Patogenia, HAI-DILI	Adultos
Nuñez Ramos R et al. (76)	2016	Valencia	3	Observacional, Retrospectivo	Fallo hepático agudo	Infancia
Dieli-Crimi R et al.(77)	2016	Madrid	1	Descriptivo, a propósito de un caso	HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes	Adulto
Gil-Farina I et al. (78)	2016	Pamplona, Tenerife	-	Experimental	Patogenia	Modelo animal
Hadzic N et al. (79)	2014	Madrid	-	Revisión	General	Adultos
Castiella A et al. (80)	2014	País Vasco	-	Revisión	HAI, DILI	Adultos
Aguilera I et al. (55)	2014	Sevilla	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI y fármacos	Adultos

Gómez Cabeza de Vaca V et al.(81)	2012	Sevilla	1	Descriptivo, retrospectivo, series de casos	TOH, fallo hepático agudo	Adultos
Aguilera I et al. (54)	2011	Sevilla	9	Analítico, observacional, Cohortes	HAI y fármacos	Adultos
Moreno-Otero R et al. (76)	2011	Madrid	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes	Adultos
González Estrada A et al. (82)	2011	Sevilla	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes	Adultos
Lucena MI et al. (83)	2011	Málaga	9	Descriptivo, retrospectivo, ecológico	HAI y DILI	Adultos
Prieto-González S et al. (84)	2011	Barcelona	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes	Adultos
Morillas RM et al. (85)	2010	Barcelona	-	Revisión	Sistema de puntuación	Adultos
Serra I et al. (86)	2010	Barcelona		A propósito de un caso	HAI asociada a fármacos	Adultos
Ramos-Casals M et al.(52)	2010	Barcelona	19	Descriptivo, retrospectivo, series de casos	Patogenia	Adultos
Primo J et al.(87)	2010	Valencia	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	Patogenia	Adultos
García-Torres ML et al. (68)	2008	Valencia	81	Prospectivo-retrospectivo	Características epidemiológicas y clínicas HAI	Adultos
Ramos-Casals M et al.(88)	2008	Barcelona	7	Descriptivo, retrospectivo, series de casos	Patogenia	Adultos
Primo J et al.(67)	2009	Valencia	19	Descriptivo, retrospectivo, Transversal	Características epidemiológicas	Adultos
Salcedo M et al. (89)	2009	Madrid	20	Retrospectivo, prospectivo	HAI y TOH	Adultos
Cuadrado A et al. (90)	2009	Cantabria	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociado a otras enfermedades autoinmunes	Adultos
Mallo-González N et al.(91)	2008	Santiago de Compostela	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	Síndrome solapamiento HAI-CBP.	Adultos

Primo J et al. (66)	2004	Valencia	13	Descriptivo, retrospectivo, series de casos y transversal.	Características epidemiológicas y clínicas HAI	Adultos
Nuñez O et al. (92)	2004	Madrid	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes	Adultos
Medina J et al. (93)	2003	Madrid	-	Revisión	General	Adultos
Del Pozo D et al. (94)	2001	Madrid	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	Patogenia	Adultos
Primo J et al. (95)	2000	Valencia	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	Embarazo y HAI	Adultos
Garduño E et al. (96)	2000	Badajoz	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	HAI asociada a infecciones	Adultos
Steggmann JL et al. (97)	1998	Madrid	1	Descriptivo, retrospectivo, a propósito de un caso	Patogenia	Adultos

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, TOH trasplante hepático, DILI enfermedad hepática inducida por fármaco, CBP colangitis biliar primaria.

1.4. Características epidemiológicas de la HAI en el mundo.

La HAI presenta una distribución universal, pudiendo afectar a ambos sexos, a todas las franjas de edad y todas las razas, lo cuál no implica una distribución y comportamiento similar en todas las poblaciones a nivel mundial, es más, existen numerosas publicaciones sobre diferentes comportamientos de la enfermedad a nivel epidemiológico (sexo, edad, raza), clínico y evolutivo entre regiones. Es por ello que muchos autores, entre ellos Czaja (98), diferencie “fenotipos clásicos” y “no clásicos” de la enfermedad en base a variaciones encontradas en pacientes con HAI en todo el mundo (Tabla 12).

Tabla 12. Fenotipo clásico y no clásico de HAI.

Fenotipo	Forma de presentación	Tipo de población
Clásico	Insidioso o hepatitis crónica	Mujeres Edad media Raza blanca Anticuerpo positivos Sin características colestásicas
No clásico	Hepatitis aguda/fulminante Enfermedad leve o asintomática	Varones Edad avanzada (>60 años) Otras razas Anticuerpo negativos Características colestásicas Embarazo

Del mismo modo, Boberg KM et al. (99) define a un paciente “típico o clásico” con HAI, como un paciente de mediana edad, sexo femenino, con elevación moderada de transaminasas e Ig G, anticuerpo positivos (ANA y SMA) y hallazgos compatibles con hepatitis de interfase en la biopsia hepática. En definitiva, hay concordancia entre autores en las características típicas de la enfermedad, pero también queda patente que la HAI no tiene un único enfoque, sino que supone un amalga de escenarios donde esta enfermedad puede aparecer, dificultando así su diagnóstico.

1.4.1 Incidencia y prevalencia.

El que la HAI esté dentro del grupo de enfermedades raras, sea una enfermedad con múltiples criterios diagnósticos y exista gran variabilidad desde el punto vista metodológico en los estudios existentes sobre la misma, hacen que los datos sobre incidencia y prevalencia de la HAI a nivel mundial sean poco conocidos y heterogéneos, entre las distintas áreas poblacionales. De hecho, gran parte de la información inicial, respecto a HAI proviene de estudios globales sobre HCA, en los que el VHC aun no había sido claramente identificado, ni el Sistema de Puntuación propuesto por el IAIHG había sido introducido, lo que supuso a partir de su incorporación, una forma de unificar criterios diagnósticos y así hacer los estudios más comparables entre sí, entre los distintos grupos de trabajo sobre dicha materia.

Según diversos estudios (Tabla 13), las cifras de incidencia de la HAI oscilan en 0,85-1.9/100.000 hab/año, mientras que las de prevalencia varían entre 16-18/100.000 habitantes en población de raza blanca del norte de Europea (100). No obstante, estas cifras de frecuencias de la HAI no son uniformes en todas las áreas geográficas.

Tabla 13. Características epidemiológicas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	Región	Periodo de estudio	Población	n	Incidencia (casos/100.000 hab/año)	Prevalencia (casos/100.000 hab)
EUROPA						
Bjarnason I et al. (101)	Islandia	1970-1979	225.000	25	0,83	8
Hodges JR et al. (102)	Reino Unido	1976-1980	404.000	14	0,69	-
Tanner AR et al. (103)	Reino Unido	1971-1987	210.000	26	0,8	-
Rittland S et al. (104)	Noruega	1981	4.100.000	49	1,19	-
Berdal JE et al. (105)	Noruega	1985-1994	-	29	1,6	14
Boberg KM et al. (106)	Noruega	1986-1995	130.000	25	1,9	16,9
Olsson R et al. (107)	Suecia	1979-1985	2.700.000	206	0,85	-
Werner M et al. (108)	Suecia	2008	-	473	0,85	10,7
Danielsson Borssén A et al. (109)	Suecia	1990-2010	-	634	1,2	17,3
Van Gerven NM et al. (110)	Holanda	1967-2011	16.700.000	1313	1,1	18,3
Gronbaek L et al. (111)	Dinamarca	1994-2012	-	1721	1,68	23,9
Primo J et al. (66)	España (Valencia)	1990-2003	112.003	13	0,83	11,61
AMÉRICA						
Hurlburt KJ et al. (112)	Alaska	1984-2000	-	77	-	42,9
ASIA						
Gupta R et al. (64)	India	1992-1999	1358	39	0,4??	2,8
Delgado JS et al. (113)	Israel	1995-2010	-	100	0,67	11
Koay LK et al. (65)	Taiwan	2000-2004	-	48	0,52	-
Lee YM et al. (63)	Singapur	1990-1996	567685	24	-	4
Jalihah A et al. (114)	Brunei Darussalam	2008	-	19	-	5,61
Yoshizawa K et al. (115)	Japón	2004-2014	48	-	2,23	23,4
OCEANÍA						
Ngu JH et al. (116)	Nueva Zelanda	2006-2008	-	138	2	24,5
Haider AS et al. (117)	Australia (Canberra)	-	-	42	-	8

Como se muestra en la Tabla 13, destacan las elevadas cifras de prevalencia en los estudios de Hurlburt KJ. et al. (112) y Ngu JH. et al. (116) de Alaska y Nueva Zelanda respectivamente, superiores a las registradas en el norte de Europa, con Dinamarca en primera posición respecto a prevalencia en Europa. En el continente asiático, según los estudios seleccionados, presenta cifras más bajas de prevalencia e incidencia, no obstante el estudio reciente de Yoshizawa K et al. (115) en Japón registra cifras casi similares a las de Nueva Zelanda y Dinamarca, por lo que no es una enfermedad tan rara como se pensaba en esta área geográfica. Además, como ha demostrado el estudio de Gronbaek et al. (111) sobre la situación epidemiológica de la HAI en Dinamarca, se está experimentando un aumento progresivo de la incidencia de esta entidad. En el inicio de este estudio en 1994, las cifras de incidencia eran de 1.37 casos/100.000 hab/año, frente a las del final del estudio en 2012 donde se alcanzó cifras de incidencia de 2,33 casos/100.000 hab./año, por lo que se ha duplicado la frecuencia. Esta misma tendencia ascendente se ha observado en otros estudios europeos, manteniéndose estables por el contrario en otras localizaciones (Tabla 14) (98).

Tabla 14. Variaciones de la incidencia en el tiempo.

Autor	Región	Incidencia Casos/100.000 hab./año	
		Inicio del estudio	Fin del estudio
Primo J et al. (66)	España (Valencia)	0.83	1.07
Gronbaek L et al. (111)	Dinamarca	1,37	2,33
Werner M et al. (108)	Suecia	0,85	1,2
Ngu Jh et al. (116)	Nueva Zelanda	2	2

Entre las teorías que podrían explicar estas diferencias geográficas, es la diferente susceptibilidad frente al sistema HLA en distintas áreas, demostrándose un predominio del gen HLA DR3 y DR4 en pacientes con HAI de Norteamérica y Europa,

mientras que en Asia incluyendo Japón, se muestra un claro predominio de expresión de HLA DR4 sobre DR3, donde es extremadamente poco frecuente. La “hipótesis de la excesiva higiene”, consiste en que la excesiva limpieza y falta de exposición a microorganismos en la infancia determina la composición de la flora en el adulto e influyen en la respuesta inmunitaria. Parece que en pacientes con HAI se ha evidenciando una disbiosis intestinal y bajos niveles séricos de vitamina D, implicada en la estabilización de la microbiota intestinal y paso de microorganismo intestinales a circulación sistémico, condicionando una alteración de la barrera intestinal, con mayor exposición a antígenos y esto en última instancia podría explicar ese aumento de la incidencia de la HAI (98). Esta teoría es otra de las que se debate como posible causa del aumento de incidencia que está experimentando la enfermedad con los años, no obstante no explica la estabilidad en otras regiones como Nueva Zelanda, por lo que se precisan más estudios y evaluar más factores para su correcta interpretación.

Pero las diferencias entre regiones, no se limitan a diferencias de incidencia y prevalencia. Variaciones en la forma de presentación, curso clínico y evolutivo según la raza, edad, sexo y localización geográfica son otras características que hay que abordar para la comprensión de la HAI en su globalidad.

1.4.2 Sexo.

Clásicamente y como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, se ha relacionado la HAI con el sexo femenino y aunque se ha demostrado un claro predominio por este sexo (3:1) (100), un 25-30 % de los pacientes diagnosticados de HAI son varones (118) (Tabla 15). Este predominio del sexo femenino en esta entidad, queda reflejada en el Sistema de Puntuación Internación para el diagnóstico de HAI, donde el ser mujer es uno de los múltiples criterios que contribuyen al diagnóstico.

Tabla 15. Características epidemiológicas II de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	Año	Población	País/región	Tipo de estudio	Sexo (M/H)	Edad (años)	Raza	Tiempo de seguimiento (meses)
Van Gerven et al. (110)	2014	1313	Holanda	Retrospectivo	78%/22% 3,5:1	M:48 ¹ H:43 ¹	89% caucásicos 11% otras	120 ²
Toda G et al. (62)	1997	496	Japón	Retrospectivo	87,5%/12,3% 7:1	50,8± 12,7 ¹	Asiáticos 100%	-
Díaz Ramirez GS et al (119)	2017	278	Colombia	Retrospectivo	90%/10% 9:1	50 años ² (16-94)	Mestiza 95,7% Negra 3,6% Blanca 0,7%	-
Takahashi A et al. (120)	2016	1682	Japón	Retrospectivo	87,1% /12,9% 7:1	60 ± 13,8 ¹	Asiática 100%	-
Wong RJ et al. (121)	2012	183	EEUU	Retrospectivo	80,3%/19,7% 4:1	49,3 ¹ (36.7-61.9)	Blanca 79,8%(146) Asiática 9,3% (17) Hispana 10,9%(20)	69 ¹
Delgado JS et al. (113)	2013	100	Israel	Retrospectivo	95%/5% 19:1	47,9±19,9 ¹	Judía 80% Árabe 20%	60 ²
Kim BH et al. (2013) (122)	2013	343	Korea	Retrospectivo	88%/12% 7:1	52,8 ¹	Asiática	-

Lee JH. (123)	2004	172	Korea	Retrospectivo	89%/11%	47,8 ¹	Asiática	-
					9:1			
Kil JS et al. (124)	2010	86	Korea	Retrospectivo	83,7%/16,3%	51 ²	Asiática	43 ² (1-152)
					5,1:1	(17-79)		
Miyake Y et al. (125)	2005	84	Japón	Prospectivo	87%/13%	54 ²	Asiática	40,5 ²
					7:1	(16-79)		(16,2-163)
Haider AS et al. (117)	2010	42	Australia	Retrospectivo	74%/26%	53 ¹	-	114 ¹
					3:1			
Muratori P et al. (126)	2009	163	Italia	Prospectivo	82%/18%	36 ¹	Caucásicos	67 ²
					4,5:1			(10-180)
Hurlburt KJ et al. (112)	2002	49	Alaska	Retrospectivo	92%/8%	53 ²	Nativos	-
					11:1			
Minuk GY et al. ³ (127)	2008	150	EEUU	Retrospectivo	74%/26%	47,2±16,7 ¹	Caucásicos	28,8 ²
					3:1			
Lim KN et al. ⁴ (128)	2001	51	EEUU	Retrospectivo	AA:93%/7%	34,1±15,9 ¹	Negra	58,3±56,9 ¹
		(AA 27/RB24)			13:1			
					RB:75%/25%	41,5±15,7 ¹	Caucásicos	44,6±28,8 ¹
					3:1			

Czaja AJ et al.⁵ (129)	2002	267 (BR 115/USA 161) ⁴	Brasil EEUU	Retrospectivo	BR:77%/23%	17±1 ¹	BR: mulatos, raza blanca y negra	-
					3:1			
					USA:82%/18%	48±1 ¹	USA: caucásicos	-
					4,5:1			
Yoshizawa K et al. (115)	2016	48	Japón	Retrospectivo	81%/19%			-
				Prospectivo	4:1	64,8 ¹	Asiática	
Roye-Green K et al. (130)	2013	50	Jamaica		78%/22%			-
				Retrospectivo	3,5:1	28,6 ¹	Negra	
Boberg KM et al. (106)	1998	25	Noruega	Retrospectivo	80%/20%			-
					4:1	68 ²	Blanca	
Zolfino T et al. (131)	2002	12	Dinamarca	Cohortes	83%/17%		Negra	-
					5:1	30 ¹	Asiáticos	
							Árabe	
Joshita S et al.⁶ (132)	2018	86	Japón	Retrospectivo	87%/13%	55 ²	Asiática	-
					7:1			
Gordon V et al. (133)	2018	1267	Reino Unido	Retrospectivo y prospectivo	80%/20%		Caucásico 91%	-
					4:1	55 ²	Asiático 7%	
							Otros 2%	
Fujiwara K et al. (134)	2017	30	Japón	Retrospectivo- prospectivo	70%/30%	55,1±13,1 ¹	Asiáticos	97,2±63,6 ¹
					2:1			

Koay LB et al.(65)	2006	48	Taiwan	Retrospectivo	77%/23%	59,8±14,2 ¹	Asiáticos	-
					3:1			
Danielsson Borssén A et al.(109)	2017	634	Suecia	Retrospectivo	73,2%/26,8%	46 ²	Caucásicos	135,6 ²
					3:1	(4-85)		

¹ El valor especificado en la tabla se refiere a la media.

² El valor especificado en la tabla se refiere a la mediana.

³ Datos referentes en la tabla son del grupo de población “No primeros nativos” con una n de 150 pacientes.

⁴ En el estudio de Lim KN et al, se comparan pacientes (AA) Afroamericanos y (RB) de raza blanca.

⁵ En el estudio de Czaja AJ et al. se comparan pacientes brasileños (BR) y estadounidenses (USA).

⁶ En el estudio de Joshita S et al. todos los pacientes tiene una presentación aguda la HAI.

Abreviaturas: n tamaño muestral, M mujeres, H hombres, AA afroamericanos, RB raza blanca, BR brasileños, USA estadounidenses.

Aunque la predominancia por el sexo femenino queda reflejada en todos los estudios anteriores, hay disparidad en cuanto a la misma. En localizaciones como Colombia, Israel o Alaska, la enfermedad es casi exclusiva de mujeres (9:1, 19:1, 11:1 respectivamente), mientras que en estudios japoneses el ratio de sexo se mantiene elevado, 6-7:1 en la mayoría de estudios seleccionados, la diferencias se reduce en países europeos con cifras 2-5:1. Entre las principales hipótesis que se proponen para explicar esta marcada predilección por el sexo femenino en la HAI, así como en otras enfermedades autoinmunes destacan el efecto de las hormonas sexuales femeninas, diferente expresión génica en la mujer, microquimerismo fetal, inactivación variable del cromosoma X o la disbiosis intestinal, alguna de ellas ya comentadas en el apartado de etiopatogenia (135). Las diferencias de incidencia y prevalencia entre ambos sexos, también son manifiestas en múltiples estudios. Según el estudio danés publicado en 2014, del autor Gronbaek L et al. (111) las cifras de incidencia entre mujeres y hombres están claramente distanciadas (2,4 frente a un 0,93 por 100.000 hab/año) y de prevalencia (34,6 frente a un 13 por 100.000 hab respectivamente), datos similares a los recogidos por Czaja (136), con cifras de incidencia en hombres de 0,2-0,5 casos/100.000 hab /años. Pero las diferencias entre sexos, no se limita a la frecuencia de la entidad. Al-Chalabi T et al. (137) analiza la influencia del sexo en la HAI. De los paciente analizados, la mediana de edad de diagnóstico de la enfermedad fue menor en hombres respecto a mujeres (39 años vs 49 años), sin detectarse diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas, ni forma de presentación. Hubo una alta tasa de respuesta al tratamiento en ambos grupos, no obstante, los hombres experimentaron más recaídas (71%vs 55%), pero el grupo de las mujeres presentó mas probabilidades de fallecer y de precisar TOH que los hombres. La mayor expresión en hombres de los genes de

susceptibilidad HLA A1, B8 y DR3, pudieran estar en relación con ese inicio más temprano de la enfermedad y mayor proporción de recaídas, no obstante, en este estudio, el grupo de hombres con HAI experimentó mayor supervivencia y mejor pronóstico que las mujeres. Heneghan MD et al. (138) mostró que la asociación de la HAI con otras enfermedades autoinmunes fue menor en hombres que en mujeres, pero las características demográficas, serológicas, así como la frecuencia de cirrosis en el momento del diagnóstico fue similar en ambos sexos. Respecto a la susceptibilidad frente al gen HLA DR4 fue mayor en mujeres (49% vs 24%) y frente al gen HLA DR3 fue similar en ambos sexos, el cual se asoció a una edad de presentación más temprana, enfermedad más grave y con peor respuesta al tratamiento. Por lo que la diferente expresión de HLA, no fue un condicionante en cuanto al sexo, para padecer una enfermedad de mejor o peor pronóstico en este estudio, por otro lado Gronbaek L. et al. (111), sí evidencia que las variables género masculino y cirrosis se asocian con peor pronóstico al observarse mayor mortalidad y mayor tendencia al desarrollo de hepatocarcinoma (CHC), del mismo modo que se ha detectado un predominio de pacientes con HAI de sexo masculino, con características colestásicas y con mala respuesta a corticoides en el estudio de D'Souza R et al. (139) sobre población de Somalia .

La gran diferencia de expresión de las enfermedades autoinmunes en general, entre hombres y mujeres, pudiera tener un origen en la diferente producción de hormonas sexuales como se ha mencionado previamente y que estas pudieran afectar a la expresión de los genes del CMH, hipótesis que no ha sido bien contrastada. Lo que si se han detectado son diferencias en cuanto a intensidad y tipo de mecanismo autoinmunitario desencadenado según el influjo de estrógenos o andrógenos. De hecho, en mujeres embarazadas, el aumento de estrógenos y progesterona mejora la actividad

de la enfermedad con brotes tras el parto al disminuir el influjo hormonal. En definitiva, parece que el sexo masculino no es un factor suficientemente determinante para afirmar que pueda ensombrecer el pronóstico de la HAI, no obstante existen estudios con resultados que sí lo avalan. Si es cierto, que es menos frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes, que pudieran complicar su manejo, pero parece no ser necesarios escenarios diferentes a los existente, para el manejo de la enfermedad en varones (138).

1.4.3 Edad.

La HAI se puede manifestar en cualquier rango de edad, desde la infancia hasta en mayores de 60 años, en los que se sospecha que esta entidad esté claramente infradiagnosticada, siendo la orquilla de edad más frecuente entre los 40-60 años (Tabla 15). Dos picos de frecuencia en cuanto a la edad, han sido identificados en múltiples estudios y clásicamente se ha referido a la HAI como una enfermedad con distribución bimodal, con un primer pico en la infancia-adulto joven (10-30 años) y el segundo en torno a la cuarta y sexta década (40-60 años) (135), comportamiento que se expresa mayoritariamente en pacientes de raza blanca europeos y norteamericanos, definiendo una de las características del fenotipo clásico de la enfermedad. Respecto a esta distribución bimodal, se ha detectado este patrón en la diversos estudios europeos (110) (126), con un primer pico 1º-2 década y un segunda pico en la 5º-6º, con mayor acentuación en el sexo femenino, mientras que estudios asiáticos, así como el de Australia, mostraron un único pico de edad en torno a la 5º-6º década (62)(120)(117). Si analizamos la edad de inicio de la enfermedad, existe gran variabilidad en todos los estudios, que oscila entre 40-70 años. Estas variaciones en cuanto a edad de presentación se han relacionado con diferentes susceptibilidades frente a los genes HLA

DR3 y DR4, siendo el primero mas frecuente en población menor de 30 años y el segundo en mayores de 60 años. Aunque también se discute si la diferente exposición a antígenos y factores ambientales en los distintos grupos de edad, pudieran ser los condicionantes de estas variaciones geográficas. El artículo de Czaja AJ et al. (129) muestra la marcada diferencia en cuando a edad de presentación de la HAI tipo 1 en las dos poblaciones estudiadas (población de Brasil y EEUU). Mientras que en Brasil, el 68% de los pacientes diagnosticados de HAI tenía menos de 18 años, tan solo un 2% de los estadounidenses mostró edades tan tempranas de presentación. Por otro lado, Czaja AJ. (136) también analiza la enfermedad en población mayor de 60 años, los cuales representan cerca de un 20% de los pacientes diagnosticados de HAI y muestran un fenotipo distinto de la enfermedad. En ellos destacó la ausencia o escasa presencia de síntomas, lo cuál pude retrasar el diagnóstico de la enfermedad. Un 47-71% de los casos se presentó de forma aguda, como una hepatitis aguda de novo o una exacerbación aguda de una hepatitis crónica que había pasado desapercibida hasta ese momento, lo que puede explicar la alta frecuencia de cirrosis en el momento del diagnóstico respecto a adultos menores de 30 años (30% vs 10%). Es frecuente también en este subgrupo de mayor edad, la asociación con otras enfermedades autoinmunes y respecto al perfil de anticuerpos los ANA y SMA fueron los más frecuentes hallados en pacientes mayores y destacando la práctica ausencia del antiLKM1 en esta población. La expresión de HLA DR4 fué más frecuente en pacientes mayores de 60 años de raza blanca de Europa y Norteamérica, que en adultos menores de 30 años (47% vs 13 %), sucediendo lo contrario respecto a la expresión de HLA DR3 (23% vs 58%). Las indicaciones para iniciar tratamiento fueron las mismas que para el resto de pacientes, no obstante hay que tener en cuenta el riesgo mayor de osteopenia y de neoplasias en esta población. En general, el tratamiento fué inicialmente bien tolerado en pacientes mayores y mujeres

menopaúsicas, sin diferencias en cuanto a efectos adversos, no obstante los retratamiento tras las recaídas sí se asociaron con mayores efectos adversos y complicaciones derivadas del mismo, no encontrándose diferencias significativas respecto al porcentaje de recaídas tras retirada del fármaco, necesidad de tratamiento de mantenimiento continuado, fallo hepático, necesidad de TOH y supervivencia a los 5 años tras el mismo entre ambos grupos.

1.4.4 Raza.

La HAI no es exclusiva de población caucásica, sino que se ha descrito en todas las razas, no obstante el comportamiento de la enfermedad difiere de unas a otras, como se muestra en la Tabla 15. Van Gerven NM et al. (110) estudió la enfermedad en una cohorte holandesa, donde predomina la raza caucásica (89%), no obstante no evidenció diferencias respecto a características bioquímicas, serológicas e histológicas respecto a los no caucásicos. Wong RJ et al. (121) en su estudio, comparó varias razas (hispanos, raza blanca no hispana y asiáticos en esta enfermedad, detectándose mayor tasa de cirrosis en los hispanos y menor supervivencia en los pacientes con HAI asiáticos, con tasas de mortalidad del 5%, 7,5% y 29,4% respectivamente en raza hispana, blanca no hispana y asiática, así como una alta prevalencia de hepatocarcinoma en asiáticos en comparación con el resto (10% hispanos, 2,7% raza blanca no hispana, 17,6% asiática). Estas diferencias podrían ser atribuidas a factores genéticos intrínsecos de cada una de las razas estudiadas, precisando más estudios para evaluar el impacto de la misma en la evolución de la HAI. Delgado J et al. (113), en su trabajo sobre la situación epidemiológica de la HAI en Israel, se centró en dos razas, hasta la fecha no evaluadas ni comparadas (judíos y árabes). En este estudio, las cifras de incidencia y prevalencia fueron similares a la de estudios europeos, donde predomina población caucásica,

encontrándose una menor tasa de respuesta completa al tratamiento respecto a los caucásicos. Miyake Y et al. (140) evaluó el estado actual de la HAI en Japón. En este estudio se observó que los pacientes japoneses tienen similar edad (único pico a los 50-60 años) y forma de inicio de la enfermedad, que la población con HAI caucásica, con similares síntomas y misma frecuencia de asociación con otras enfermedades autoinmunes, con independencia del sexo, no obstante en los hombres fue menos probable un diagnóstico definitivo de la HAI siguiendo el Sistema de puntuación del IAIHG de HAI así como un nivel más bajo de Ig G. Los pacientes japoneses mostraron menor porcentaje de presentación de la enfermedad en jóvenes (menores de 40 años), en varones y cirrosis al inicio, en comparación con otros estudios sobre población caucásica. La susceptibilidad frente al gen HLA DR4 fue la predominante en pacientes japoneses, la cual se ha relacionado en diversos estudios con una enfermedad de mejor pronóstico (edad de inicio más tardía y buena respuesta al tratamiento). Respecto a la respuesta al tratamiento, se describieron altas tasas de respuesta (89%), siendo mejores que las de población caucásica. Lim KN et al. (128) también observó estas diferencias entre afroamericanos y americanos de raza blanca en Norteamérica. En afroamericanos se detectaron mayor frecuencia de cirrosis al diagnóstico (85% frente al 37% en raza blanca), siendo más frecuente la presentación de la enfermedad a una edad más temprana y en estadio más avanzado, lo que ya anuncia un peor pronóstico de estos pacientes. No obstante el corto seguimiento, en este estudio limita las conclusiones respecto al pronóstico de la HAI en afroamericanos. En lo que respecta al tratamiento, la dosis y duración de los corticoides fue mayor en el grupo afroamericano, lo cual también se explica por la mayor proporción de cirrosis en este grupo, con mayor probabilidades de recaída. Por otro lado, la respuesta al tratamiento del grupo afroamericano fue buena y comparable a grupo de raza blanca, a pesar de la mayor

proporción de cirrosis al diagnóstico, con la puntualización de que precisan más dosis y duración del tratamiento inmunosupresor, por lo que una de las conclusiones del estudio fue que la HAI en esta cohorte debe ser tratada de forma más agresiva y duradera, para evitar la progresión de la enfermedad. Zolfino T et al. (131), se centró por el contrario, en el estudio la HAI en población no caucásica de Reino Unido y sí que evidencia en los no caucásicos, un comportamiento más agresivo de la enfermedad, con presentación de la misma a una edad más joven y peor respuesta a inmunosupresores. Otros autores no reseñados en la tabla 15 también aportan datos sobre la HAI y la raza, como Verma S. et al. (141), mostró que los pacientes de raza negra con HAI tienen una enfermedad más agresiva y por tanto peor pronóstico, que los de raza no negra, detectándose mayor tasa de cirrosis en el momento del diagnóstico de la enfermedad (56,7% vs 27,5%), siendo más frecuentes el fallo hepático (36,6% vs 9,3%) y mostrando una peor respuesta al tratamiento (la remisión se alcanzó en 75% vs 90%), lo que conllevó a más trasplantes hepáticos por esta causa (51,3% vs 23,4%) así como que la mortalidad fuera 4 veces mayor en población negra (24,3% vs 6,2%), ensombreciendo el pronóstico de la HAI en esta raza. Por su parte, Jalihal A et al. (114) demostró que la raza china tenía mayores cifras de prevalencia, respecto a las otras dos razas estudiadas (12.97/100.000 hab. en chinos, 4.64/100.000 hab. malasios y 6.03/100.000 hab. en población indígena), no obstante el comportamiento clínico de la enfermedad fue similar en comparación con otros estudios asiáticos. Por último, Zeniya M et al. (142) resume las diferencias entre pacientes con HAI asiáticos y de raza blanca de Reino Unido y EEUU. El estudio reflejó la diferente susceptibilidad al gen HLA DR3 en ambas poblaciones, siendo su expresión extremadamente baja en Asia, especialmente en Japón donde predominó la susceptibilidad por el gen HLA DR4. Esto influyó en que en dicha población asiática se detectara un fenotipo distinto de la enfermedad, con un único pico de edad de

presentación de la HAI a una edad media (50 años), en comparación con la distribución bimodal del grupo de raza blanca británico y americano (10 años y 60 años), característica del fenotipo clásico de la HAI. Además, como se ha evidenciado en otras localizaciones donde predomina la susceptibilidad por el gen HLA DR4, la tasa de respuesta al tratamiento fue más alta en el grupo asiático, con menores necesidades de retratamientos.

En resumen, todos estos estudios, no hacen más que crear la necesidad de ahondar en esta línea de investigación entre HAI y razas, para poder esclarecer si las diferentes manifestaciones de la HAI pueden deberse en mayor o menor medida a factores raciales, culturales, medioambientales, además de los a factores genéticos.

1.5 Características clínicas de la HAI.

Las manifestaciones clínicas de la HAI son fluctuantes y muy heterogéneas, en cuanto a forma de presentación, signos, síntomas y manifestaciones extrahepáticas asociadas, no encontrando datos patognomónicos clínicos que faciliten el diagnóstico.

1.5.1 Presentación clínica de la HAI.

El concepto inicial de HAI, como una hepatopatía crónica, no dejaba dudas acerca de la imposibilidad de que un paciente con una hepatitis aguda no podía tratarse en ningún caso de una HAI. No obstante, pronto se amplió el concepto de la HAI, al encontrar una gran variabilidad en todos sus posibles escenarios, incluido en la forma de presentación, desde pacientes asintomáticos, hasta forma de presentación aguda e incluso fulminante que pueden terminan precisando de TOH, por lo que es necesario contemplar la posibilidad de esta entidad, ante cualquier forma de presentación (Tabla 16) (100).

Tabla 16. Características clínicas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	N	Presentación clínica sintomática	Tipo de presentación Aguda/crónica	Presentación fulminante	Tipo de síntoma	Cirrosis al diagnóstico
Van Gerven et al. (110)	1313	51%	-	-	Astenia 51% Ictericia 45% Dolor abdominal 9%	12% ¹
Toda G et al. (62)	496	-	-	-	-	12,3% ¹
Díaz- Ramirez GS et al. (119)	278278	75,5% (9,3% no se dispone de datos)	29,6%/19,6% ²	2,9%	-	40,1% ¹ 19,6% ²
Takahashi A et al. (120)	1682	-	11,7%/79,6% ¹	-	-	6,7% ¹
Wong RJ et al. (121)	183	-	-	-	-	33,9% ¹
Delgado JS et al. (113)	100	65%	-	-	-	22,34% ¹
Kim BH et al (2017) (143)	4085	-	-	-	-	32,3% ²
Kim BH et al (2013) (122)	343	69%	46%/23%/31% ³	-	-	5,4% ¹ 22,7% ²
Lee JH et al. (123)	172	-	-	-	-	22% ²

Kil JS et al. (124)	86	63%	-	-	-	12,8% ²
Miyake Y et al. (125)	84	42%	29%/71% ⁴	-	-	8% ¹
Haider AS et al. (117)	42	-	-	-	-	24% ¹
Muratori P et al. (126)	163	61%	40%/39%/21% ⁵	-	-	23% ¹
Hurlburt KJ et al. (112)	49	34,7%	34,7% ¹⁻²	-	-	58% ¹
Minuk GY et al. ⁷ (127)	150	64%	-	-	Asthenia 43% Dolor abdominal 25% Ictericia 19%	37% ¹ 24% ²
Lim KN et al. (128)	AA 27	-	-	-	-	85% ¹
	RB 24					38% ¹
Czaja AJ et al. (129)	BR 115	-	-	-	-	-
	USA 161					-
Yoshizawa K et al. (115)	48	-	68%/31,2% ²	-	-	8,3% ¹
Roye-Green K et al. (130)	50	-	2%/32% ²	8%	Ictericia 92% Dolor abdominal 44% Ascitis 40%	24% ¹

Boberg KM et al. (106)	25	-	-	-	-	28% ¹
Zolfino T et al. (131)	12	92%	50%/42% ⁶	-	-	41,6% ¹ 33,3% ²
Joshita S et al. (132)	86	100%	100%/0% ²	0%	-	-
Gordon V et al. (133)	1267	78,1%	-	-	-	6% ¹ 23% ²
Fujiwara K et al. (134)	30	-	45%/55% ²	-	-	-
Koay LB et al. (65)	48	87,5%	41,7%/45,8%/12,5% ⁵	-	Astenia 60,4% Ictericia 56,3% Anorexia 50%	35,4% ²
Danielsson Borssén A et al. (109)	634	-	-	-	-	28,1% ²

¹Según criterios histológicos.

²Según criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos.

³En este estudio, la forma de presentación se clasificó en aguda, cirrosis y asintomática.

⁴En este estudio, la forma de presentación se clasificó como aguda (elevación de GPT > 10 veces LSN sin historia de hepatopatía previo) y clásica (historia previa de alteración hepática o elevación de GPT < 10 veces el LSN).

⁵En este estudio, la forma de presentación se clasificó como aguda (presencia de hepatitis aguda colestásica), insidiosa (síntomas inespecíficos como astenia, artralgias, anorexia...) y asintomática (alteración de analítica en ausencia de síntomas).

⁶En este estudio, la forma de presentación se clasificó como aguda e insidiosa.

⁷Los datos hacen referencia al subgrupo de pacientes del estudio “ No primeros nativos” (Non-FN).

Abreviaturas: n tamaño muestral.

a. Asintomáticos.

El debut asintomático de la HAI, se ha descrito en un 35-40% de casos en el momento del diagnóstico (144), no obstante en algunos estudio llega a ser la forma de presentación predominante (69).

Los trabajos de Díaz-Ramirez GS et al.(119) y Hurlburt KJ et al. (112) (Tabla 16), son los que recogen mayor porcentaje de asintomáticos en el debut de la enfermedad, mientras que en el estudio de Joshita et al. (132), todos los pacientes incluidos mostraron síntomas. Esta discrepancia entre estudios respecto a la forma de presentación pudiera ser debida a que la enfermedad se diagnostica en fases tardías, donde es frecuente que los pacientes se muestren sintomáticos. Por otro lado, el estar asintomático en el debut de la enfermedad, no significa que la enfermedad se mantenga asintomática durante toda su evolución, sino que en una 26-70% de casos los pacientes asintomáticos inicialmente, se vuelven sintomáticos en una media de 32 meses (145). De hecho, se estima que un 30% de los pacientes adultos y un 50% de los niños con esta forma de presentación subclínica, en el momento del diagnóstico ya presentan datos de cirrosis hepática, por lo que un retraso en el diagnóstico es condicionante de una menor supervivencia (100). El estudio de Kogan J et al. (146) recoge muy detalladamente las diferencias en cuanto al pronóstico de pacientes con HAI con diferentes formas de presentación (asintomáticos vs sintomáticos). En este estudio dos tercios de los pacientes asintomáticos se volvieron sintomáticos con el tiempo, al mismo tiempo que se comprobó que no había diferencias en ambos grupos en cuanto a la edad de presentación, pero sí un predominio de pacientes varones en el grupo de asintomáticos. Los niveles de Ig G y transaminasas fueron mas bajos en el grupo de asintomáticos pero los hallazgos histológicos fueron indistinguible en ambos grupos. Lo que si llamó la atención fue que en el grupo de asintomáticos se produjo un retraso en el diagnóstico y

por tanto un inicio más tardío del tratamiento, pero a pesar de ello, se detectó mayor tasa de respuesta al mismo, sin evidenciar ningún fallo del tratamiento y menos complicaciones secundarias (28,6% vs 45,2%), en probable relación por el uso de dosis menores de corticoides y menor tiempo de tratamiento en el grupo asintomático. La tasa recaídas en ambos grupos fue similar, pero en el grupo de asintomáticos la progresión a cirrosis fue considerablemente menor (26,1% vs 40%), por lo que el pronóstico a largo plazo de los pacientes asintomáticos fue mejor en el grupo de presentación asintomática.

b. Presentación aguda y fulminante.

La forma de presentación aguda/fulminante en la HAI fue reconocida por IAHG en 1992, cuando se establecieron los primeros criterios diagnósticos. A partir de ese momento estudios retrospectivos han establecido que esta forma de debut, se manifiesta en un 25% de los casos (100), alcanzando el 40% en otras series (144,147) con síntomas y signos similares a una hepatitis aguda viral o tóxica, estimándose los casos de HAI con presentación fulminante en 2-16% (148). La tabla 16 refleja esta variabilidad en cuanto a la forma de presentación clínica de la HAI, destacando el estudio de Yoshizawa K et al (115), donde la frecuencia de la HAI con presentación aguda alcanza el 68%. Una exacerbación aguda de una hepatopatía crónica de origen autoinmune no diagnosticada previamente podría manifestarse también de forma aguda/fulminante, por lo que no es raro encontrar casos de pacientes con un cuadro indolente durante muchos años que ha pasado desapercibido y en el que se produce un aumento espontáneo de la actividad inflamatoria, terminando por diagnosticarse de una HAI tras ese debut como hepatitis aguda. Es importante, por tanto, valorar e indagar en casos de hepatitis agudas signos de cronicidad, como la hipoalbuminemia, trombocitopenia, presencia de varices esofágicas o ascitis, así como de fibrosis y cirrosis a nivel histológico, puesto que se ha descrito, que en un 25% de casos ya hay datos de cirrosis en el momento del diagnóstico

de la enfermedad (147). Es tal la importancia de hacer un adecuado diagnóstico de pacientes con debut agudo, que Czaja A (149), llega a identificar y estructurar en su trabajo, cuatro formas de presentación aguda de la HAI (Tabla 17), con la finalidad de ampliar la visión de esta entidad y de esta forma de presentación.

Tabla 17. Formas de presentación aguda de la HAI. Adaptado de Czaja A. *Acute and acute severe (Fulminant) autoimmune hepatitis, 2013.* (149)

Formas de presentación aguda/fulminante
Exacerbación espontánea de una hepatitis crónica autoinmune
Hepatitis aguda de novo
Superposición de una hepatitis aguda de otro origen con una hepatitis crónica autoinmune
Hepatitis aguda autoinmune como secuela en paciente con tratamiento inmunosupresor (Interferón), infección viral, otras enfermedades autoinmunes hepáticas (CBP), trasplantados hepáticos.

c. Presentación como hepatitis crónica.

No obstante, no hay que olvidar, que lo más habitual (dos tercios de pacientes) es que la HAI tenga un inicio insidioso, con síntomas muy inespecíficos, donde tras el estudio completo del paciente se identifican datos de una hepatopatía crónica subyacente. Como se refleja en la Tabla 16, las cifras de cirrosis en el momento del diagnóstico de la enfermedad son variables y dependen de los criterios empleados en los mismo para considerar a un paciente como cirrótico. De este modo, si se consiera cirrosis en función de parámetros clínicos y/o analíticos y/o ecográficos, el porcentaje de cirrosis oscila entre 12,8-35,4%, mientras que si se emplean criterios histológicos la tasa de cirrosis puede alcanzar el 85%, como muestra Lim KN et al. (128) en su estudio, donde pacientes afroamericanos tenían mayores índices de cirrosis en el momento del diagnóstico de la enfermedad respecto a población blanca estadounidense. La importancia de detectar la enfermedad en fase de cronicidad, es que la cirrosis es uno de los principales factores de mal pronósticos de la HAI, así como de otras hepatopatías de otro origen, ya que conlleva a mayor tasa de fallo al tratamiento, efectos secundarios,

necesidad de trasplante y fallecimientos, de ahí la importancia del diagnóstico de esta entidad en fases tempranas.

1.5.2. Signos y síntomas de la HAI.

Aunque inicialmente la HAI puede ser asintomática, a lo largo de su evolución es frecuente que el paciente comienza a manifestar signos y síntomas y que en estadios avanzados ya son visibles manifestaciones secundarias a complicaciones derivadas de la hipertensión portal (HTP) como ascitis, hemorragia digestiva alta secundaria a varices o signos de encefalopatía hepática. Como se detalla en la Tabla 16, los principales signos y/o síntomas detectados en los estudios seleccionados son la astenia, ictericia y el dolor abdominal, síntomas muy frecuentes en formas de presentación aguda, no obstante también es posible que los pacientes manifiesten un amalga de otros síntomas inespecíficos como náuseas y vómitos, fiebre, prurito, artralgias, amenorrea...que puede dificultar el diagnóstico y por tanto ensombrecer el pronóstico.

1.5.3. Manifestaciones extrahepáticas.

Como sucede con otras enfermedades autoinmunes, la HAI también se ha visto asociada a otras entidades autoinmunes, hecho que se produce entre un 10-51%, como refleja la (Tabla 18).

Tabla 18. Características clínicas II de los estudios seleccionados a nivel mundial. Frecuencia y tipo de enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI.

Autor	n	Enf. autoin. asociadas	Tiroiditis	CU/EC	AR	Sd Sjogren	Celiacía	Graves	Esclerosis sistémica	S. Raynaud	PTI	DM/PM	AH	Lupus	DM tipo 1	Otras	Más de una enf.	Sd. Solap.
Van Gerven et al. (110)		26%	9%	5%	4%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2%	-	3%	9%
Toda G et al. (62)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Díaz-Ramírez GS et al. (119)		28,4%	34,2%	-	2,5%	6,8%	-	-	-	-	-	-	-	6,4%	-	-	-	12,6%
Takahashi A et al. (120)	1682	24,2%	7,5%	0,4%	3,4%	5,7%	-	1,1%	0,8%	0,7%	0,6%	0,4%	-	3,1%	-	1,5%	-	3,6% CBP
Wong RJ et al.(121)	183	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33,3% CBP 1,1% CEP
Delgado JS et al. (113)	100	37%	17%	14%	-	-	3%	-	-	-	-	-	-	-	13%	-	-	HAI- CBP 15%
Kim Bh et al. (2017) (143)	4085	11,9%	6,9%	-	0,3%	-	-	-	1,7%	-	-	-	-	3%	-	-	-	CBP 7,4% %

Kim BH et al. (2013). (122)	343	51,2%	16%	0,8%	4,8%	8%	-	1,6%	2,4%	3,2%	-	-	0,8%	15,2%	-	-	-	-	
Lee JH et al. (123)	172	10,6%	6,4%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2%	3%	-	0,8%	-	0,6%	
Kil JS et al. (124)	86	20%	7%	-	8,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,9%	-	-	
Miyake Y et al. (140)	84	26%	36,1%	9%	4,5%	13,6%	-	9%	4,5%	-	9%	-	9%	9%	-	-	9%	-	
Muratori P et al. (126)	163	21%	38%	12%	12%	6%	6%	6%	6%	-	-	-	-	6%	3%	15%	Si	Excluidos del estudio	
Hurlburt KJ et al. (112)	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,4%
																			HAI-CBP: 5,8%
																			HAI-CEP: 80%
Minuk GY et al. (127)	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lim KN et al. ¹ (128)	51 ^(AA 27/RB 24)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Czaja AJ et al. ² (129)	BR 115	17%	5%	5%	10%	-	10%	5%	5%	-	5%	-	-	-	-	55%	-	-	
	USA 161	38%	43%	8%	7%	-	-	8%	-	-	-	-	-	3%	3%	30%	-	-	

Yoshizawa K et al. (115)	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HAI-CBP 2%
Roye-Green K et al. (130)	50	10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6%	4%	-	-	
Boberg KM et al. (106)	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zolfino T et al. (131)	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Joshita S et al. (132)	87	21%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gordon V et al. (133)	1267	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Fujiwara K et al. (134)	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16,6% HAI-CBP
Koay LB et al. (65)	48	38%	17%	-	21%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

¹ En el estudio de Lim KN et al, se comparan pacientes (AA) Afroamericanos y (RB) de raza blanca.

² En el estudio de Czaja AJ et al se comparan pacientes brasileños (BR) y estadounidenses (USA).

Abreviaturas: n número pacientes, CU colitis ulcerosa, EC enfermedad de Crohn, AR artritis reumatoide, PTI púrpura trombótica idiopática, DM dermatomiositis, PM polimiositis, AH anemia hemolítica DM tipo 1 diabetes mellitus tipo1, HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria.

La tiroiditis autoinmune destaca sobre las demás, como la enfermedad que con más frecuencia se asocia a la HAI, seguida de la Colitis Ulcerosa (CU), Artritis Reumatoide (AR) y el Sd Sjogren, encontrándose en 3-9% de los casos más de una enfermedad autoinmune asociada a la HAI (110,150). La frecuencia de asociación de la HAI con otras entidades de base autoinmune es variable entre regiones y según otros factores, como la edad o el sexo. Czaja AJ (136) observó, que las dos enfermedades de origen autoinmune que con más frecuencia se asocian a la HAI en población mayor de 60 años son la tiroiditis autoinmune y la artritis reumatoide. Por otro lado, en pacientes jóvenes, menores de 30 años, son más comunes la colitis ulcerosa o la anemia hemolítica. Czaja AJ. (129) también encontró diferencias en cuanto a frecuencia y tipo de enfermedad autoinmune asociada según la zona geográfica, observando que la HAI en pacientes brasileños, se asociaba en menor medida a otras enfermedades autoinmunes, respecto a pacientes estadounidenses (17% vs 38%), existiendo también diferencias en el tipo de enfermedad autoinmune asociada a la HAI. En pacientes adultos (> 18 años) brasileños, la enfermedad autoinmune más frecuentes asociada a la HAI fue la poliartritis, frente a pacientes estadounidenses en los que predominó la tiroiditis autoinmune. Al igual que Czaja AJ demostró que existen diferencias geográficas y de edad en cuanto a la frecuencia de asociación de enfermedades autoinmunes con la HAI, el sexo es otra variable que condiciona la frecuencia de esta asociación. Como ya se ha mencionado anteriormente, existe una menor incidencia en hombres de la HAI y también es menor la asociación de la HAI en varones con otras enfermedades autoinmunes, siendo del 17% frente al 34 % en mujeres (136). De esta forma, puesto que no es raro encontrar la HAI asociada a otras enfermedades autoinmunes, cuando se detecte un paciente con una enfermedad autoinmune como por ejemplo una diabetes tipo 1 o una enfermedad celiaca, es recomendable realizar el

ejercicio inverso de indagar si existe una HAI asociada o considerar que la puede desarrollar a lo largo de su evolución.

1.5.4 Síndromes de Solapamiento.

La HAI, junto con CBP y la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), constituyen el espectro de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Las características típicas de la HAI, CBP y CEP se muestra en la Tabla 19 , así como su diferentes determinantes serológicos (Tabla 20) (151).

Tabla 19. Principales características de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Adaptado de Bunchorntavakul C, Reddy K. *Diagnosis and mangement of overlap síndromes*, 2015.(151)

	HAI	CBP	CEP
Edad de inicio	Todas la edades (Bimodal 10-20 años y 40-50 años)	Mediana edad (> 40 años)	Todas la edades (< 40 años)
Sexo	M > H (4:1)	M > H (9:1)	H > M (2:1)
Presentación clínica	Hepatitis aguda o crónica	Pruritos, astenia, elevación de FA	Dolor en HCD, prurito, colangitis
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	17-40% Tiroiditis, sinovitis, EII	20% Tiroiditis, Crest	80% EII
Colangiografía/ColangioRMN	Normal	Normal	Estenosis multifocales en todo el árbol biliar
Histología hepática	Hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocitario en la zona portal, formación de rosetas	Lesión en los conducto biliares, infiltrado linfocítico en la zona portal	Fibrosis periductal en piel de cebolla, infiltrado linfocítico en la zona portal
Respuesta al tratamiento	Buena respuesta a CE+ AZA	Buena respuesta a AUDC	Nula o mínima repuesta a inmunosupresores o AUDC

Abreviatura: HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria, FA fosfatasa alcalina, EII enfermedad inflamatoria intestinal, AZA azatioprina, CE corticoides, AUDC ácido ursodexosicólico.

Tabla 20. Principales características serológicas de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Adaptado de Bunchorntavakul C, Reddy K. *Diagnosis and mangement of overlap síndromes*, 2015.(151).

	HAI	CBP	CEP
Inmunoglobulinas	Ig G elevada	Ig M elevada en la mayoría de casos	Ig G elevada e Ig M elevada en un 45% de casos
ANA	70-80%	20-50%	8-70%
SMA	70-80%	0-10%	0-83%
Anti-LKM1	3-5%	-	-
Anti SLA/LP	10-30%	Escasos	Escasos
p-ANCA	60-90%	0-10%	26-94%
AMA	AMA a títulos bajos 0-9%	90-95%	Escasos

Abreviaturas: HAI Hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti microsomas hepatorenales tipo 1, anti-SLA anticuerpo anti antígeno Soluble hepático, pANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, AMA anticuerpos antimitocondriales.

La HAI, CBP y CEP, son consideradas tres entidades bien diferenciadas con características definidas, no obstante la realidad es que existen pacientes con características clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas compartidas de dos de ellas de forma simultánea o consecutiva, lo que ha llevado a denominar a estos cuadros mixtos como “ Síndromes de Solapamiento o Superposición”, distinguiéndose cuatro variantes fundamentalmente (151) (Tabla 21).

Tabla 21. Tipos de Síndromes de Solapamiento. Adaptado de Bunchorntavakul C, Reddy K. *Diagnosis and mangement of overlap síndromes*, 2015.(151).

Síndrome de Solapamiento	
HAI-CBP	2-19%
HAI-CEP	7-14% (alcanza el 40% en casos de pacientes con HAI y EII)
CBP-CEP	0,7%
HAI-Sd.Colestásicos	5-11%

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria, EII enfermedad inflamatoria intestinal.

a. HAI-CBP

Como se muestra en la Tabla 21, los Síndromes de Solapamiento más frecuentes son la combinación de HAI con CBP, seguido de la HAI asociada a la CEP, siendo anecdótico el síndrome de solapamiento entre CBP y CEP. Atendiendo a la Tabla 18, la frecuencia de los Síndromes de Solapamiento oscilan entre 0,6-33,3% en los estudios seleccionados, siendo el más frecuente la asociación entre HAI y CBP. Además, se han identificado otros Síndromes de Solapamiento, entre HAI y otras variantes de Síndromes colestásicos como “Colangitis autoinmune (CA)”, “CEP de pequeño conducto” o “CBP con AMA negativo”. Por tanto, se debe considerar un Síndrome de Solapamiento, cuando un paciente con una enfermedad hepática autoinmune se desvía de un curso clínico, hallazgos bioquímicos o serológicos típicos y presenta una respuesta terapéutica no esperada, sin caer en su sobrediagnóstico.

El Sistema de Puntuación para el Diagnóstico de la HAI, propuesto en 1993, revisado en 1999 y simplificado en 2008 por el IAIHG ha sido validado por múltiples estudios (152–154) y bajo el respaldo de la Asociación Americana de Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) para su uso en los Síndromes de Solapamiento. De este modo, pacientes anticuerpo antimitocondriales positivos (AMA+) y con una puntuación de definitiva o probable según el Sistema de Puntuación para la HAI podrían clasificarse como un Síndrome de Solapamiento HAI-CBP. No obstante hay detractores del uso indiscriminado de los Sistemas de Puntuación propios de la HAI ante entidades en los que se sospecha un Síndrome de Solapamiento, ya que el 20% de pacientes con CBP se podría clasificar como Síndrome de Solapamiento (155) usando estos sistemas de puntuación. Es por ello, que se decidiera crear otros criterios diagnóstico exclusivo de HAI-CBP, denominados “Criterios de París” (151,155,156) (Tabla 22), propuestos por Chazouilleres y colaboradores, que proporcionan una base objetiva para el

diagnóstico de este Síndrome de Solapamiento, con cifras de sensibilidad y especificidad del 92% y 97% respectivamente (155).

Tabla 22 Criterios de París para el diagnóstico del Síndrome de Solapamiento HAI-CBP.
Adaptado de Bunchorntavakul C et al. *Diagnosis and management of overlap síndromes*, 2015. (151).

HAI-CBP (Criterios de París)	
Criterios de CBP	I. FA \geq 2 LSN o GGT \geq 5 LSN II. AMA \geq 1:40 II. Alteración de los conductos biliares en la biopsia hepática
Criterios de HAI	I. GOT \geq 5 LSN II. Ig G \geq 2 LSN o SMA + II. Infiltrado linfocítico severo o moderado portal o periportal y necrosis parcheada
Puntuación: Al menos 2 de 3 criterios de CBP y HAI deben estar presentes para el diagnóstico y la presencia de hepatitis de interfase es necesaria	

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, FA fosfatasa alcalina, GGT gammaglutamiltranspeptidasa, LSN límite superior de la normalidad, GOT glutamato oxalacética transamiasa, SMA anticuerpos antimúsculo liso.

El anticuerpo antimitocondrial (AMA) está presente en más del 90% de pacientes con CBP, siendo el subtipo anti-M2 el más específico de la entidad, constituyendo un sello distintivo de esta enfermedad (157). La presencia del anticuerpo AMA tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de CBP, incluso entre los que presentan una bioquímica hepática normal. La gran utilidad y valor diagnósticos de este anticuerpo, hizo pensar que era innecesario un Sistema de Puntuación como el existente para la HAI para el diagnóstico de la CBP. No obstante un 5-10% de pacientes tiene AMA negativo o a títulos bajos (1:80), encontrándose en un 8% en paciente con HAI, de modo que aunque este anticuerpo sea de gran utilidad para el diagnóstico de CBP, hay casos en los que hay que atenerse a otras características de esta enfermedad para diagnosticarla. Además de los Criterios de París y la posibilidad de uso de los Sistemas de Puntuación de la HAI, en Síndromes de Solapamiento, hay autores que han empleado criterios descriptivos propios o modificaciones de los Criterios de París (156–160) que también han demostrado su

utilidad en el diagnóstico de este Síndrome de Solapamiento, aunque genera variabilidad a la hora de su comparabilidad. No obstante, los Criterios de París, han sido incorporados en la guía de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para el manejo de enfermedad colestásicas (161) y por la IAIHG, resaltando la importancia y obligatoriedad para el diagnóstico de HAI-CBP la presencia de hepatitis de interfase y existiendo estudios como el de Kuiper EM. et al. (162), que considera que los Criterios de París pueden ser superiores al Sistema de Puntuación Revisado y Simplificado para el diagnóstico de los pacientes con Síndrome de Solapamiento HAI-CBP.

Respecto al tratamiento de esta entidad, aunque el tratamiento en monoterapia con ácido ursodexosicólico (AUDC) puede lograr respuesta a nivel bioquímico en algunos pacientes con HAI-CBP (152,163), con mejoría fundamentalmente a nivel de la colestasis, la mayoría precisan de tratamiento combinados de AUDC e inmunosupresores para conseguir respuesta completa y frenar la progresión de la fibrosis, por lo que así lo recomiendan la EASL e IAIHG (161,164). Es por ello, que el pronóstico de HAI-CBP, se vea ensombrecido en comparación con pacientes con CBP aislada, con desarrollo precoz HTP y necesidad de TOH. Por último, los pacientes que presentan características del Síndromes de Solapamiento HAI-CBP, pero no cumplen los Criterios de París mencionados en la Tabla 22, deben tratarse según la entidad clínica predominante (151).

b. HAI-CEP.

Este Síndrome de Solapamiento es poco frecuentes y se ha descrito principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una prevalencia que oscila 7-14% (151,161). Esta entidad suele manifestarse de forma secuencial, en primer lugar con características de HAI y apareciendo posteriormente alteraciones propias de la CEP,

incluso años después, siendo menos frecuente la aparición de una HAI tras un paciente con diagnóstico previo de CEP. Existe gran debate sobre la utilidad del uso del Sistema de Puntuación para el diagnóstico de HAI propuesto por la IAHG en casos de sospecha de HAI-CEP, pero el consenso está a favor de su utilidad en la práctica clínica en niños y adultos, no obstante hay que tener precaución a la hora de su interpretación. También hay estudios que se basan en criterios diagnósticos descriptivos para el diagnóstico de HAI-CEP (151,165) pero es evidente que se necesita un esfuerzo de colaboración entre centros, para desarrollar criterios de diagnóstico estandarizados y para conocer los mecanismos patogénicos, la historia natural y el tratamiento de esta forma de enfermedad hepática autoinmune. Tabla 23.

Tabla 23. Criterios diagnósticos descriptivos para el diagnóstico de HAI-CEP. Adaptado de Bunchorntavakul C et al. *Diagnosis and management of overlap syndromes*, 2015.(151)

HAI-CEP	I. Probable o definitiva HAI (hepatitis de interfase debe estar presente).
	II. Colangiografía con evidencia de estenosis multifocales.
	Otros:
	-AMA negativo
	-EII asociada

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, CEP colangitis esclerosante primaria, AMA anticuerpo antimitocondriales, EII enfermedad inflamatoria intestinal.

Como se muestra en la Tabla 23, uno de los pilares para el diagnóstico es la colangiografía para estudio del vía biliar mediante la técnica endoscópica colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE). No obstante, hay casos en cuya presentación como HAI, no son evidentes las características colangiográficas e histológicas propias de la CEP. El uso creciente de la colangioresonancia (colangio-RMN) en lugar de la CPRE, podría conducir al diagnósticos de mayor número de Síndromes de Solapamiento HAI-CEP, al ser una técnica accesible y sin complicaciones graves como las que tiene la CPRE y terminar afectando a la incidencia y prevalencia de esta entidad. Curiosamente, rara vez se solicita estudio histológico de

un paciente de CEP, puesto que el diagnóstico se asienta fundamentalmente en pruebas de imagen como las descritas anteriormente. Esto conlleva a un desconocimiento de la histología de la CEP y por tanto de su Síndrome de Solapamiento (166). Otra característica muy distintiva de la CEP es su asociación con la EII (80%), siendo muy superior a la asociación de la EII con la HAI (16%), por lo que la presencia de EII en un paciente con HAI ha de hacernos sospechar una CEP concurrente, siendo imprescindible en estos casos, la evaluación árbol biliar. Respecto a las estrategias de manejo de esta entidad, como sucedía con la HAI-CBP, tampoco se basa en ensayos clínicos controlados, dado la dificultad en el reclutamiento de pacientes por su escaso número. El AUCD se ha empleado extensamente, aunque su eficacia a largo plazo no ha sido demostrada y dosis superiores a 25 mg/kg/día puede ser perjudiciales, por lo que no son recomendables. También se han probado múltiples inmunosupresores, antiinflamatorios y antifibróticos sin claros beneficios en la supervivencia (161). De estos resultados se puede deducir que el Síndrome de Solapamiento HAI-CEP, también tendrá pobres resultados, no obstante estos pacientes parecen tener mejor respuesta al tratamiento con AUCD e inmunosupresores, con mayores tasas de supervivencia respecto a la CEP aislada, pero inferiores a la HAI aislada o a HAI-CBP, por lo que la respuesta al tratamiento va estar influenciada por cuál enfermedad sea la predominante (151,152).

c.Diagnóstico diferencial de los Síndromes de Solapamiento.

Existen otras entidades con afectación hepática colestásica que pueden plantear dificultades diagnósticas para diferenciarlos de los Síndromes de Solapamiento antes mencionados, las más relevantes son la Colangitis asociada a Ig G4 y DILI.

La Colangitis asociada a Ig G4 es fácil confundirlo con un Síndrome de Solapamiento HAI-CEP, al presentar características bioquímicas y colangiográficas indistinguibles a una CEP, no obstante afecta predominantemente a pacientes adultos, a la vía biliar extrahepática y cuya característica distintiva es la elevación de Ig G4, así como un infiltrado de células plasmáticas-Ig G4+ a nivel de los conductos biliares y del parénquima hepático y que presenta una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor (161). Esta entidad suele asociarse con pancreatitis de origen autoinmune y otras alteraciones fibrosantes a nivel de otras estructuras como retropiroteno, glándulas salivales, tubo digestivo, ganglios linfáticos, riñones o pulmones. Por tanto, ha de sospecharse con mayor énfasis en pacientes con diagnóstico de HAI-CEP de edad avanzada, sexo masculino, ausencia de EII asociada, afectación de vía biliar principal extrahepática, alteración de glándula pancreática (efecto masa o aumento de su tamaño sin dilatación del conducto pancreático), afectación de otros órganos y buena respuesta a corticoides, considerado tratamiento de elección, recurriendo a la azatioprina en casos de estenosis proximales e intrahepáticas o recaída durante o tras tratamiento con corticoides. La AASLD recomienda medir niveles de IgG4 en todos los pacientes con diagnóstico de CEP, para excluir esta entidad, de forma que niveles superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) proporciona una alta especificidad aunque baja sensibilidad para el diagnóstico de Colangitis asociada a IgG4, recurriendo a la detección de células plasmáticas-IgG4+ en tejido enfermo en casos de negatividad de la determinación en suero y alta sospecha clínica (151).

En lo que respecta a DILI, es una entidad poco frecuente 1/10.000 o 1/100.000 pacientes (161), identificándose varios patrones distintos de lesión (Tabla 24).

Tabla 24. Patrones DILI. *Adaptado de la EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases, 2009.*(161)

Patrones DILI	Criterios diagnóstico
Colestásico 20-40%	Elevación aislada de FA >2 LSN y/o GPT/FA < 2
Hepatoceleular 40-78%	ALT >2 LSN GPT/FA>5
Mixto 12-20%	ALT 2 LSN GPT/FA 2-5

Abreviaturas: AINEs antiinflamatorios no esteroideos.

El patrón hepatocelular es el más frecuentes, como se muestra en la tabla 24, y el que presenta peor pronóstico, en comparación con el patrón colestásico. Tanto los factores ambientales como los genéticos pueden determinar la susceptibilidad de un paciente a desarrollar un DILI. Las variaciones genéticamente a nivel del transportador hepatobiliar y la expresión y función de la enzima de biotransformación pueden ser factores de riesgo importantes para la susceptibilidad de un individuo a la colestasis en condiciones de estrés xenobiótico por fármacos. Una gran variedad de medicamentos, hierbas y compuestos ilegales puede originar un DILI con perfil colestásico que emule un Síndrome de Solapamiento, por lo que es imprescindible excluir esta situación en pacientes con sospecha de Síndromes de Solapamiento (161)(Tabla 25).

Tabla 25. Fármacos que puede inducir DILI. *Adaptado de la EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases, 2009. (161)*

Colestasis hepatocelular	Colestasis ductal
-Hormonas sexuales	-Alopurinol
-Carbamacepina	-Amoxicilina-clavulánico
-Clorpromacina	-Azatioprina
-Amoxicilina-clavulánico	-Barbitúricos
-Trimetroprima-sulfametoazol	-Captopril
-Eritromicina, claritromicina	-Carbamacepina
-Nitrofurantoína	-Clorpropamida
-Clorpropamida	-Clindamicina
-Azatioprina	-Fenitoina
-Ciclosporina	-Sulpiride
-Propafenona	-Trimetroprima-sulfametoazol
-Nifedipino	-Hierbas medicinales
-Hierbas medicinales	
-AINEs	

Abreviaturas: AINEs antiinflamatorios no esteroideos.

El diagnóstico de esta entidad requiere una alta sospecha clínica, un registro meticuloso del historial farmacológico del paciente y su relación temporal entre la supuesta ingesta y la hepatopatía, así como la exclusión de otras causas. La introducción del fármaco sospechoso podría confirmar el diagnóstico pero podría ser perjudicial, además de no ser ético ni indicado en la práctica clínica. Por lo general, no se requiere biopsia hepática en esta entidad, lográndose la resolución bioquímica en aproximadamente 3 meses tras la interrupción del fármaco. No obstante, a pesar de la suspensión del fármaco sospechoso, en ocasiones se instaura una forma de colestasis intrahepática crónica inducida por medicamentos, siendo el fármaco causante de esta situación con más frecuencia la clorpromacina, causando el síndrome del “conducto biliar que se desvanece” que imita una CBP y que puede progresar a estadios de cirrosis,

en cuyo caso podría ser de utilidad la biopsia hepática para valorar el tipo de lesión y excluir otras causas. Además de los fármacos, hierbas y productos de herbolario pueden ocasionar cuadros de hepatitis colestásicas mixtas con o sin autoanticuerpos, como hierbas chinas (Jin Bu Huan, Dai-saiko-to), cohosh negro, te verde, germander, celidonia mayor, chaparral y productos como Hydroxycut o Herbalife (148). En lo referente al tratamiento, no hay un tratamiento concreto efectivo, excepto la retirada el fármaco, pero hay casos donde la hepatotoxicidad es tan grave que la única solución es el TOH. El AUDC puede mejorar la colestasis en algunos pacientes y los corticoides también puede mejorar los cuadros cuya base patogénica sea un mecanismo de hipersensibilidad pero no hay estudios controlados al respecto (161,167). Por lo general el pronóstico es bueno, con resolución completa clínica, bioquímica e histológica en la mayoría de pacientes (167).

1.6. Diagnóstico de HAI.

Alcanzar el diagnóstico de HAI ha sido un reto desde el descubrimiento de esta enfermedad. La variabilidad de la HAI en todos sus ámbitos, el reconocimiento de la entidad en casos de presentación fulminante, la complejidad a la hora de discriminar los Síndromes de Solapamiento, diferencias en el momento del realizar la biopsia hepática y la difícil interpretación de los cambios histológicos no típico, han supuesto grandes obstáculos para facilitar su diagnóstico, lo cuál explica el diagnóstico tardío de muchos pacientes y el empeoramiento del pronóstico. Es por ello que las principales sociedades científicas en el campo de la hepatología a nivel mundial como la IAIHG, AASLD, EASL y la British Society of Gastroenterology (BSG), no han sido ajenas a la problemática que ha planteado siempre la HAI y en un intento de facilitar el diagnóstico de la HAI han tratado de estandarizar el proceso diagnóstico, así como el tratamiento, no obstante la mayoría de las recomendaciones se basan en la experiencia de centros de

referencia, opiniones de expertos y en población de raza blanca en exclusivo, en lugar de ensayos clínicos multicéntricos rigurosos y correctamente diseñados sobre población de todas las etnias. Es por ello que el nivel de evidencia y grado de recomendación que las principales sociedades antes mencionadas establecen respecto a la HAI sea discreto. La AASLD, en su guía sobre HAI publicada en 2010, muestra que el grado evidencia del 70% de sus recomendaciones es de Clase II y el nivel de evidencia del 89% de las recomendaciones es de Nivel C. Por su parte, la BSG, no difiere de la anterior en el bajo nivel de evidencia y grado de recomendaciones. El 48% tiene un grado de evidencia C y el 39% de ellas se basa en un Nivel 2 de recomendación. Únicamente la recomendación de inicio de tratamiento con corticoides, se basa en ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y grado de recomendación (Clase IA y Nivel de recomendación 1) por las principales sociedades científicas (168).

A continuación se detallará el proceso diagnóstico a seguir en base a los hallazgos clínico, bioquímicos, serológicos e histológicos para realizar un diagnóstico lo más aproximado poposible de esto pacientes.

1.6.1 Hallazgos clínicos.

Como consecuencia de la ausencia de características específicas, tanto clínicas como de laboratorio así como histológicas, para llegar al diagnóstico de HAI es preciso comenzar por realizar una amplia exclusión de otras hepatopatías y enfermedades que afectan al hígado, ante un paciente con sospecha de HAI. En la Tabla 26 se indican las entidades que hay que descartar, así como los estudios que hay que solicitar para llevar a cabo este diagnóstico de exclusión, los cuales han sido establecidos por un panel internacional de expertos y contemplados por la EASL y AASLD, principales sociedades internacionales en el campo de la hepatología (100) (144).

Tabla 26. Diagnóstico diferencial con otras hepatopatías. Adaptado de EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis, 2015 (100) y AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and management Autoimmune Hepatitis, 2010 (144).

Hepatitis víricas	Serología de VHA, VHB, VHC, VHD. CMV, VEB, VHS, VVZ, VHE (solo si sospecha)	
Hepatitis alcohólica	Historia de ingesta de alcohol	
Hepatitis tóxica	Historia de fármacos, drogas y otros tóxicos. Relación del cuadro con la introducción y mejoría con la retirada del fármaco/tóxico.	
Hemocromatosis	IST, ferritina, test genético (C282Y, H63D), biopsia hepática (cuantificación de hierro hepático y tinciones específicas para detección de hierro).	
Enfermedad de Wilson	Niveles de Cobre sérico y en orina 24h, ceruloplasmina, examen oftalmológico, biopsia hepática: cuantificación de Cu hepático.	
Déficit de alfa-1 antitripsina	Alfa-1 antitripsina, test genéticos (PiZZ/PiSS/PiMZ/PiSZ)	
Esteatohepatitis no alcohólica	Historia clínica (Obesidad, factores de riesgo cardiovascular). Eco abdominal.	
Otras enfermedades hepáticas autoinmunes autoinmunes	CBP	Niveles de FA, GGT AMA+
	CEP	ColangioRMN con patrón típico, AMA-
	Colangitis asociada a IgG4	Niveles de IgG4, afectación de otros órganos
Enfermedad celiaca	Ac transglutaminasa, biopsia duodenal.	
Hepatitis granulomatosa		
Lupus		
Enfermedad injerto contra huésped		

Abreviaturas: CMV Citomegalovirus, VEB Virus de Ebstein Barr, VHS Virus del Herpes Simplex, VVZ Virus Varicela Zoster, VHE Virus de la Hepatitis E, IST índice de saturación de transferrina, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria, AMA anticuerpo antimitocondrial, FA fosfatasa alcalina, GGT gamma glutamil-transpeptidasa.

De esta forma, el diagnóstico “definitivo de HAI”, se alcanza tras excluir otras causas de hepatopatía y hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos compatibles, obteniendo un diagnóstico de “probable HAI” cuando los hallazgos anteriormente mencionados son insuficientes para alcanzar un diagnóstico definitivo (Tabla 27).

Tabla 27. Criterios Internacionales para el diagnóstico de HAI. Adaptado de EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis, 2015 (100) y AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and management of Autoimmune Hepatitis, 2010 (144).

Criterios diagnósticos	
HAI definitiva	HAI probable
Niveles normales de α 1 AT, ceruloplasmina, hierro y ferritina	Déficit parcial de α 1AT Niveles de Cu o ceruloplasmina no diagnósticos Niveles de hierro y ferritina no diagnósticos
Serología VHA, VHB, VHC negativa	Serología VHA, VHB, VHC negativa Consumo diario de alcohol >25 y < 50g/dl. No consumo reciente de drogas/fármacos hepatotóxicos
Consumo diario de alcohol < 25g/día No consumo reciente de drogas/fármacos hepatotóxicos	
Alteración de transaminasas predominantemente	Alteración de transaminasas predominantemente

<p>Ig G > 1.5 LN ANA, SMA, anti-LKM1 >1.80 adultos ANA, SMA, anti-LKM1 >1:20 niños Ausencia de AMA</p>	<p>Hiper-γ-globulinemia de cualquier grado ANA, SMA, anti-LKM1 >1.40 Otros autoanticuerpo</p>
<p>Hepatitis de interfase moderada y severa Ausencia de alteraciones biliares, granulomas u otras alteraciones sugestivas de otras entidades.</p>	<p>Hepatitis de interfase moderada y severa Ausencia de alteraciones biliares, granulomas u otras alteraciones sugestivas de otras entidades</p>

Abreviaturas: α 1AT α 1antitripsina, Cu cobre, VHA, Virus, hepatitis A, VHB Virus Hepatitis B, VHC Virus Hepatitis C, LN límite normal, ANA anticuerpos antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculos liso, anti-LKM1 anticuerpos antimicrosomas hepatocelulares tipo1, AMA anticuerpo antimitocondrial.

1.6.2. Hallazgos de laboratorio.

Desde un punto de vista analítico, en la HAI se va a tener en cuenta el patrón de transaminasas y enzimas de colestasis, la hipergamma globulinemia, perfil de anticuerpos, así como otros datos del hemograma (hemoglobina, plaquetas) y de coagulación que informes tanto de la gravedad como de la hepatopatía como de su cronicidad. La analítica constituye, junto con la ecografía abdominal las primeras pruebas diagnósticos que se van a realizar ante todo paciente con sospecha de HAI así como ante sospecha de hepatopatía de otro origen. Los hallazgos analíticos de los estudios seleccionados a nivel mundial se reflejan en la Tabla 28.

Tabla 28. Características analíticas I de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	GPT % alterados/cifra (U/l)	FA % alterados/cifra (U/l)	B (mg/dl)	Alb. (g/dl)	Hb (g/dl)	Plaq. (x103/mm3)	Gammaglobulinas % alterado/cifra (mg/dl)	Ig G % alterado/cifra (mg/dl)	INR	Ac. P (%)
Van Gerven et al. (110)	93%/ 299 ²	58%/-	-	-	-	-	-	83%/ 2200 ²	-	-
Toda G et al. (62)	-/301± 378 ¹	-/-164±259 ¹	3,2 ± 5,3 ¹	-	-	-	-	-/3242 ± 1039 ¹	-	-
Díaz- Ramírez GS et al. (119)	-	-	-	-	-	-	-	57,9%/-	-	-
Takahashi A et al. (120)	-/177 ² (77-497)	-/423 ² (303-584)	1,1 ² (0,7-2,6)	-	-	-	-	-/2168 ² (1759-2793)	-	-
Wong RJ et al. ³ (121)	-/56,9 ² (47-88,8)	-/166,1 ² (141,2-191)	1,8 ² (1,3-2,3)	3,7 ² (3,6-3,8)	-	187,5 ² (171,8-203,2)	-	-/1687 ² (1479,1-1895,9)	1,1 ^{1,2}	-
Delgado JS et al. (113)	-/517±387,6 ¹	-/127±108,9 ¹	1,4±3,4 ¹	3,8±0,4 ¹	-	-	4100±600 ¹	-	1,10±0,27	-
Kim BH et al. (2017) (143)	-/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kim BH et al. (2013) (122)	-/284±390,3 ¹	-/220 ¹ (x 1,5±1,2 LSN)	4,5±6,8 ¹	3,7±0,7 ¹	-	-	3900±1000 ¹	-/2356±980,4 ¹	1,2±0,3	-
Lee JH et al. (123)	-	-	-	-	-	-	-	-/1720 ¹	-	-
Kil JS et al. (124)	-/182 ¹ (31-1251)	-	2,3 ¹	-	-	-	4200 ¹ (2400-6900)	2380 ² (1220-4640)	1,17 ¹ (0,92-2,2)	-
Miyake Y et al. (140)	-/228 ¹ (26-261)	-	1 ¹ (0,4-24,3)	3,8 ¹ (2,4-4,7)	12,5 ¹	166 ¹ (22-364)	-	-/2572 ¹ (1170-6562)	-	87% (38-129)
Haider AS et al. (117)	-/-	-	-	-	-	-	90,5%/-	-	-	-

Muratori P et al. (126)	>95%/146 ¹	-	5,27 ¹	3,6 ¹	-	-	90%/2673 ¹	88%/ 1710 ¹	-	-
Hurlburt KJ et al. (112)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Minuk GY et al. (127)	-/212±9,5 ¹	164±143 ¹	5,49±11,63 ¹	3,54±0,67 ¹	13,9±1,5 ¹	212±9,5 ¹	-/1590 ¹	-	1,21±0,45	-
Lim KN et al. (128)	-/577±530 ¹	-/239±130 ¹	8,3±7,5 ¹	3,3±0,7 ¹	-	-	-	-/3601±1412 ¹	-	-
	-/712±525 ¹	-/240±116 ¹	6,2±9,6 ¹	3,2±0,8 ¹	-	-	-	-/2917± 1427 ¹	-	-
Czaja AJ et al. (129)	-/686±64 ¹	-	3,9±0,5 ¹	3,5±0,06 ¹	-	-	-/3800 ¹	-	-	-
	-/386±33 ¹	-	3,5±0,4 ¹	3,2±0,04 ¹	-	-	-/2900 ¹	-	-	-
Yoshizawa K et al. (115)	-/526 ¹	-/509 ¹	4,95 ¹	-	-	-	-	-/2372 ¹	-	-
Roye-Green K et al. (130)	100%/-	-	-	-	-	-	72%/-	81%/-	-	-
Boberg KM et al. (106)	-/395 ²	-/336 ²	7,3 ²	3,3 ²	-	-	-	84%/2980 ² (8300-5110)	-	-
Zolfino T et al. (131)	100%/855,4 ¹	100%/426 ¹	18,5 ¹	-	-	-	-	100%/3904 ¹	-	-
Joshita S et al. (132)	-/776 ²	-/472 ²	3,95 ²	3,8 ²	-	197 ¹	-	-/1671 ¹	-	80%
Gordon V et al. (133)	-/488 ¹	-	28 ¹	3,6 ¹	-	-	-	69%/2300 ¹ (5800-6650)	-	-
Fujiwara K et al. (134)	-/825±486 ¹	-/504±167 ¹	4,2±4,2 ¹	-	-	-	-	-/2146±720 ¹	-	91±15
Koay LB et al. (65)	89,6%/476±527 ¹	58,3%/290,8±181,3 ¹	6,9±6,5 ¹	3,5±0,8 ¹	-	-	87,5%/4200±800 ¹	72,9%/1964±647,8 ¹	-	-

¹ El valor especificado en la tabla se refiere a la media.² El valor especificado en la tabla se refiere a la mediana³ Los valores de este estudio hacen referencia al subgrupo de pacientes de raza blanca. Abreviaturas: *GPT* y-glutamyl-transpeptidasa; *FA* fosfatasa alcalina; *B* bilirrubina total; *Alb.* albúmina; *Hb* hemoglobina; *Ig G* inmunoglobulina G; *INR* International Normalized Ratio; *Ac. P* actividad de protrombina.

a. Bioquímicos.

El patrón bioquímico típico de la HAI, consiste en un aumento de transaminasas desde el límite superior de la normalidad (LSN) hasta más de 50 veces su valor normal, no obstante, el grado de aumento de las transaminasas no refleja la severidad ni a nivel clínico ni a nivel histológico, ya que dado el carácter fluctuante de la HAI, se puede encontrar momentos a lo largo de la evolución del paciente, en que las transaminasas sean normales, “remisión bioquímica espontánea”, pero siga habiendo actividad histológica, lo cuál explica el por qué de que exista un tercio de paciente, donde al diagnóstico de la enfermedad ya presenten una cirrosis establecida (100).

Respecto a las enzimas de colestasis, Fosfatasa alcalina (FA) y Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) suelen estar en rango normal o moderadamente elevadas (Tabla 28)(169). No obstante la elevación de GGT aislada, con FA normales puede tener un valor pronóstico añadido, como demuestra Zachou K et al. (170) en su trabajo, donde parece ser un predictor independiente de mala respuesta al tratamiento. Por otro lado, las cifras de bilirrubina también pueden estar elevadas, especialmente en pacientes con debut agudo, o como manifestación de exacerbación grave de una hepatopatía crónica preexistente, así como manifestación de una enfermedad hepática terminal

b. Gammaglobulinemia. Ig G.

La hipergammaglobulinemia policlonal con aumento selectivo de la Ig G es una de las características típicas de la HAI, encontrándose elevada entre un 69-100% de los pacientes con HAI (Tabla 28), incluso en los paciente no cirróticos. No obstante, en las formas de presentación aguda de esta entidad, no es raro encontrar valores de Ig G en rango normal (25-39%) (100,169), hecho que se encuentra también en niños y pacientes de edad avanzada, por lo que no puede excluirse la enfermedad ante

determinaciones de IgG normales, ni presuponer que estamos ante una enfermedad leve en base exclusivamente a las Ig (118). La Ig G, además de contribuir al diagnóstico de la enfermedad, ya que forma parte de los criterios del Sistema de Puntuación tanto Revisado como Simplificado, también tiene implicaciones pronósticas. Su descenso durante el tratamiento es indicativo de una respuesta favorable, al mismo tiempo que se ha relacionado en algunos estudios con una mejora de la actividad inflamatoria a nivel histológico (100).

En la práctica clínica habitual, su determinación es limitada en el estudio de un paciente con hipertransaminemia, llevando a la infraestimación en muchos casos de la HAI o a su retraso diagnóstico. No obstante, es de vital importancia incluir en el despistaje de un paciente con sospecha de hepatopatía el perfil de Inmunoglobulinas, ya que según la predominación de unas sobre otras puede ayudar al diagnóstico. De este modo, mientras que la elevación de Ig A sérica sugiere una lesión hepática por esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica) o inducida por fármacos, un aumento en los niveles de Ig M son más característico de las enfermedades hepáticas colestásicas autoinmunes (118).

c. Anticuerpos.

La presencia de autoanticuerpos, son sin lugar a dudas los marcadores más característicos de las enfermedades autoinmunes en general, no siendo una excepción el caso de la HAI. La presencia de autoanticuerpos, así como su título, son características importantes en los Sistemas de Puntuación Revisado y Simplificado para el diagnóstico de la HAI, que aportan valor positivo para el diagnóstico de la HAI, constituyendo una herramienta de utilidad para el diagnóstico de la misma. Además, también se han empleado para dividir o clasificar la HAI en varios subtipos, según la presencia de unos

autoanticuerpos u otros, así como para ayudar al diagnóstico de Síndromes de Solapamiento y de la HAI tras el trasplante hepático (TOH). No obstante, delegar exclusivamente en su presencia o ausencia para diagnosticar o excluir la HAI, es un error, puesto que su ausencia no descartar esta entidad, hecho que sucede de forma no tan infrecuente (Tabla 29).

TABLA 29. Características analíticas II de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	n	ANA (% en que se miden/ de positividad)	SMA (% en que se miden/ de positividad)	ANA+ SMA (% de positividad)	Anti- LKM1 (% en que se miden/ de positividad)	LKM1 + ANA (% de positividad)	SLA	Otros	AMA (% de positividad)	Sero-negativas
Van Gerven et al. (110)	1313	88% /53%	83% /52%	38%	1%/5%	-	-	-	-	-
Toda G et al. (62)	496	100%/95,4%	100% /3,6%	1%	16%/11,4%	1,6%	-	-	-	1%
Díaz- Ramirez GS et al. (119)	278	100%/79,1%	100%/32,4%	-	-	-	-	-	12,2%	-
Takahashi A et al. (120)	1682	90%/90,7%	12,8% /40,9%	-	-	-	-	-	-	-
Wong RJ et al. ¹ (121)	146	59%/53,5%	40% /32,2%	-	-	-	-	-	32,3%	-
Delgado JS et al. (113)	100	100% /91%	100% /55%	-	100%/2%	-	-	-	-	6%
Kim BH et al (2017) (143)	4085	93,9%/-	81,7%/-	-	88,4%/-	-	-	-	-	-
Kim BH et al (2013) (122)	343	-/94%	-/23%	-	-/3%	-	-	-	11%	-
Lee JH et al. (123)	172	-/92%	-/31%	-	-/1%	-	-	-	7%	-
Kil JS et al. (124)	86	-/81,4%	-/44,2%	-	-	-	-	-	-/3,4%	-
Miyake Y et al. (125)	84	100% /86%	78,6%/70%	-	-	-	-	--	-	-

Haider AS et al. (117)	42	-	90%/66%	-	-	-	-	-	-	-
Muratori P et al. (126)	163	-49%	-56%	-	-15%	-	-11%	LC1: 12%	-	-
								pANCA: 39%		
Hurlburt KJ et al. (112)	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Minuk GY et al. (127)	150	80%/ 88%	53%/49%	-	-	-	-	-	-	-
Lim KN et al.² (128)	AA 27	100%/96%	100%/84%	-	-	-	-	-	-	-
	RB 24	100%/88%	100%/82%	-	-	-	-	-	-	-
Czaja AJ et al.³ (129)	BR 115	100%/87%	97%/57%	-	-	-	-	-	-	-
	USA 161	100%/70%	99%/78%	-	-	-	-	-	-	-
Yoshizawa K et al. (115)	48	100%/100%	75%/22,9%	-	-	-	-	-	-	-
Roye-Green K et al. (130)	50	88%/57%	66%/55%	-	-	-	-	-	-	-
Boberg KM et al. (106)	25	100%/68%	100%/40%	88%	-	-	-	-	4%	-
Zolfino T et al. (131)	12	100%/42%	100%/75%	33%	100%/8,3	-	-	-	0%	8,3%
Joshita S et a. (132)	86	100%/73%	62%/28%	-	-	-	-	-	13%	-

Gordon V et al. (133)	1267	88%/57%	90%/47%	-	73%/2%	-	3%/24%	-	9%	-
Fujiwara K et al. (134)	30	100%/80%	100%/30%	-	100%/0%	-	-	-	17%	-
Koay LB et al. (65)	48	100%/97,8%	30%/18,2%	-	-	-	-	-	0%	-

¹Valor de los blanca (subgrupo de pacientes más numeroso; N=146).

²En el estudio de Lim KN et al, se comparan pacientes Afroamericanos(AA) y de raza blanca (RB).

³En el estudio de Czaja AJ et al. se comparan pacientes brasileños (BR) y estadounidenses (USA).

Abreviaturas: n tamaño muestral, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-mitosomas hepatocelulares tipo 1, anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, anti LCI anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1.

c.1 Tipos de autoanticuerpos.

Los auto-anticuerpos detectados en la HAI, se pueden clasificar en dos grandes grupos, “Autoanticuerpos convencionales o típicos” y “Autoanticuerpos no convencionales o atípicos” (Tabla 30). Los “Autoanticuerpos convencionales” son un distintivo muy llamativo de la HAI, contemplándose en los dos Sistema de Puntuación Revisado y Simplificado, mientras que la detección de los “Autoanticuerpos no convencionales”, constituye un criterio únicamente en el Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de la HAI, siendo de utilidad su determinación, ante sospecha de HAI en individuos seleccionados, especialmente cuando los autoanticuerpos convencionales no están presentes (HAI seronegativa), y por tanto constituyendo una herramienta más, para diagnosticar con éxito a estos pacientes (145).

Tabla 30. Clasificación de los autoanticuerpos encontrados en la HAI en convencionales y no convencionales. Adaptada de *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015* (100) y *Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016* (145).

Autoanticuerpos convencionales	ANA, SMA, anti-LKM1
Autoanticuerpos no convencionales	anti-LC1, anti-SLA, p-Anca, anti-ASGPR Anti-actina, anti- α -actina, anti-UGT o anti-LKM3

Abreviaturas: ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-mitosomas hepatorenales tipo 1, anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, anti LC1 anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1, ASGPR anticuerpo contra el receptor de asialogoproteína, anti-UGT anti-uridín difosfato-glucuronosiltransferasas.

La mayoría de los autoanticuerpos implicados en la HAI se detectan mediante el método de Inmunofluorescencia Indirecta (ANA, SMA, anti-LKM, anti-LC1, AMA), entendido como el método de determinación serológico patrón oro por el IAHG. Además, los anticuerpo anti-LKM y anti-LC1 también puede ser detectado por los métodos de ELISA y western blot, constituyendo los únicos métodos para la detección de los autoanticuerpos anti-SLA/LP. Los principales autoanticuerpos, así como sus principales características de se recogen en la Tabla 31.

Tabla 31. Características de los principales autoanticuerpos detectados en la HAI.

ANA	<p>-Primer anticuerpo asociado a la HAI (171) y que constituye junto con SMA, la HAI tipo 1, donde ANA, SMA o ambos están presentes en el 80% de casos (144) y en el 53-100% en los estudios seleccionados (Tabla 29).</p> <p>- No es específico de la HAI (15% en población sana y en un 20-40% en pacientes con otras hepatopatías como tóxica por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, vírica, CBP y CEP) (100,145,171).</p> <p>-El patrón de fluorescencia homogéneo es el más frecuente, aunque también se identifican casos con el patrón moteado.</p> <p>-Los antígenos diana de este anticuerpo son múltiples, reaccionando contra histonas, ADN bicatenario, cromatina, centrómero y complejo de ribonucleoproteínas (100,172).</p>
ANTI-SMA	<p>-Aparece junto con ANA en un 50% de casos de HAI tipo I, mientras que se reduce al 10-15 % la expresión aislada de ANA y del 30-35% la de SMA (171).</p> <p>-Es preferible su determinación mediante métodos de inmunofluorescencia indirecta, como se ha mencionado anteriormente, ya que aunque se puede detectar mediante el método de ELISA, se han detectado hasta un 20% de falsos negativos usando este método (171).</p> <p>-Tampoco los SMA son específicos de la HAI, detectándose en 3-16% en otras entidades, como la hepatopatía por alcohol, EHNA, hepatitis crónica por VHC, CBP y CEP (145).</p> <p>- Los autoantígenos diana de este anticuerpo son varios como la actina, vimentina y desmina (100,171).</p> <p>-La sensibilidad de ANA y SMA por separado es baja, 32% y 16% respectivamente, no obstante dichas cifras mejoran cuando ambos están presentes, alcanzado una sensibilidad diagnóstica del 43%, especificidad del 99% y precisión diagnóstica del 74% (100,145), apareciendo conjuntamente en las series mundiales de la Tabla 29 entre 3,6-84%.</p>
ANTI-LKM1	<p>-Es el anticuerpo típico de la HAI tipo 2, presente en 90% de los pacientes con este tipo de HAI, de forma aislada o asociado a anti-LC1 (173) y entre 1-75% de los pacientes de la Tabla 29. También pueden verse asociados con ANA y SMA en un 2% de casos (145) (171).</p> <p>-Se han identificado varios subtipos de anti-LKM. EL anti-LKM1 es el que se ha asociado con la HAI, mientras que el anti-LKM2 se detectó en casos de hepatitis inducida por el diurético ácido tienflico, actualmente retirado de la práctica clínica y el anti-LKM3 o anti-UGT (anti uridinadifosfato glucuronosil transferasa) se ha asociado en un 13% de casos a la hepatitis crónica por VHD, un 8% a la HAI tipo 2 y en algunos casos aislados de hepatitis crónica por VHC, siendo desconocido su impacto a nivel pronóstico en la HAI (100,171,174).</p> <p>-Anti-LKM1 se encuentra fundamentalmente en población infantil con HAI, donde alcanza cifras del 14-38% en niños británicos, reduciéndose al 3% en población adulta del Norteamérica (145).</p> <p>-El principal autoantígeno del anti-LKM1 es el citocromo P4502D6 (CYP2D6),</p>

detectándose el patrón de fluorescencia típico de estos anticuerpo en cortes renales y hepáticos.

-Los anti-LKM1 no son específicos de la HAI, de hecho se ha detectado en un 5-10% de pacientes adultos y niños con hepatitis crónica por VHC, debido a que el CYP2D6, antígeno diana de dicho anticuerpo, comparte ciertas similitudes con el VHC, lo que explica que por mecanismo de mimetismo molecular dicho autoanticuerpo este presentes en pacientes con hepatitis por VHC (100,145,171).

-Presenta una sensibilidad de 1% para el diagnóstico de HAI en adultos, no obstante su especificidad alcanza el 99%, con una precisión diagnóstica del 57% (145).

ANTI-LC1

-Característicos de la HAI tipo 2 (171), detectándose en el 30% de los pacientes con HAI tipo 2 y en 24-32% se encuentra asociados a los anti-LKM1 (145,175).

-Tampoco son específicos de la HAI tipo 2, encontrándose también en pacientes con HAI tipo 1, donde ANA y SMA suelen estar presentes y en un 12% de pacientes con hepatitis crónica por VHC, pero cobran mayor valor a la hora de establecer el diagnóstico de HAI cuando los ANA, SMA, anti-LKM1 son negativos (174).

-Su principal autoantígeno es la formiminotransferasa clodeaminasa (FTCD)(171).

-A diferencia del anti-LKM1, anti-LC1 es específico del hígado, no detectándose el patrón de fluorescencia en el corte renal como el anti-LKM1.

-Al igual que anti-LKM1, se encuentra principalmente en niños y pacientes menores de 20 años de Europa, siendo raro en adultos Norteamericanos (145).

-Como distintivo, los anti-LC1 parecen estar relacionados con la actividad de la enfermedad y por tanto servir de biomarcador para guiar la respuesta terapéutica, puesto que se han relacionado con la asociación con otras enfermedades autoinmunes, actividad inflamatoria marcada y rápida progresión a cirrosis (100,171,174).

ANTI-SLA/LP

- Autoanticuerpo más específico de la HAI, con una especificidad el 90-99% y un valor predictivo positivo (VPP) próximo al 100% (147,174).

-Se detecta en un 30% de los pacientes con HAI (100) y 11-22% de pacientes de los estudios seleccionados de la Tabla 29 y frecuentemente se asocia a otros anticuerpos convencionales, con variabilidad según la raza y localización (145,171,174,175).

-Su antígeno diana es el SepSecsS (171).

-El descubrimiento de este anticuerpo ayudó a rescatar muchos casos de HAI del saco común de las hepatitis criptogénicas, siendo el único marcador de HAI en un 14-20% casos donde el resto de anticuerpos eran negativos (145,147). Por ello se propuso que este marcador fuera empleado para designar un subtipo diferente de HAI, la HAI tipo 3 (174). No obstante, no es raro verlo asociado a otros anticuerpo convencionales antes mencionados, así como al anti-Ro52, por lo que existe controversia si realmente tiene la suficiente categoría para constituir un subtipo diferente de HAI.

-Se le han atribuido implicaciones pronósticas, identificando pacientes con HAI más severa (histología avanzada, necesidad de tratamiento a largo plazo, más frecuencia de recaídas al suspender el tratamiento así como mayores necesidad de TOH y

fallecimiento por fallo hepático), lo cuál resulta también controvertido (100,145,171,174).

ANTI-LC1

-Característicos de la HAI tipo 2 (171), detectándose en el 30% de los pacientes con HAI tipo 2 y en 24-32% se encuentra asociados a los anti-LKM1 (145,175).

-Tampoco son específicos de la HAI tipo 2, encontrándose también en pacientes con HAI tipo 1, donde ANA y SMA suelen estar presentes y en un 12% de pacientes con hepatitis crónica por VHC, pero cobran mayor valor a la hora de establecer el diagnóstico de HAI cuando los ANA, SMA, anti-LKM1 son negativos (174).

-Su principal autoantígeno es la formiminotransferasa clodeaminasa (FTCD)(171).

-A diferencia del anti-LKM1, anti-LC1 es específico del hígado, no detectándose el patrón de fluorescencia en el corte renal como el anti-LKM1.

-Al igual que anti-LKM1, se encuentra principalmente en niños y pacientes menores de 20 años de Europa, siendo raro en adultos Norteamericanos (145).

-Como distintivo, los anti-LC1 parecen estar relacionados con la actividad de la enfermedad y por tanto servir de biomarcador para guiar la respuesta terapéutica, puesto que se han relacionado con la asociación con otras enfermedades autoinmunes, actividad inflamatoria marcada y rápida progresión a cirrosis (100,171,174).

ANTI-ACTINA

-Constituyen un subtipo de los SMA, encontrándose presente en un 86-100% de pacientes con HAI y SMA positivos, siendo poco frecuente encontrarlos aislados, por lo que su determinación como anticuerpo de segunda línea en casos de HAI seronegativas resulta normalmente poco útil (175).

-Su autoantígeno diana es el filamento F de la actina así como otros componentes (171).

-No constituyendo un anticuerpo de primera línea para el despistaje de pacientes con sospecha de HAI.

-Como los SLA, También se le ha intentado relacionar con una mayor frecuencia de muerte por fallo hepático y necesidad de TOH, pero estas implicaciones pronósticos son variables en los diferentes estudios (145).

P-ANCA

-Inicialmente estos anticuerpos se asociaron principalmente a CEP (60%) y EII, pero también se han aislado en la HAI (50-92%) (145) y CBP (0-39%) (100) (171).

-Su antígeno diana se encuentra en la membrana nuclear, lo que explica que algunos autores los denominen Anticuerpo Nucleares Perinucleares Antineutrófilos (p-ANNA).

-Su valorar radica, cuando los anticuerpo convencionales son negativos y su presencia por tanto puede ayudar al diagnóstico, no obstante se ha encontrado en hepatopatías por otras causas, como virales y por alcohol, así como en la enfermedad autoinmune inducida por minociolina, por lo que su valor es relativo (100,145).

-Se ha relacionado con la presencia o evolución a cirrosis y recaída tras suspensión de tratamiento con corticoides en pacientes con HAI, pero sigue siendo un anticuerpo de segunda línea, no evaluado sistemáticamente (145,175).

AMA

-Se encuentra en más de 90% de casos de CBP, presentando una especificidad de más de 95% para dicha enfermedad (176).

-No es exclusivo de la CBP, sino que se ha detectado en un 8-12 % de pacientes con fenotipo clásico de HAI, sin características de CBP o puede indicar una CBP coexistente, apareciendo en las series mundiales seleccionadas con una frecuencia de 0-32,3%(Tabla 29).

-Su método de detección es a través de inmunofluorescencia indirecta o ELISA, considerándose positivo a títulos $\geq 1/40$ y se han identificado 9 subtipos de AMA, siendo 4 de ellos (anti-AMA-M2 (anti-PDC-E2), anti-AMA-M4, anti-Ama-M8, anti-AMA-M9) específicos de CBP, y todo ellos van dirigidos contra antígenos a nivel mitocondrial (171).

-La detección de AMA, forma parte de uno de los criterios en el Sistema de Puntuación Revisado, de modo que resulta muy importante su determinación de forma rutinaria, para constatar con su ausencia mayor probabilidad de estar ante una HAI.

-Otros autoanticuerpos típicos de la CBP son anti-Sp100 y anti-GP210 (161).

ASGPR

- Los anticuerpos contra el receptor de asialogoproteína, se han convertido en una herramienta que puede apoyar el diagnóstico en caso de HAI seronegativa.

- Es fruto de la búsqueda de un anticuerpo más específico que los anteriormente descritos y cuya diana sea exclusiva del hepatocito.

-El receptor de asialogoproteína se sitúa en la membrana del hepatocito (171). No obstante, tampoco es específico de la HAI, encontrándose en hepatitis virales (VHA, VHB, VHC), CBP y tóxicas como por alcohol (145).

-Parece que también tiene valor como biomarcador de respuesta al tratamiento, ya que pueden desaparecer durante el tratamiento con corticoides, lo cuál se ha asociado con una resolución histológica y por tanto podría ser empleado para indicar el cese del tratamiento (177). A pesar de la ilusión inicial por este anticuerpo, no es empleado en la práctica clínica diaria, ni existe ninguna prueba validada para su detección (100,145,171,174,175).

ANTI-CCP

-Los anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos se han validado como marcadores específico para el diagnóstico y pronóstico de la artritis reumatoide, detectándose en el 9-11% de los pacientes con HAI (174).

-Los pacientes con estos autoanticuerpos tienen una frecuencia más alta de cirrosis histológica al diagnóstico y tienen un mayor riesgo de morir por insuficiencia hepática (174).

Los títulos de autoanticuerpos se consideran significativos en adultos, para valores $\geq 1:40$ y en niño, para ANA, SMA títulos a paratir de 1:20 y anti-LKM1 desde

1.10 (100) (173). Sin embargo, no son estáticos a lo largo de la evolución de la enfermedad, por lo que sujetos seronegativos al diagnóstico puede expresar dichos autoanticuerpos más adelante y por tanto modificar su diagnóstico y clasificación según los Sistema de Puntuación Revisado y Simplificado. En adultos, el título de los autoanticuerpos no tiene valor pronóstico (174) por lo que no es necesario su monitorización a excepción del anti-LC1, que se ha correlacionado con la actividad de la enfermedad, detectándose un descenso del título > 50% o su desaparición durante la remisión y un repunte durante la recaída. En los niños, el escenario es diferente y los autoanticuerpos son usados de biomarcadores de actividad de la enfermedad, siendo útiles para manejar la respuesta al tratamiento (100). Como se mencionará más adelante, la HAI con anticuerpo convencionales positivos (ANA, SMA, anti-LKM1), no difiere en cuanto a manejo ni pronóstico de la HAI seronegativa ya que ambas entidades muestran características clínicas similares, de modo que los anticuerpo convencionales no son más que una características fenotípica de la HAI, pues su presencia o ausencia no se correlaciona con la gravedad clínica o histológica ni con la respuesta al tratamiento (178). Por otro lado, anticuerpos no convencionales (anti-SLA/LP, anti-LC1, anti-ASGPR, anti-UGT o anti LKM3, anti-CCP), si que podrían relacionarse con la severidad y progresión de la inflamación como se mencionó previamente. Estos autoanticuerpos con valor pronósticos se dirigen principalmente contra enzimas del citoplasma, receptores de membrana de superficie y proteínas de transporte, no obstante no se ha estandarizado su forma de detección (174,179).

c.2 Tipos de HAI.

Se han identificado, tres perfiles serológicos diferentes de autoanticuerpos asociados a la HAI, que sirven para clasificar la enfermedad en varios subtipos. ANA y

SMA definen el subtipo de HAI tipo 1, mientras que anti-LKM1 y LC1 se detectan principalmente en la HAI tipo 2, siendo ambos perfiles de autoanticuerpos mutuamente excluyentes en la mayoría de casos (100). Algo más controvertido es la existencia de la HAI tipo 3, denominación que se le dio inicialmente a los pacientes con detección de anti-SLA/LP, presencia de anti Ro52 y de posible curso más severo (100). No obstante, este anticuerpo también se ha detectado asociado a ANA y por tanto en la HAI tipo 1, por lo que a día de hoy la mayoría de expertos diferencian fundamentalmente dos subtipos de HAI, el tipo 1 y el tipo 2.

Además de las diferencias serológicas respecto a perfil de autoanticuerpos, se ha detectado otras diferencias entre los dos tipos de HAI, en lo referente a edad de presentación, genes de predisposición genética asociados a cada subtipo y respuesta a tratamiento, pero en adultos no se han detectado grandes diferencias en el pronóstico y respuestas al tratamiento entre los pacientes con HAI tipo 1 y tipo 2, por lo que a día de hoy esta clasificación tiene escasa relevancia clínica (145) (Tabla 32).

Tabla 32. Tipos de HAI. Adaptado de Czaja AJ, *Autoimmune hepatitis. PartB: diagnosis*, 2007 (147) y *EASL Clinica Practive Guidelines: Autoimmune hepatitis*, 2015 (100).

Característica	HAI tipo1	HAI tipo2
Frecuencia del subtipo de HAI en la población	80-90% casos	10% casos
Anticuerpos convencionales	ANA, SMA	Anti-LKM1
Anticuerpo no convencionales	pAnca anti-Actina	Anti-LC1 Anti-LKM3
	¹ anti-SLA/LP (HAI tipo3?)	
Edad	Infancia-edad adulta	Infancia (2-14 años)
Sexo	78% mujeres	89% mujeres

Inicio agudo o fulminante	Si	Si
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	15-34% Tiroiditis, enfermedad de Graves, colitis ulcerosa	Tiroiditis, vitíligo, DM tipo 1, CEP (niños)
HLA	DRB1*03, DRB1*04, DRB1*13	DRB1*03, DQB1*02, DRB1*07
Clínica e histología	Variable	Severidad
Respuesta tratamiento	Buena y variable necesidad tratamiento prolongados	Frecuente fallo del tratamiento y necesidad tratamiento prolongados
Recaídas	Variable	Frecuentes

¹ Algunos autores consideran definitiva del subtipo HAI tipo 3, la presencia del anticuerpo Anti-SLA/LP, mientras que otros los incluyen en el subtipo HAI tipo 1.

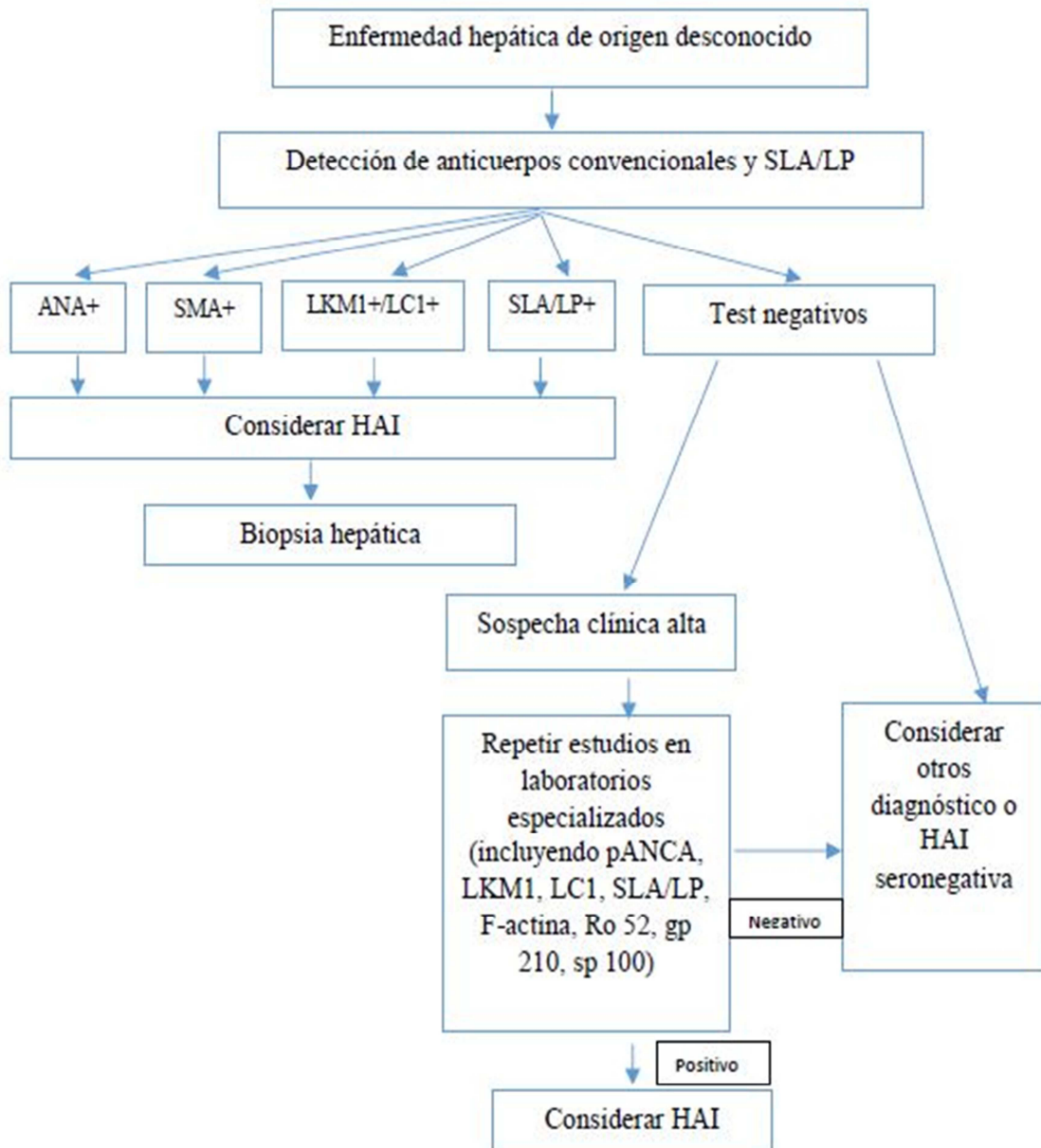
Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-mitosomas hepatorenales tipo 1, anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático/ hígado páncreas, anti-LC1 anticuerpo anti-citosólico hepático tipo 1, pANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, DM diabetes mellitus, CEP colangitis esclerosante primaria.

A pesar de que multitud de estudios insisten en la diferenciación entre HAI tipo 1 y tipo 2, la IAHG, EASL, AASLD no las consideran entidades clínicas separadas, considerando únicamente de utilidad esta diferenciación, desde un punto descriptivo y como clasificación a nivel de estudios de investigación, sin que se modifique el manejo a nivel diagnóstico ni terapéutico (147).

c.3 Manejo diagnóstico basado en autoanticuerpos.

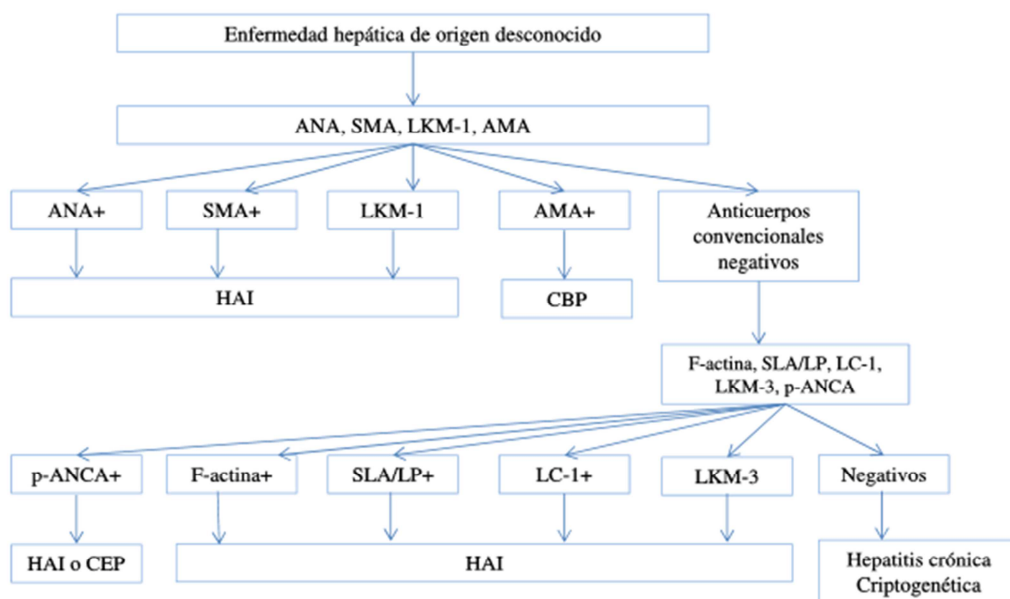
Tanto la EASL como la AASLD, proponen algoritmos diagnósticos basados en marcadores serológicos para facilitar el diagnóstico de HAI, así como el de otras enfermedades hepáticas autoinmunes (Algoritmo 1 y Algoritmo 2).

Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico de las HAI basado en autoanticuerpos. Adaptado por la EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis, 2015 (100).



Abreviaturas: ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo 1, anti-SLA/LP anticuerpo anti-antígeno soluble hepático/hígado pancreas, p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, anti LC1 anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1, Anti-Ro52 Anticuerpo contra el antígeno Ro52, SP100 anticuerpo antiproteína nuclear granular o nuclear dots, GP201 anticuerpo antiproteína de la membrana nuclear, complejo poro nuclear o nucleoporina.

Algoritmo 2. Algoritmo diagnóstico de las HAI basado en autoanticuerpos. Adaptado de AASLD Practice Guidelines, Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, 2010 (144).



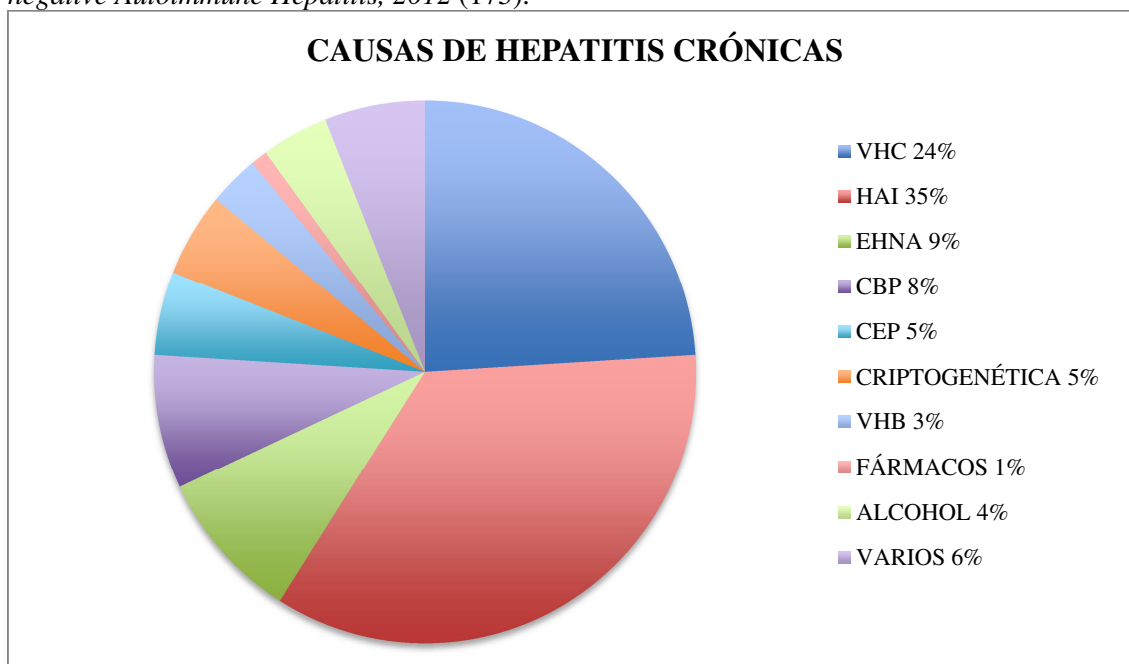
Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, LKM anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo, AMA anticuerpos antimitocondriales, SLA/LP anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, LC1 anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1.

Como se observa en los algoritmos 1 y 2, la EASL inicia el estudio de una hepatopatía solicitando anticuerpos convencionales e incluye además, el SLA/LP y LC1, mientras que la AASLD comienza con anticuerpo convencionales de primera línea y sólo cuando estos son negativos, profundiza en el estudio y búsqueda de otros anticuerpo para intentar llegar al diagnóstico.

c.4. HAI seronegativa.

La hepatitis crónica criptogénica es una entidad en la que se no logra aclarar su etiología a través de los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios histológicos convencionales, pero al igual que el resto de hepatopatías por causas identificables, puede progresar a cirrosis, hecho que ocurre en un 5-30% de los pacientes con cirrosis, pueden desarrollar CHC y acabar precisando un TOH(Figura 1) (175,180).

Figura 1. Causas de hepatitis crónicas criptogénicas. Adaptado de Czaja AJ, *Autoantibody-negative Autoimmune Hepatitis*, 2012 (175).



Si se indaga más a fondo sobre la etiología de pacientes con hepatitis criptogénica, esta se atribuye en un 21-63% a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y en un 10-54% a la HAI seronegativa, siendo el resto de causas ínfimamente inferior (180). En la Tabla 29, escasos estudios sobre HAI a nivel mundial, recogen datos sobre la HAI seronegativa, oscilando en los que la contemplan, entre 1-8,3%, lo cual no quiere decir que no exista, sino que por la metodología de los estudios, en muchos casos no se incluyen pacientes con anticuerpos negativos en los mismos. La ausencia de anticuerpos convencionales de la HAI es uno de los factores que con más frecuencia induce a que una verdadera HAI queda oculta bajo el apelativo de criptogénica, con las consecuencias pronósticas que ello conlleva, no obstante la ausencia de anticuerpos convencionales no excluye dicha entidad. Se estima que la frecuencia de HAI con anticuerpos negativos, oscila entre 1-34% (178,181-184) en casos de presentación crónica de la enfermedad y en < 7 % en casos de debut agudo o fulminante (175,184). No obstante Hiramatsu A et al. (185), encontró en su estudio sobre pacientes japoneses

con fallo hepático agudo, que el 44% de casos fueron diagnosticados de hepatitis criptogénica y que el 24% se trató con éxito sin necesidad de TOH, por lo que podría tratarse realmente de HAI seronegativas, elevándose así la frecuencia hasta el 24% en casos de debut agudo o fulminante. Los anticuerpos ANA, SMA, anti-LKM1 (anticuerpos convencionales) constituyen la primera línea de anticuerpo que hay que investigar en casos de sospecha de una HAI y que deben estar disponibles a nivel universal en todos los centros. El anticuerpo AMA, debería ser también solicitado en primera línea junto con los anteriores, ya que aunque sea más específico de CBP puede encontrarse también en pacientes con HAI, siendo por tanto uno de los requisitos para denominar a una HAI como “seronegativa”, la ausencia de los cuatro autoanticuerpos anteriores (175). Aunque no existe consenso en lo referente a esta entidad, de hecho, muchos casos siguen ocultos bajo la denominación de “hepatitis crónicas criptogénicas”, sus criterios ideales para su diagnósticos se reflejan en la tabla 33.

Tabla 33. Criterios diagnóstico de la HAI seronegativa. *Adaptado de Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis, 2011 (175).*

Criterios diagnósticos de HAI seronegativa

Adultos > 18 años

Ausencia de exposición a tóxicos o consumo de alcohol < 25g/día

Descartar patologías hepáticas de origen viral, metabólico o hereditarias

ANA, SMA, anti-LKM1 y AMA negativos en la presentación de la enfermedad

Hepatitis de interfase en la biopsia hepática

Abreviaturas: ANA anticuerpo antinuclear, SMA anticuerpo anti músculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepatocelulares tipo I, AMA anticuerpos antimitocondriales.

c.5 Fenotipo de la HAI seronegativa.

Muchos estudios abalan que la HAI seronegativa presenta similares características respecto a edad, sexo, hallazgos bioquímicos, serológicos e histológicos que la HAI clásica (Tabla 34).

Tabla 34. Principales características de la HAI clásica y seronegativa. *Adaptada de Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis, 2011 (175).*

Hallazgos en la presentación	HAI seronegativa	HAI clásica
Edad	28-55 años	18-83 años
Sexo femenino	50-80 %	76-80%
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	11-25 %	26-45%
Elevación de γ-globulina (%)	61-75%	92-97%
Elevación de Ig G (%)	61%	91%
DRB1*03	71-86%	51-67%
DRB1*04	0-62%	39-59%
Hepatitis de interfase (%)	75-83%	65-85%
Infiltrado de células plasmáticas (%)	17-50%	66%
Fibrosis avanzada o cirrosis	19-83%	9-40%

Estas similitudes inducen a pensar en que la ausencia de autoanticuerpos en pacientes con HAI, se deba a diferencias individuales que modifican la expresión de los mismos, más que a mecanismo centrales de la enfermedad, lo que conduciría a diferencias significativas a otros niveles, es por ello que la HAI seronegativa debe considerarse una variante de la HAI clásica y por tanto debe seguir el mismo algoritmo diagnóstico (175).

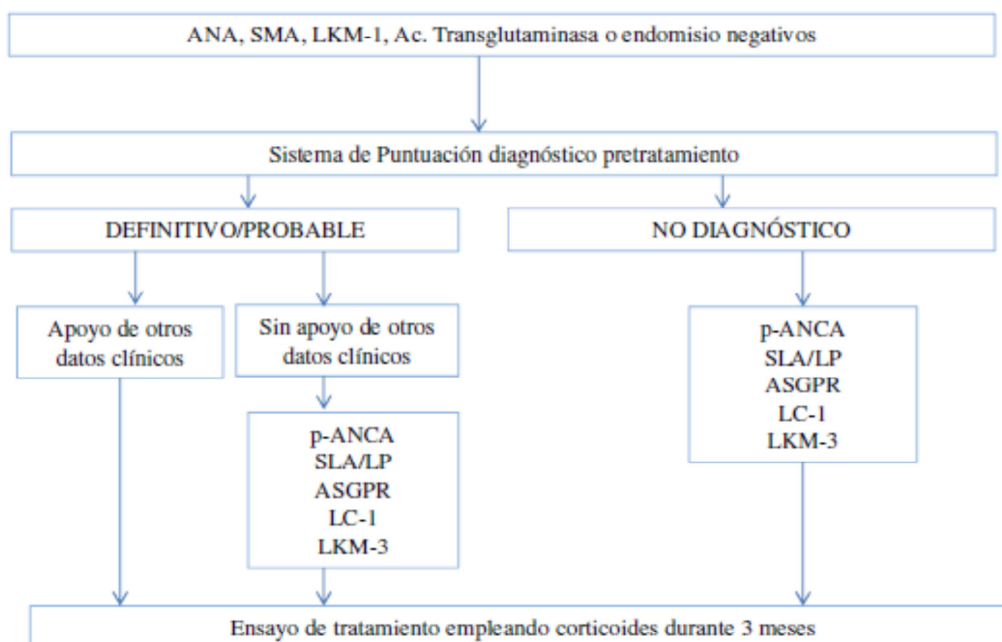
c.6 Diagnóstico de la HAI seronegativa.

La HAI seronegativa debe cumplir los mismos criterios diagnósticos que la HAI clásica a excepción de la presencia de anticuerpos, hecho que debe suplirse con la presencia de otras características propias de la HAI, como la asociación con otras enfermedades autoinmunes, HLA típicos, histología compatible, así como excluirse otras patologías de igual modo que se procede con la HAI clásica. Ante la negatividad de los autoanticuerpos convencionales o de primera línea, se puede determinar otros autoanticuerpos no convencionales (p-ANCA, anti-SLA, ASGPR, anti-LC1, anti-

LKM3), hecho que puede afianzar el diagnóstico de la HAI seronegativa (175).

La realización de una biopsia hepáticas es esencial en esta situación, de modo que la detección de necrosis centrolobulillar en la zona 3 e infiltrado de células plasmáticas apoya el diagnóstico en formas de presentación aguda con anticuerpos convencionales negativos (186–188), mientras que la presencia de hepatitis de interfase y ausencia de otros hallazgos como esteatosis, granulomas, lesión o pérdida del conducto biliar y depósitos de hierro, ayudan al diagnóstico en pacientes con presentación crónica (189). Dicho esto, se entiende que sea correcto emplear el Sistema de Puntuación para el diagnóstico de la HAI, en casos de HAI seronegativa, de modo que si la puntuación resultante es compatible con una HAI, el paciente debe recibir tratamiento (Algoritmo 3) (182).

Algoritmo 3. Manejo diagnóstico en casos de anticuerpo convencionales negativos.
Adaptado de Czaja AJ. Autoantiboy-negative autoimmune hepatitis, 2012 (175).



Abreviaturas: ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, LKM anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo, AMA anticuerpos antimitocondriales, SLA/LP anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, LC1 anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1, ASGPR anticuerpo contra el receptor de la asialoglicoproteína.

No hay que olvidar que la presencia de autoanticuerpos convencionales de la HAI no se correlaciona con la gravedad clínica o histológica, así como tampoco con la respuesta al tratamiento de modo que el manejo diagnóstico y terapéutico debe ser similar a la de una HAI con autoanticuerpo convencionales positivos, con independencia de los marcadores serológicos (178).

c.7 Tratamiento de la HAI seronegativa.

El tratamiento de la HAI seronegativa no ha sido estandarizado, no obstante todos los estudios al respecto abalan el empleo de las mismas pautas que en la HAI clásica, puesto que solo separa ambas entidades una mera diferencia serológica sin implicaciones pronósticas (175).

En los pacientes donde el diagnóstico es incierto, se puede emplear la estrategia de iniciar tratamiento durante 3 meses con corticoides a dosis iniciales de 60 mg ó en casos de enfermedad leve, se puede iniciar dosis de 30 mg, asociando en un segundo tiempo, azatioprina si se va a continuar el tratamiento (Algoritmo 3). Los pacientes con HAI clásica suelen mejorar en el plazo de 3 meses los parámetros bioquímicos, situación que justificaría en casos de HAI seronegativa, la continuidad del tratamiento hasta la normalización completa a nivel histológico y bioquímico. El empleo de budesonida en asociación con azatioprina no ha sido evaluado en la HAI seronegativa pero parece razonable su uso en casos de pacientes con obesidad, HTA, DM u osteoporosis para evitar los efectos secundarios de los corticoides (175,190). La respuesta al tratamiento en casos de HAI seronegativas tiene un significado añadido, puesto que respalda el diagnóstico, detectándose mejorías con tratamiento en el 67-87% de los pacientes que recibieron tratamiento y tan solo en un 9% se produjo fracaso del mismo (175).

No se ha contrastado los resultado del TOH en pacientes con HAI seronegativo y seropositiva, pero puesto que se trata de la misma enfermedad no parece arriesgado presuponer similares resultados en ambos grupos. Las supervivencias a 1 y 5 años tras el TOH por cirrosis criptogénica oscilan entre 72-85% y 58-73% respectivamente y se especula que los resultados en pacientes con HAI seronegativa puedan ser comparables (191–193).

1.6.3 Pruebas de imagen.

La elevación de transaminasas en un paciente asintomático, es una de las causas más frecuentes que conduce a un estudio ecográfico centrado en el hígado. La prueba de imagen con la que se debe comenzar el estudio de una hepatopatía, es la ecografía. Con la ecografía abdominal se pueden obtener información del tamaño de hígado y bazo, signos que sugieran HTP, ascitis, despistaje de lesiones focales y otros hallazgos que permiten discriminar pacientes con alteración de la bioquímica hepática con un hígado sano, de pacientes con signos de daño hepático crónico tras un estudio ecográfico inicial. Es por ello que queda justificada el uso de la ecografía abdominal, como método de primera elección en la evaluación de pacientes con sospecha de hepatopatía, seguimiento de pacientes con HTP y despistaje en ellos de CHC (194).

El empleo de otras técnicas de imagen, como la Tomografía Computerizada (TC) helicoidal o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), puede ser de utilidad a la hora de evaluar y confirmar la presencia de lesiones focales detectadas en la ecografía convencional o ante la sospecha de complicaciones. No obstante no hay que olvidar que son poco útiles para el diagnóstico etiológico ante una sospecha de HAI, residiendo su valorar a nivel pronóstico, al poder detectar pacientes en fase de cirrosis, con signos de HTP y con CHC, hallazgos determinantes en la evolución del paciente y que van a modificar el manejo clínico (194,195).

1.6.4 Hallazgos histológicos.

El estudio histológico del hígado es un requisito indispensable en pacientes con sospecha de HAI, incluyendo aquellas formas de presentación aguda o fulminante, como señala la EASL (100), siendo más laxa en este aspecto la AASLD (144), sociedad que aunque establece la recomendación de realizar biopsia hepática ante la sospecha de HAI, señala que en casos de presentación aguda, la falta de biopsia hepática no debería retrasar el inicio del tratamiento. La relevancia de la biopsia hepática, se constata en que los hallazgos histológicos típicos de la HAI, están contemplados en los dos Sistemas de Puntuación Revisado y Simplificado para el diagnóstico de la HAI, sin olvidar que como sucedía con otras facetas de la enfermedad, no presenta características histológicas patognomónicas, por lo que los hallazgos histológicos tampoco van a ofrecer un diagnóstico definitivo, pero sí un apoyo más, al conjunto de datos clínico, bioquímicos, serológicos y de imagen que van a permitir confirmar o excluir esta patología. Björnsson E. et al.(196) mostró en su estudio, que la mayor parte de los casos con histología compatible con HAI, tuvieron otros rasgos distintivos de la enfermedad, como presencia de autoanticuerpo o elevación de Ig G y aunque se obtengan datos inespecíficos o no típicos de HAI en la biopsia hepática, estos tuvieron poco impacto en el manejo final del pacientes, concluyendo que pudiera no ser necesario la biopsia hepática en todos los casos de sospecha de HAI, especialmente en los que presentan otras características típicas de la HAI que apoyen el diagnóstico (196). Aunque no sea descabellado iniciar tratamiento para la HAI sin biopsia hepática, basándose en la solidez de otras características de la HAI, multitud de expertos y principales grupos de trabajo como IAIHG y EASL, abogan porque la biopsia hepática sea realizada siempre que sea posible, ya que no se debe limitar su valor al apoyo diagnóstico de la enfermedad, sino que debe ser una herramienta para facilitar las

decisiones terapéuticas y con fines pronósticos, ya que otros rasgos bioquímicos o serológicos no van a aportar luz en este ámbito (118).

a. Características histológicas de la HAI.

La hepatitis de Interfase es la marca histológica mas características de esta entidad, no obstante solo está presente en el 66% de los casos de HAI (147). La zona de interfase es aquella que comprende el borde entre el tejido fibroso del espacio porta y las trabéculas hepatocitarias de la zona acinar, es por ello que la hepatitis de interfase hace referencia al infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, con ocasionales eosinófilos, que irrumpen en la zona de interfase y que se pueden extender hacia el lobulillo, constituyendo posteriormente una hepatitis lobulillar. Dicho infiltrado de células plasmáticas en la zona portal también se encuentra en algunos casos de hepatitis virales por VHA, VHB (40%), y VHC (21%) (147) y en el 33% de casos de HAI son escasas o están ausentes, por lo no supone un patognomónico (118,147,169).

Respecto a la actividad necroinflamatoria a nivel lobulillar, se pueden identificar varios grados. Desde inflamación leve con formación de cuerpo acidófilos, hasta necrosis confluyente formando puentes (necrosis en puentes) que se pueden extender entre dos espacios porta o entre un espacio porta y la vena centrolobulillar (VCL), existiendo en las formas de presentación aguda o fulminante necrosis extensa con distribución panacinar (147). La necrosis centrolobulillar o perivenular de la zona 3 del acino hepático es otro hallazgo que se ha incluido recientemente en el espectro lesiones encontradas en pacientes con HAI. Es similar a la lesión evidenciada en hepatitis tóxicas y podría ser un tipo de afectación inicial con transición posterior a un patrón clásico de hepatitis de interfase, por lo que este hallazgo no debe causar confusión, retrasar el diagnóstico ni el inicio del tratamiento (197). Por lo general, en la HAI el conducto

biliar está preservado, pero en ocasiones existen lesión a dicho nivel como daño colateral asociado a una respuesta inflamatoria exuberante, con igual respuesta a al tratamiento con corticoides que una HAI sin estos rasgos de afectación biliar, al mismo tiempo que se detecta ausencia de marcadores serológicos de CBP. En otras ocasiones la afectación biliar puede indicar un Síndrome de Solapamiento o un estado de transición a un síndrome puramente colestásico. En definitiva, ante la falta de un síndrome clínico colestásico, la afectación biliar a nivel histológico no obliga a un diagnóstico o tratamiento diferente (147). Otro hallazgo histológico encontrado con relativa frecuencia en pacientes con HAI es la formación de rosetas, consistente en una disposición de hepatocitos hinchados y agrupados a nivel periportal adoptando esa disposición, quedando separados del restos de hepatocitos dañados. La llamada “emperipolesis”, que hace referencia a la entrada de linfocitos y células plasmáticas intactas dentro de células epiteliales, como los hepatocitos es otro hallazgo que se ha asociado a la HAI, no obstante hay discrepancias respecto a su verdadero valor en la HAI como señala Balitzer D. et al. (198), que hace alusión a que la emperipolesis y la formación de rosetas eran características difíciles de interpretar y carecían de sensibilidad para el diagnóstico de HAI. Por otro lado, De Boer YS et al. (199), dota a estos dos rasgos histológicos de un valor superior a la clásica hepatitis de interfase e infiltrado de células plasmáticas en el diagnóstico de la HAI. La transformación de los hepatocitos en células gigantes es también común en la HAI, de hecho este hallazgo le ha valido la denominación de “hepatitis de células gigantes”. Se identifican en algunos pacientes con hepatitis crónica y características autoinmunes, experimentando mejoraría con tratamiento corticoideo, no obstante a día de hoy no son un criterio histológico con suficiente fuerza para incluirlo entre las características típicas de la HAI, encontrándose

también en hepatitis por virus, tóxicos y otras enfermedades autoinmune como el LE (Tabla 35) (147).

Dejando a un lado los rasgos histológicos que contribuyen al diagnóstico, existen otras características a nivel de la biopsia hepática de los pacientes con HAI que informan del pronóstico. La fibrosis está presente en casi todos los paciente con HAI, siendo extensa en casos no tratados. Inicialmente la fibrosis se restringe a nivel periportal, donde comienza la actividad inflamatoria, con la formación de bandas delgadas de colágeno, que van a ir envolviendo y atrapando a grupos de hepatocitos, formándose con el tiempo verdaderos septos fibrosis, puentes y nódulos. El tratamiento inmunosupresor en esta entidad, tiene el objetivo de frenar la actividad inflamatoria, hecho que se asocia con una reducción de la fibrosis, incluso se han visto casos de regresión desde estadios de cirrosis. Por el contrario, el empeoramiento de actividad inflamatoria a pesar del tratamiento, está asociado con la progresión de la fibrosis (200). La progresión a cirrosis ocurre en el 40-80% de casos, estadio en el que suele ceder la actividad inflamatoria, por lo que puede resultar difícil de distinguir de la cirrosis por otras causas, al no encontrar ningún dato distintivo anatomopatológico de la HAI. Por otro lado, existen pacientes en que la cirrosis coexiste con actividad inflamatoria persistente, pudiendo estos casos beneficiarse de la inmunosupresión (200). No hay que olvidar que los hallazgos histológicos pueden variar según la forma de presentación de la HAI. Es por ello que el grupo de trabajo americano sobre Fallo Hepático Agudo (200), sugiere unos criterios que faciliten el diagnóstico de la HAI con esta forma de presentación, distinguiéndose a nivel histológico dos patrones de afectación masiva necrótica. Uno, consistente en una severa afectación centrolobulillar, con necrosis panlobular y otro patrón, donde la necrosis también es masiva pero escasa afectación centrolobulillar. Otros hallazgos observados en la HAI con debut fulminante, son la

presencia de folículos linfoides a nivel portal, infiltrado de células plasmáticas y perivenulitis central (118). No obstante, pacientes con aparente debut agudo de la enfermedad, se puede identificar a nivel histológico, hallazgos compatibles con una hepatitis crónica subyacente, con incluso puentes de fibrosis o cirrosis (200). Es importante no correlacionar la severidad a nivel bioquímico con la histológica, ya que es frecuente la discrepancia entre ambas, de ahí la importancia de la biopsia hepática en esta entidad, puesto que permite determinar la situación hepática al diagnóstico de la enfermedad y así poder predecir el posterior pronóstico (118).

Tabla 35. Características histológicas de los pacientes con HAI.

Hallazgos característicos de la HAI
-Hepatitis de interfase
-Infiltrado de células linfoplasmocitarias
-Formación de rosetas
-Emperipolesis
Otros hallazgos: Células gigantes, necrosis en puentes y multiacinar, fibrosis, cirrosis

Las principales características histológicas de los principales estudios seleccionados a nivel mundial se detallan en la Tabla 36.

Tabla 36. Características histológicas de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	n	Biopsias realizadas	Hep. interfase	Cel. Plasmáticas	Rosetas	Otros	
						Fibrosis	Cirrosis
Van Gerven et al. (110)	1313	79%	87%	75%	16%	56%	12%
Toda G et al. (62)	496	82%	-	50%	-	-	12,3%
Díaz-Ramírez GS et al. ¹ (119)	278	81,7%	Hallazgos típicos 69,6% Hallazgos compatibles 30% No compatible 0,4%				
Takahashi A et al. (120)	1682	86,62%	95,8%	90%	41,5%		6,7%
Wong RJ et al. ² (121)	183	100%	Histología compatible con HAI 100%			-	33,9%
Delgado JS et al. ³ (113)	100	94%	Hallazgos típicos 83%(78) Hallazgos no compatibles o atípicos: 4,3%			73,4%	22,34%

Kim BH et al. (2017) (143)	4085	54,2%	-	-	-	-	-
Kim BH et al. (2103) (122)	343	75,2%	86,4%	58%	15,4%	19,6%	5,4%
Lee JH et al. (123)	172	74%	-	-	-	-	-
Kil JS et al. (124)	86	70,9%	-	-	-	-	12,8%
Miyake Y et al. ³ (125)	84	100%	Hepatitis aguda 6%- Hepatitis crónica 94%		-	85%	8%
Haider AS et al. (117)	42	100%	93%	93%	-	-	24%
Muratori P et al. (126)	163	78%	-	-	-	-	23%
Hurlburt KJ et al. (112)	49	90,6%	-	-	-	-	58% ⁵
Minuk GY et al. (127)	150	43%	-	-	-	-	37% ⁵
Lim KN et al. (128)	AA	100%	-	-	-	-	85%
	RB	100%	-	-	-	-	38%
Yoshizawa K et al. (115)	48	69%	-	-	-	-	8,3%
Roye-Green et al. ⁴ (130)	50	66%	Hepatitis crónica activa 15% Hepatitis crónica activa con rosetas 6% Histología inespecífica 10%		-	-	24%
Boberg KM et al. (106)	25	100%	-	-	-	-	28%
Zolfino T et al. (131)	12	-	-	-	-	-	41,6%
Joshita S et al. (132)	86	100%	-	85%	52%	66%	-
Gordon V et al. (133)	1267	92%	88%	75%	19%	65% ⁶	24% ⁷
Fujiwara K et al. (134)	30	97%	-	-	-	-	-
Koay LB et al. (65)	48	64,5%	87%	74%	26%	-	26%

¹El estudio de Díaz-Ramírez GS et al. clasifica histológicamente los hallazgos de la biopsia hepática en típicos de HAI, compatibles con HAI y no compatibles.

²El estudio de Wong RJ et al. clasifica histológicamente los hallazgos de la biopsia hepática en compatibles con HAI.

³El estudio de Delgado JS et al. clasifica histológicamente los hallazgos de la biopsia hepática en típico o atípicos de HAI.

⁴El estudio de Roye-Green et al. clasifica histológicamente los hallazgos histológicos de la biopsia hepática en hepatitis crónica activa, presencia de rosetas e histología inespecífica.

⁵Se aplica el Índice Knodell: estadio de fibrosis 3-4.

⁶Se aplica Índice histológico Ishak F1-F4.

⁷Se aplica Índice histológico Ishak F6 y F5 (cirrosis probable o definitiva).

Abreviaturas: AA afroamericanos, RB raza blanca.

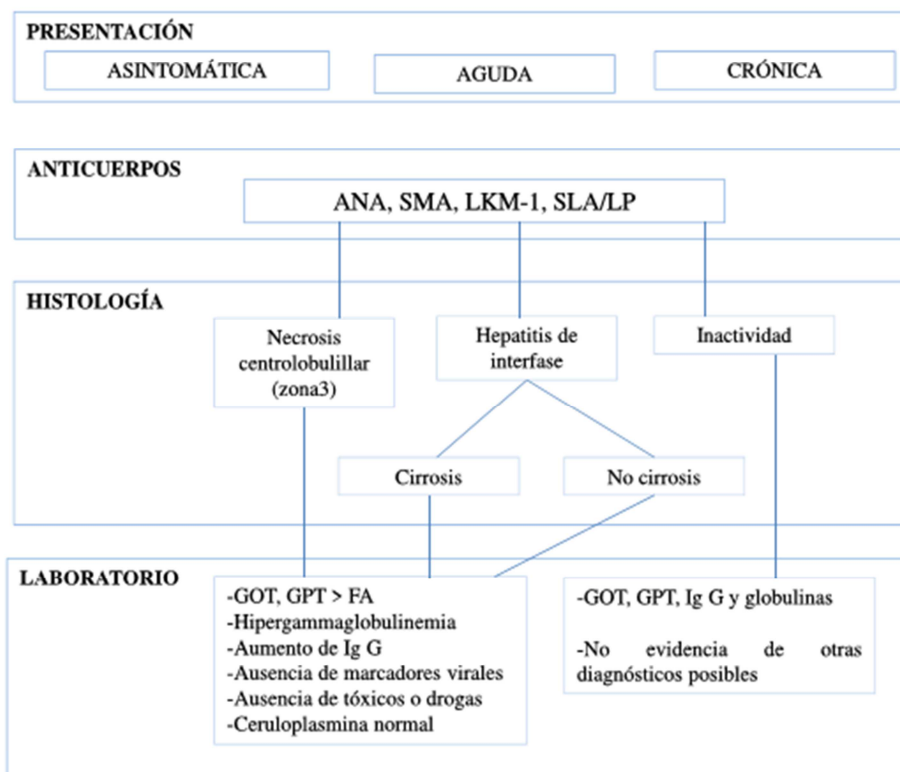
La biopsia hepática es una técnica realizada en la mayoría de los pacientes de los estudios seleccionados, con cifras que alcanzan el 100% de los pacientes incluidos en estudios como el de Wong RJ et al. (121), Boberg KM et al. (106) o Joshita S et al. (132)

Como se describirá más adelante, los hallazgos histológicos típicos de HAI más observados fueron la hepatitis de interfase (observada en estudios como el de Takahashi A et al. (120) en hasta el 95,8% de las biopsias realizadas) y el infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (observada en estudios como el de Haider AS et al. (117) en hasta el 93%). La detección de rosetas, es variable, oscilando entre 15,4%-52%), siendo el hallazgo de emperipolesis anecdótico. Además de estos hallazgos, muchos trabajos también estudian empleando Sistemas de Puntuación histológicos el grado de fibrosis y cirrosis oscilando la presencia de cirrosis a nivel histológico en los estudios seleccionados entre 5,4-85%, destacando el estudio de Lim KN et al. (128), donde el porcentaje de cirrosis a nivel histológico en el subgrupo de población afroamericana alcanzó el 85%.

1.6.5 Proceso diagnóstico global de la HAI.

El proceso diagnóstico de un paciente con sospecha de HAI, tras considerar los hallazgos clínico, de laboratorio, de imagen y estudio histológico se resume en el Algoritmo 4.

Algoritmo 4. Algoritmo diagnóstico para la HAI. Adaptado de Czaja AJ, *Hepatitis autoinmune: Part B*, 2007 (147).



Abreviaturas: ANA anticuerpoantinuclear, SMA anticuerpo antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomias hígado riñón tipo 1, SLA/LP anticuerpo anti-antígeno soluble hepático/hígado-pancreas, GOT glutámico oxalacética transaminasa, GPT glutámico pirúvica transaminasa, FA fosfatasa alcalina.

1.7 Sistemas de puntuación para el diagnóstico de la HAI.

La ausencia de datos patognomónicos y la variabilidad clínica de esta entidad, supone un problema diagnóstico, ya que un retraso del mismo, tiene implicaciones pronósticas importantes. Es por ello, que surge la necesidad de mejorar este proceso diagnóstico, en un intento de facilitar la labor de los profesionales y mejora el pronósticos de los pacientes, permitiendo unificar y establecer comparaciones entre estudios.

En 1993 (18) se establecieron los primeros criterios diagnósticos por un panel de expertos en la reunión bienal celebrada en Brighton. Criterios, que posteriormente fueron revisados por el IAIHG en 1999 (20) y que conforma el “Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de la HAI”. Este sistema se desarrolló inicialmente, más

que para ayudar al diagnóstico de pacientes de forma individualizada, para homogenizar la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos y para poder comparar poblaciones de pacientes. Pero a pesar de ser una herramienta de investigación, ha sido validada por varios estudios como una herramienta diagnóstica, incluso en casos de pacientes con rasgos no típicos de HAI (201). Posteriormente, el mismo grupo de trabajo, desarrolla un “Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de la HAI”, más práctico, al limitar el número de ítems y así poder aumentar su aplicabilidad en la práctica clínica diaria, al mismo tiempo que se pretendía aumentar la especificidad, para evitar en mayor medida los falsos positivos, especialmente en pacientes con otras enfermedades hepáticas autoinmunes como la CBP o CEP (202) (21). No obstante, a pesar de dichos sistemas de puntuación, existen casos en los que llegar al diagnóstico certero continúa siendo un desafío.

1.7.1 Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de la HAI.

El Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de la HAI propuesto en 1999 (20), está compuesto por 13 ítems y 29 alternativas, a las que se le asignan una puntuación, basados en características epidemiológicas (sexo), clínicas, de laboratorio e histológicas, obteniendo una puntuación final antes y después del tratamiento inicial con corticoides, de modo que la respuesta al mismo puede aumentar o disminuir la fuerza del diagnóstico. Las características típicas de la HAI tienen un efecto sumatorio en este sistema de puntuación, mientras que las que son definitorias o más específicas de otras hepatopatías puntúan en negativo o con valor neutro. De este modo se obtiene un resultado final, tras el cual se puede catalogar a un paciente con sospecha de HAI como “probable” o “definitiva”, según un valor de corte (Tabla 37).

Tabla 37. Sistema de Puntuación Revisado para el diagnóstico de HAI del Grupo IAIHG (148).

Variable	Resultado	Puntuación
Sexo	Mujer	2
FA:GOT o FA:GPT	<3	-2
	< 1,5	2
	1.5-3.0	0
	>3	-2
y-Globulinas o Ig G	> 2.0	3
	1,5-2.0	2
	1.0-1.5	1
	< 1.0	0
ANA, SMA, anti-LKM1	>1.80	3
	1.80	2
	1.40	1
	< 1.40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales	Positivo	-3
	Negativo	3
Consumo de tóxicos, fármacos	Si	-4
	No	1
Consumo de alcohol	< 25 g/dl	2
	>60 g/dl	-2
HLA	DR3, DR4	1
Enf. autoinmune asociadas	Tiroiditis, colitis...	2
Otros marcadores	Anti-SLA, LC1, pANca	2
Características histológicas	Hepatitis de interfase	3
	Infiltrado linfoplasmocitario	1
	Presencia de rosetas	1
	Cambios biliares	-3
	Otras características	-3
	Ninguno de los anteriores	-5
Respuesta al tratamiento	Completa	2
	Recaída tras retirada del tratamiento	3

Puntuación antes del tratamiento	HAI definitiva	>15
	HAI probable	10-15
Puntuación tras el tratamiento	HAI definitiva	>17
	HAI probable	12-17

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, FA fosfatasa alcalina, GOT glutámico oxalacética transaminasa, GPT glutámico pirúvica transaminasa, IgG inmunoglobulina G, ANA anticuerpo antinuclear, SMA anticuerpo antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepático y renales tipo 1, AMA anticuerpo antimitocondrial, Anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, anti-LC1 anticuerpo anti-citosol hepático tipo 1, pANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

La sensibilidad del Sistema de Puntuación Revisado para la HAI oscila entre 97-100% con una especificidad del 66-92% (201) (148), no obstante la complejidad y la poca aplicabilidad en la práctica clínica diaria provocó la aparición del Sistema de Puntuación Simplificado que se comenta a continuación.

1.7.2 Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de la HAI.

En 2008, se publica un Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de la HAI, compuesto por tan solo 4 ítems y 12 posibles alternativas, cada una de ellas con una puntuación asignada, de tal forma que facilitara su uso en la práctica clínica diaria (21). Del mismo modo que el Sistema de Puntuación Revisado, los ítems característicos de la HAI puntúan en positivo y los típicos de otras hepatopatías lo hacen en negativo o con valor neutro (Tabla 38).

Tabla 38. Sistema de Puntuación Simplificado para el diagnóstico de HAI por IAIHG (148).

	Variable	Resultado	Puntuación
Anticuerpos	ANA, SMA	1:40	1
	ANA, SMA	≥1:80	2
	Anti-LKM1 (alternativa a ANA, SMA)	≥1:40	2
	SLA (alternativa a ANA, SMA, anti-LKM1)	Positivo	2
IgG	Niveles de Ig G	> LN	1
		> 1.1 LN	2

Características histológicas	Hepatitis de interfase	Compatible con HAI	1
		Típica de HAI	2
Ausencia marcadores virales	IgM VHA, AgHBs, ADN VHB, ARN VHC	Negativos	2
HAI definitiva			>7
HAI probable			>6

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, IgG inmunoglobulina G, LN límite normal, ANA anticuerpo antinuclear, SMA anticuerpo antimúsculo liso, anti-LKMI anticuerpo anti-mitosomas hepático y renales tipo 1, AMA anticuerpo antimitocondrial, Anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, IgM inmunoglobulina M, VHA virus hepatitis A, Ag HBs antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, ADN VHB ácido dextrirribonucleico del virus hepatitis B, ARN VHC ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C.

El Sistema de Puntuación Simplificado surge como una necesidad para mejorar la maniobrabilidad de uso en la práctica clínica diaria. Además, a diferencia del Sistema de Puntuación Revisado, el Sistema de Puntuación Simplificado ha sido validado en múltiples estudios de diferentes países como Alemania, Japón, España, Grecia, Noruega, Brasil, Reino Unido y EEUU, así como en estudios que incluían pacientes con hepatopatías de otra índole como enfermedad colestásica, viral, tóxica o secundaria a trastornos genéticos, lo que permitió su extensión a nivel mundial con altas cifras de sensibilidad (88% para HAI probable y 81% para HAI definitiva) y aumento considerable de las cifras de la especificidad (97% para HAI probable y 99% para HAI definitiva) respecto al Sistema de Puntuación Revisado (201) (202) (21).

1.7.3 Diferencias entre los Sistemas de Puntuación.

Las principales diferencias entre ambos Sistemas de Puntuación para el diagnóstico de la HAI se muestran en la Tabla 39.

Tabla 39. Diferencias entre los Sistemas de Puntuación Revisado y Simplificado para el diagnóstico de HAI (148).

	Score Revisado	Score Simplificado
Año publicación	1999	2008
Nº criterios diagnósticos	13	4
Posibles calificaciones	29	12
Evaluación anticuerpos convencionales	SI	SI
Evaluación de anticuerpos no convencionales	SI	Solo anti-SLA
Evaluación marcadores virales	SI	SI
Evaluación de Ig G	SI	SI
Evaluación de consumo de tóxicos, alcohol	SI	NO
Evaluación de la asociación con otras enfermedades autoinmunes	SI	NO
Evaluación HLA	SI	NO
Evaluación histológica	SI	SI
Evaluación de la respuesta al tratamiento	SI	NO
Evaluación antes y después el tratamiento	SI	NO
Punto de corte que marca el diagnóstico "Definitivo HAI"	Previo al tratamiento	>15
	Tras tratamiento	>17
		≥7
Punto de corte que marca el diagnóstico "Probable HAI"	Previo al tratamiento	10-15
	Tras tratamiento	12-17
		≥6
Sensibilidad	100%	95%
Especificidad	73%	90%
Precisión diagnóstica	92%	82%

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, Ig G inmunoglobulina G, HLA antígeno leucocitos humanos, Anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático.

La primera diferencia que llama la atención entre ambos sistemas de puntuación, es la complejidad que muestra el Sistema de Puntuación Revisado, por el gran número de criterios diagnósticos y posibles puntuaciones, lo cual resulta incómodo como herramienta a utilizar en la práctica clínica diaria, hecho que mejora con la sencillez del Sistema de Puntuación Simplificado, al reducir drásticamente el número de ítems y puntuaciones posibles. Respecto a la sensibilidad y especificidad, el Sistema de Puntuación Simplificado goza de una mayor especificidad, alcanzando el 90% vs 73% del Sistema de Puntuación Revisado, así como una mayor precisión diagnóstica. No obstante presenta menores cifras de sensibilidad (95% vs 100%) (148)(100)(201)(203). El Sistema de Puntuación Revisado, rescata en mayor porcentaje pacientes con hepatitis criptogénica y los reclasifica como HAI, que el Sistema de Puntuación Simplificado (95% vs 24%) (201)(172), mientras que el Sistema de Puntuación Simplificado permite excluir el diagnóstico de HAI de mejor forma en pacientes con otras hepatopatías y procesos autoinmune asociados (83% vs 64%) (201). Por otro lado, parámetros del Sistema de Puntuación Revisado como, la proporción FA:GOT o GPT, nivel de Ig G, título de autoanticuerpos y características histológicas, manifiestan más severidad que connotaciones sobre la etiología de la hepatopatía sobre la que se está aplicando el Sistema de Puntuación Revisado. Ello podría generar mayor número de pacientes diagnosticados de “HAI probable”, mientras que con el Sistema de Puntuación Simplificado podrían señalar hacia otra entidad etiológica (201). También hay trabajos donde se ha objetivado, que ambos sistemas son igual de útiles, con la misma capacidad para diagnosticar a la HAI, lográndolo en el 95% de casos y obteniéndose la misma distribución porcentual tras la aplicación en el grupo de estudio de ambos sistema de puntuación (80% HAI definitiva, 15% HAI probable, 5% no HAI) (204). De esta forma, se deduce que ambos sistemas de puntuación no son completamente intercambiables,

existiendo circunstancia y peculiaridades, en las que es preferible aplicar uno de ellos, en lugar del otro y por tanto ambos pueden resultar útiles dentro del arsenal diagnóstico de la HAI.

1.7.4 Limitaciones de los Sistemas de Puntuación.

La mayoría de los estudios que evalúan la validez de los Sistemas de Puntuación como herramienta diagnóstico de la HAI son retrospectivos y los protocolos seguidos en muchos casos no han sido uniformes, lo cuál hace que su valor quede en entredicho. Pacientes con características típicas de la enfermedad son mejor evaluados por el Sistema de Puntuación Simplificado, mientras que los pacientes con rasgos atípicos, es preferible el uso del Sistema de Puntuación Revisado, que al emplear más variables, logra rescartar pacientes y evitar así que caigan bajo la denominación de hepatitis criptogénicas (148).

Por otro lado, estos Sistemas de Puntuación, se han mostrado menos fiables en caso de componente colestásico, como en los síndromes de solapamiento y en población pediátrica. La distinción de pacientes con HAI, de pacientes con EHNA empleando los Sistemas de Puntuación no se ha mostrado adecuada, puesto que en la mayoría de casos de pacientes con EHNA se trata de mujeres de mediana edad con factores propios del síndrome metabólico y donde se puede elevar la Ig G o tener autoanticuerpos positivos, siendo imprescindible en estos casos recurrir al examen minucioso de los hallazgos histológicos para diferenciar ambas entidades (204). Otro punto débil de los Sistemas de Puntuación, son las formas leves de HAI, que pueden no ser bien reconocidas por el Sistema de Puntuación Revisado y su aplicación a todos los pacientes con enfermedad hepática crónica puede dar lugar al diagnóstico de excesivos de Síndromes de Solapamiento (201), al igual que los casos de HAI de inicio agudo o fulminante, donde

las características típicas de la HAI puede no estar presentes (hallazgos histológicos puede ser inespecíficos, niveles de Ig G están en rango normal en un 25-39% de casos o los autoanticuerpos son negativos en un 9-17%) la aplicación de los Sistemas de Puntuación puede infradiagnosticar casos de HAI. En estos casos de pacientes con HAI y presentación aguda o fulminante, el Sistema de Puntuación Revisado ha mostrado mejores resultados que el Sistema de Puntuación Simplificado, como muestra Yeoman en su trabajo (202), donde el Sistema de Puntuación Revisado apoyó el diagnóstico de HAI en un 40%, frente al 24 % de los casos si se aplica el Sistema de Puntuación Simplificado. En la misma línea Fujiwara (205) también obtiene mejores resultado con el Sistema de Puntuación Revisado para diagnosticar pacientes con presentación fulminantes (91% vs 40%), aunque se precisan estudios prospectivos para su completa validación.

Las soluciones para mejorar el rendimiento de estos Sistemas de Puntuación, de forma que sean más útiles y evitar así errores diagnósticos o de interpretación, derivados de un uso inadecuado de los mismos, pasa por la realización de estudios prospectivos comparativos entre centros de referencia, así como el uso de protocolos consensuados para la utilización de los Sistemas de Puntuación en dichos estudios. No obstante a pesar de las propuestas para mejorar estas herramientas diagnóstica, nunca deben reemplazar el juicio clínico, que debe primar por encima de una mera puntuación obtenida al aplicar dichos sistemas de puntuación en un momento dado de la evolución de un paciente, que sufre variaciones de muchos de sus parámetros con el tiempo, puesto que puede llevar a errores diagnósticos y consecuentes implicaciones en el pronóstico del paciente (172)(100)(201).

1.7.5 Aplicación de los Sistemas de Puntuación en los estudios.

Desde la aparición de los Sistemas de Puntuación, en la mayor parte de los estudios sobre HAI se contempla su empleo con la finalidad de mejorar con su uso la metodología de los estudios, cumpliendo criterios de HAI probable o definitiva en el 79-100% de los pacientes incluidos si se aplica el Sistema de Puntuación Revisado, y con cifras que oscilan entre 52-100% si se aplica el Sistema de Puntuación Simplificado (Tabla 40).

Tabla 40. Sistemas de Puntuación para el diagnóstico de HAI en los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	n	Score revisado ¹			Score simplificado ²			
		Pacientes en los se calcula el score	Pacientes cumple criterios revisados	Puntuación Definitivo /probable	Pacientes en los que se calcula el score	Pacientes que cumple criterios simplificados	Puntuación	Definitivo/Probable
Van Gerven et al. (110)	1313		596 (97%)	19 ⁶ (8-26)	72%/25%	558 (78%)	6,4 ⁶ (2-8)	52%/23%
Toda G et al. (62)	496	100%			4,2%/48% ⁴ 48%/45,6% ⁵			
Díaz- Ramirez GS et al. (119)	278	-	100%	-	-	100%	220(79,1%)	50%/29,1%
Wong RJ et al. ³ (121)	146	100%		14,5	39,7%/60,3%			
Kim BH et al. (2013) (122)	343	90,67%	-	-	25%/65%	250	-	34%/39%
Lee JH et al. (123)	172	100%	-	-	53%/47%			
Kil JS et al. (124)	86	100	-	-	21%/79%			
Miyake Y et al. (140)	84	100%	100%	-	76%/24% ⁴			
Muratori P et al. (126)	163	100%	100%	-	74%/26% ⁴			
Hurlburt KJ et al. (112)	49	100%	100%	-	85,7%/14,3%			
Yoshizawa K et al. (115)	48	100%	100%	-	56,3%/43,7%			
Roye-Green K et al.(130)	50	100%	100%	.	44%/56% ⁴			

Zolfino T et al. (131)	12	100%	100%	-	91,6%/8,4%	-	-	-	-
Joshita S et al. (132)	86	100%	100%	15	-	100%	100%	5	-
Gordon V et al. (133)	1267	100%	92%	17	47%/45%	-	-	-	-
Fujiwara K et al. (134)	30	100%	79%	13,9±4	41% /38% ⁴	100%	52%	5,4±1,5	31%/21%
Koay LB et al. (65)	48	100%	100%	-	60%/40%	-	-	-	-

¹Sistema de puntuación revisado de la IAHG: Pretratamiento (HAI Definitivo >15 puntos; HAI Probable 10-15 puntos) y Postratamiento (Definitivo >17 puntos; Probable 12-17). Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999 Nov;31(5):929-38.

²Sistema de puntuación simplificado de la IAHG: HAI definitiva ≥ 7; HAI probable ≥ 6.

1.8 Complicaciones de la HAI.

Como en hepatopatías de otro origen, los pacientes con HAI están expuestos a lo largo de la evolución de su enfermedad a complicaciones, destacando las derivadas de la hipertensión portal (HTP) y la posibilidad de desarrollo de tumores como el carcinoma hepatocelular (CHC). Es por ello que múltiples estudios, los cuales han sido comentados con anterioridad y en los que se han analizado otros aspectos de la HAI, también recojan la evolución de los pacientes diagnosticados de HAI con el paso del tiempo (Tabla 41).

Tabla 41. Características evolutivas de los pacientes con HAI de los estudios seleccionados a nivel mundial.

Autor	Encefalopatía	Ascitis	Varices	CHC	TOH	Exitus
Van Gerven et al. (110)	-	9%	-	1%	3%	-
Takahashi A et al. (120)	-	-	-	1,8%	-	-
Wong RJ et al. (121)	-	-	-	4,9%	19,8%	9,3%
Delgado JS et al. (113)	-	-	-	-	-	7%
Kim BH et al (2017). (143)	-	-	-	0,8%	1,1%	-
Kim BH et al (2013). (122)	-	4,3%	-	-	-	-
Miyake Y et al (2005) (125)	-	13%	-	-	-	-
Haider AS et al. (117)	-	-	-	-	-	2,5%
Minuk GY et al4. (127)	5%	15%	7%	-	-	-
Lim KN et al.1,2 (128)	AA 17%		5% ³	-	-	-
	RB 4%		4% ³			
Yoshizawa K et al. (115)	-	-	-	4,1%	-	18,8%
Roye-Green K et al. (130)	-	-	-	0%	0%	6%
Joshita S et al. (132)	-	-	-	-	-	2%
Gordon V et al. (133)	1,7%	4,5%	6%	0%	-	-
				0,7% ³		

¹En el estudio de Lim KN et al., se comparan pacientes (AA) Afroamericanos y (RB) de raza blanca con HAI.

²En el estudio de Lim KN et al., los pacientes con encefalopatía y ascitis se miden conjuntamente.

³El dato hace referencia al sangrado por varices.

⁴Los valores hacen referencia al subgrupo de paciente No primeros nativos (Non FN).

Abreviaturas: AA afroamericanos, RB raza blanca, HAI hepatitis autoinmune, CHC carcinoma hepatocelular, TOH trasplante hepático ortotópico.

1.8.1 Complicaciones secundarias a la HTP.

Las complicaciones derivadas de la HTP son las mismas que las observadas en hepatopatías avanzadas de otra etiología diferentes a la autoinmune. Entre ellas destaca el desarrollo de ascitis, hemorragia digestiva alta de origen varicoso, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), síndrome hepatorenal o el desarrollo de encefalopatía hepática. El desarrollo de encefalopatía se objetivó en el estudio de Minuk GY et al. (127) en un 5%, mientras que la ascitis estuvo presente en el 4,3-15% de los pacientes (Tabla 41). En cuanto al desarrollo de varices, es un aspecto menos descrito en los estudio, no obstante Gordon V et al. (133), detecta un 6% de los pacientes con presencia de varices y estima en un 0,7% los pacientes con sangrado por rotura de las mismas, cifras que se elevan al 5 % en pacientes afroamericano del estudio de Lim KN. et al (128) donde predomina pacientes cirróticos de raza afroamericana.

1.8.2 Carcinoma hepatocelular.

El CHC es la neoplasia maligna primaria más frecuente a nivel hepático, representando más del 90% de los cáncer de hígado y un 7% del total de cánceres. Además, supone la 5º neoplasia en hombres y la 9º en mujeres, constituyendo la 3º causa de muerte por cancer a nivel mundial (206–208). De forma global se estima que la incidencia mundial del CHC en pacientes con cirrosis es del 2,5-8%, detectándose 500.000 casos nuevos cada año en el mundo (209), no obstante la incidencia está sujeta a variaciones geográficas, reflejo del distinto impacto de los factores etiológicos (infección viral o tóxicos como las aflatoxinas) en cada localización y parece que se está produciendo un aumento global.

a. CHC en la HAI.

Se estima que la frecuencia del CHC en la HAI tipo 1 es del 4%, siendo la probabilidad de desarrollar dicha neoplasia del 2,9% a los 10 años (144). En los estudios de la Tabla 41 la presencia de CHC es variable, destacando el estudio de Wong RJ et al. (121) y Yoshizawa K et al. (115) que reflejan dicha frecuencia ante mencionada. La variabilidad en la frecuencia de asociación del CHC y la HAI, viene determinada por el tiempo en el que el paciente está en fase de cirrosis, siendo mayor en pacientes con más de 5 años (210). De esta forma, Wang KK et al. (210), determina que la probabilidad de CHC en pacientes con HAI en estadio de cirrosis, puede alcanzar casi el 30% tras 13 años en este estadio. Del mismo modo, otros autores también determinaron el tiempo medio de desarrollo de CHC en población con HAI, como Yeoman AD et al. (211) que observó una media de 102 meses desde la detección de la cirrosis hasta la detección del CHC o Montano-Loza AJ. et al. (212) que estimó una media de 136 meses y una edad media de 65 años en el momento de la detección del CHC. No obstante, en comparación con otras enfermedades hepáticas crónicas, como por ejemplo las de origen viral, el desarrollo de CHC en la HAI es baja, lo cuál podría ser debido a su tendencia a ocurrir en mujeres jóvenes y a disponer de un tratamiento efectivo con corticoides (213–215).

b. Factores de riesgo de CHC en la HAI.

La cirrosis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC en la HAI (211,212,216), ya que no se ha visto este tipo de cáncer asociado a la enfermedad sin una cirrosis previa, hecho que si se produce en hepatopatías crónicas por otro origen como VHB, VHC, EHNA o alcohol (217–219). Las manifestaciones clínica de la HTP, incluida la hemorragia digestiva de origen varicoso en la presentación, ascitis, presencia

de várices esofágicas y la trombocitopenia, son otros predictores de CHC en la HAI, fiel reflejo del estado avanzado de la cirrosis y su larga duración (211,212). Otros factores de riesgo para el CHC en la HAI, se relacionan con el comportamiento de la enfermedad después del tratamiento. De esta forma, la persistencia de actividad inflamatoria a nivel hepático, como refleja la elevación persistente de las transaminas durante el tratamiento, se ha relacionado con el desarrollo de tumores (216,220), así como el empeoramiento de las pruebas de laboratorio durante el tratamiento y la necesidad de tratamiento inmunosupresor continuo durante más de 3 años, también se han visto implicados como factor de riesgo de CHC, puesto que se podrían alterar los mecanismo oncopatogénicos por el uso continuo y prolongado de estos fármacos inmunosupresores (211). El sexo masculino ha sido implicado como factor predisponente en algunos estudios (212) y la infección viral oculta (VHC y VHB en pacientes con HAI) se han propuesto también como una base para la cirrosis y el desarrollo de neoplasias (211,212,221). La obesidad, la diabetes y la esteatosis hepática han sido implicadas como factores de riesgo del CHC en varias enfermedades hepáticas crónicas, no obstante cada una de ellas puede ser consecuencia del tratamiento con corticosteroides en la HAI, el cuál se suele administrar durante largos periodos de tiempo, por lo que hay dudas sobre su impacto real en el desarrollo de CHC (222–224). Respecto al tabaco o el alcohol se han visto implicados en el desarrollo de CHC (225), mientras que el café ha sido evaluado en otros estudios, mostrando cierto componente protector para el desarrollo del mismo (226,227). La realidad es que se desconoce el grado de implicación de estos factores de riesgo a la aparición (o prevención) del CHC en la HAI, pero los cambios de estilo de vida que reducen la obesidad, la diabetes, la esteatosis hepática, el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo son recomendaciones bien fundadas (228) (Tabla 42).

Tabla 42. Factores de riesgo de CHC. Adaptado de Czaja AJ. *Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis, 2013* (228).

Definitivos	-Cirrosis de ≥ 10 años -Tratamiento inmunosupresor prolongado (≥ 3 años) -Manifestaciones clínicas de la HTP -Persistencia de la actividad inflamatoria a nivel hepático; transaminasas persistentemente elevadas
Posibles	-Varones -Infección viral oculta -Obesidad, diabetes tipo 2, esteatosis -Tabaco y alcohol

Abreviaturas: HTP hipertensión portal.

1.8.3 Otras neoplasias en la HAI.

La frecuencia de neoplasias extrahepáticas en la HAI es de aproximadamente un 5%, siendo la incidencia estimada en 1 caso de 194 pacientes por año. La probabilidad de malignidad extrahepática después de 10 años de enfermedad es del 3% y el riesgo es 1,4 veces mayor que el de una población sana a igual edad y sexo (229). Los tumores extrahepáticos que se han descrito tras el diagnóstico de HAI, son de diversas estirpes celulares, como neoplasias de vejiga, sangre, mama, cuello uterino, linfomas, piel, partes blandas y estómago, pudiendo ser el cáncer de piel no melanocítico la neoplasia extrahepática más común que se desarrolla en la HAI (230). También se han descrito otras neoplasias extrahepáticas en pacientes con HAI, en relación con el tratamiento la misma, como el linfoma de Hodgkin tras tratamiento con micofenolato (231), carcinoma de células de Merkel tras 30 años de tratamiento inmunosupresor (232), leucemia de linfocitos grandes granulare después de tres años de tratamiento para la HAI y colitis ulcerosa (233) o carcinoide gástrico después de más de 6 años de evolución de la HAI, diabetes mellitus tipo 1 y gastritis autoinmune (234). Respecto a los cánceres que han precedido al debut de una HAI han sido comúnmente enfermedades hematológicas que también pueden haber requerido tratamientos inmunosupresores por su parte, como es el caso de la leucemia de células pelucidas que ha precedido a la aparición de HAI, tras dos años de la esplenectomía (235) y también

se ha detectado casos de leucemias mieloide crónicas y melanomas previo a la HAI (236,237). Por otro lado, destaca el timoma que se ha relacionado con el desarrollo de HAI, en ausencia de un tratamiento previo inmunosupresor, de hecho, se ha visto que el timoma puede predisponer a la HAI y otras enfermedades autoinmunes (miastenia gravis, tiroiditis autoinmune y polimiositis) a causa de alteraciones inmunológicas inducidas por el tumor y no relacionadas con el tratamiento (236,238–240). En definitiva, las neoplasias malignas hematológicas, el timoma y los fármacos que puedan afectar los mecanismos de regulación inmunitaria, deben controlarse para detectar la aparición posterior de enfermedades autoinmunes, incluida la HAI y en los pacientes con HAI se debe buscar estos factores predisponentes para hacer un diagnóstico precoz (228).

1. 9 Tratamiento de la HAI.

El objetivo ideal del tratamiento en la HAI es modificar el curso natural de la enfermedad, obteniendo la remisión completa y mantenida a nivel clínico, bioquímico e histológico, con la finalidad de prevenir la progresión de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida. No todos los paciente diagnosticados de HAI son candidatos a tratamiento, sino que la decisión de inicio del mismo, pasa por una evaluación de riesgos y beneficios de forma individualizada en cada paciente, de tal forma que sean aquellos paciente con criterios predictores de progresión de la enfermedad los que más se beneficiarían del tratamiento y por tanto en los que estaría indicado su inicio.

1.9.1 Indicaciones del tratamiento en la HAI.

La AASLD en su última actualización de 2010 sobre el diagnóstico y manejo de la HAI, estableció por un panel de experto las indicaciones de tratamiento en la HAI, clasificándolas en absolutas y relativas (Tabla 43) (144).

Tabla 43. Indicación de tratamiento de paciente con HAI. *Adaptado de AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis, 2010 (144).*

INDICACIÓN ABSOLUTA	INDICACIÓN RELATIVA
GOT > 10 veces LSN.	Presencia de síntomas leves (Astenia, artralgias, ictericia) o asintomáticos
GOT > 5 veces LSN y Ig G > 2 veces LN.	Elevación de GOT y/o Ig G, en menor medida que los criterios absolutos.
Necrosis en puentes o multiacinar en la biopsia hepática.	Hepatitis de Interfase (leve)
Síntomas incapacitantes.	Osteopenia, inestabilidad emocional, hipertensión, diabetes o citopenias (leucocitos < 2.5 x 10 ⁹ /L o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L)
Hepatitis fulminante.	

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacética transaminasa, IgG inmunoglobulina G, LSN límite superior de la normalidad.

Respecto a los criterios de indicación absolutos, se basan en estudios donde se pone de manifiesto cuales son los factores de riesgo de progresión de la enfermedad y que por tanto justifican un inicio del tratamiento. Una elevación de GOT por encima de diez veces el límite superior de normalidad o de cinco veces asociado a incremento de la Ig G más de dos veces su valor normal se asocian con una alta mortalidad sin tratamiento (60% a los 6 meses), por lo que queda injustificado no iniciar tratamiento en estos casos. En la misma línea, hallazgos de necrosis en puentes o extensa en el momento del diagnóstico de la enfermedad también se asocia con alta progresión a cirrosis (82% de los casos) y altas cifras de mortalidad a los 5 años, que alcanza el 45% en casos no tratados. Estos criterios de indicación absoluta son los que definen a un paciente con HAI como grave, con independencia de si el paciente está en fase de cirrosis o no (144). Las actuales guías europeas y americanas, son muy concordantes a la hora de establecer las bases sobre la “indicación absoluta” de inicio del tratamiento en paciente con HAI grave, con discretas diferencias respecto a los criterios (100,144). No obstante, también contemplan que existe un subgrupo de pacientes con síntomas leves,

escasa alteración bioquímica e histológica donde existe más controversia a la hora establecer la indicación terapéutica. En estos casos, la falta de ensayos clínicos, prospectivos y aleatorizados deja demasiada incertidumbre al respecto, de forma que queda en las manos del clínico, su experiencia y en la opinión del paciente, la decisión final de inicio del tratamiento, en pacientes con “indicación relativa” (Tabla 43), puesto que se han descrito cifras de supervivencia a los 10 años en pacientes con HAI leve no tratados de hasta 67-90% (241,242). El problema radica en poder identificar estos pacientes con HAI leve. Por otro lado la AASLD también establece cuando no estaría indicado el tratamiento en paciente con diagnóstico de HAI (Tabla 44) (144).

Tabla 44. Pacientes sin indicación de tratamiento para HAI. *Adaptado de AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis, 2010* (144).

-Pacientes asintomáticos, niveles de GOT e Ig G normales o muy próximos a la normalidad.

-Cirrosis inactiva o hepatitis portal leve.

-Citopenias severas: leucocitos $< 2,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

-Déficit completo de TPMT impide el tratamiento con azatioprina.

-Aplastamiento vertebral, síntomas psicóticos, diabetes mal controlada, hipertensión de difícil control, intolerancia a corticoides o azatioprina.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético transaminasa, TPMT tioputina metiltransferasa.

Feld JJ et al. (243) y Kogan J et al. (146) en sus respectivos trabajos, están en consonancia en que pacientes asintomáticos con cirrosis inactiva pueden tener una supervivencia muy elevada sin necesidad de tratamiento. Feld JJ. también encontró en su trabajo cifras similares de supervivencia entre pacientes asintomáticos y sintomáticos en el momento del diagnóstico (89,5% vs 83,8% p=NS) y en pacientes asintomáticos tratados y no tratados. Además, también concluye que son posibles resoluciones espontáneas sin tratamiento en algunos pacientes. Es importante no olvidar que la evidencia de cirrosis activa en la biopsia hepática siempre es un predictor de mal pronóstico, aunque el paciente esté asintomático, por ello en su estudio informó de cifras de supervivencia a los 10 años claramente inferiores en el grupo de pacientes con

cirrosis al diagnóstico, 61.9 % vs 94% en el grupo sin cirrosis al inicio. Por su parte, Kogan J. también estableció en su trabajo el buen pronóstico de pacientes asintomáticos al diagnóstico de la enfermedad, lo cuál se correlacionó con cifras no muy elevadas de transaminasas aunque no necesariamente con una actividad histológica leve. De esta forma, pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico tiene un buen pronósticos y pueden por tanto no necesitar tratamiento inmunosupresor de forma taxativa. Pero no hay que subestimar la aparente benignidad e indolencia de la HAI leve o asintomática, puesto que su carácter fluctuante e impredecible puede ocasionar que pacientes asintomáticos en el momento de la presentación se vuelvan sintomáticos, hecho que ocurre en el 26 al 70% de casos (197), con la consiguiente progresión a cirrosis y riesgo de complicaciones derivadas de una enfermedad hepática terminal, entre ellas de desarrollar hepatocarcinoma.

Respecto a las indicaciones de tratamiento en niños, son similares a las de los adultos. El proceso de la enfermedad en la infancia parece ser más grave en el momento de la presentación que en adultos, quizás debido a un retraso en el diagnóstico, detectándose más del 50%, cirrosis en la presentación y además las formas leves de la enfermedad descritas previamente en adultos no se observan típicamente en niños. Por lo que este curso más agresivo y las implicaciones que puede tener un retraso en el diagnóstico y tratamiento, justifican en la mayoría de casos el inicio del tratamiento desde el diagnóstico de la enfermedad en la infancia (244).

1.9.2. Tipos de tratamiento y estrategias terapéuticas de primera línea.

Los fármacos más empleados en la primera línea de tratamiento para pacientes diagnosticados de HAI, son los corticoides (prednisona o prednisolona) y un inmunosopresaor de la familia de las tiopurinas, la azatioprina. Las estrategias de uso de

estos fármacos están avaladas por las principales sociedades científicas (100)(144), distinguiéndose una fase de inducción y otra de mantenimiento (Tabla 45), lográndose la remisión en 75-80% de los casos, aumentando la expectativa de vida a 20 años al 80% y previniendo o reduciendo la fibrosis hepática en el 79% de los pacientes (245,246).

Tabla 45. Estrategias de tratamiento en la fase de inducción y de mantenimiento.

FASE DE INDUCCIÓN(4 semanas)	FASE DE MANTENIMIENTO
Monoterapia con corticoides	Corticoides a dosis mínimas
Combinado (corticoides + azatioprina)	Azatioprina

a) Fase de inducción.

En la fase de inducción, el objetivo del tratamiento es lograr una rápida resolución clínica y bioquímica, empleando una de las dos estrategias disponibles (corticoides en monoterapia o tratamiento combinado) (Tabla 45), elección que se hará tras valorar las características del pacientes, para minimizar los efectos secundarios derivados del tratamiento. La eficacia de estos fármaco ha sido demostrada por multiples autores como Cook G et al. (247), que comparó la eficacia de administrar corticoides en monoterapia (15 mg/día de prednisolona) frente a placebo en pacientes con HAI, demostrándose una mortalidad del 14% vs 56% en el grupo placebo. Otras estudios han sido más ambiciosos, comparando varias estrategias de tratamiento en la fase de inducción, monoterapia con corticoides (a dosis de 60 mg/día de prednisona y pauta de descenso 20 mg/día durante 4 semanas), monoterapia con azatioprina (100 mg/día), tratamiento combinado (prednisona de 30 mg/día y descenso de 10 mg/día asociado a azatioprina 50 mg/día) y placebo. Los resultados obtenidos fueron llamativos ya que se obtuvo similar mortalidad en el grupo de monoterapia con corticoides y tratamiento combinado (6% vs 7%), en comparación con el grupo placebo donde alcanzó el 41%. Sin embargo, el tratamiento combinado de prednisona y

azatioprina se asoció con menos efectos secundarios (10% frente a 44%). La remisión histológica se logró en el 75% de los pacientes después de 18 meses de tratamiento con prednisona, la cuál fue mas tardía que la remisión clínica y bioquímica. En resumen, de las estrategias de inducción comparadas, los corticoides en monoterapia fueron claramente superiores a la azatioprina en monoterapia, demostrándose cifras de mortalidad elevada en terapias de inducción con azatioprina (248)(249)(250), hecho que también ha sido demostrado por otros autores como Murray-Lyon IM et al. (251) y Tage-Jensen U et al. (252) por lo que queda establecido la clara superioridad de los corticoides en el tratamiento de inducción frente a la azatioprina en monoterapia.

La EASL (100) y AASLD (144) establecen en sus última actualizaciones sobre el tema, la estrategia terapéutica respecto a dosificaciones de los fármacos empleados en el tratamiento de la HAI en primera línea, que ha sufrido pocas modificaciones desde su establecimiento, tanto en la estrategia en monoterapia como combinado (Tabla 46).

Tabla 46. Estrategias de tratamiento y dosis de fármacos en la terapia para pacientes con HAI. Adaptado de EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015 y AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, 2010.(100,144)

FASE	Semana	MONOTERAPIA Prednisona ¹ (mg/día)	TRATAMIENTO COMBINADO		
			Prednisona ¹	Azatioprina (mg/día)	
				USA (mg/día)	UE (mg/kg/día)
INDUCCIÓN	1	60 mg o 1mg/kg	30	50	1-2
	2	40	20	50	1-2
	3	30	15	50	1-2
	4	30	15	50	1-2
MANTENIMIENTO		20 mg y descenso progresivo	10 y descenso progresivo	50	1-2

¹ Prednisona puede ser administrada empleando dosis equivalentes.

La estrategia de monoterapia con corticoides (prednisona o prednisolona) debe administrarse inicialmente a dosis de 1 mg/kg/día o 60 mg/día, con descenso gradual que debe ir acorde al descenso de niveles de transaminasas. La fase de inducción dura 4 semanas, a partir de la cual el descenso de la pauta de corticoides es recomendable realizarlo más lentamente (144). Por otro lado, la estrategia de tratamiento combinado esta asociado a menos efectos adversos, por lo que debe ser la estrategia de elección en pacientes donde se prevea tratamiento prolongados de más de 6 meses, mujeres postmenopausicas, pacientes psiquiátricos, osteoporosis, diabetes e hipertensión de difícil control y obesidad, mientras que en pacientes con citopenias severas, embarazadas o deseo de descendencia próximo, antecedentes de tumores o déficit de TPMT, la estrategia de elección es la de corticoides en monoterapia, así como cuando se prevea una terapia de duración inferior a 6 meses (144,148). Dado que en muchos casos, lo que limita la adherencia al tratamiento en pacientes con HAI son los efectos secundarios, se recomiendan en pacientes con tratamiento prolongados de corticoides, estudios periódicos para detectar precozmente la complicaciones del mismo, como exámenes oftalmológico para detectar glaucoma y cataratas, densitometría ósea anual, así como vacunación precoz del VHA y VHB (preferiblemente previo al inicio tratamiento) y en pacientes con azatioprina se recomienda controles de hemograma, inicialmente con monitorización estrecha para detectar citopenias (144).

b) Fase de mantenimiento.

El tratamiento de mantenimiento, el cuál se inicia a partir de la semana 4 debe ir enfocado a perpetuar la remisión, con la mínima dosis posible de fármacos. Si se ha optado por una estrategia terapéutica con corticoides en monoterapia, se debe continuar con la dosis de 20 mg/día hasta la resolución clínica, bioquímica e histológica (145) y con un posteriormente descenso más lento, de 5 en 5 mg/semanales, e incluso de 2,5 mg

en 2,5 mg/semanales, hasta alcanzar una dosis de 5 mg de prednisona al día como dosis de mantenimiento, hasta la resolución de la enfermedad, fracaso del tratamiento o intolerancia (148). En la mayoría de los pacientes se logra un descenso del 80% de los niveles de transaminasas en los primeros 2 meses, pero su normalización puede demorarse durante más tiempo (144,145). Debe contemplarse durante el tratamiento a largo plazo con corticoides, el tratamiento coadyuvante con vitamina D, calcio o bifosfonatos (según densitometría ósea) para prevenir deficiencias ocasionados por la terapia continuada con los mismos, así como un adecuado ejercicio físico y dieta saludable (145). La decisión de asociar azatioprina en esta fase, en pacientes que iniciaron estrategia de corticoides en monoterapia, es variable, por lo que la EASL propone un esquema terapéutico en pacientes con inicio de corticoides en monoterapia y asociación precoz de azatioprina (Tabla 47) (100).

Tabla 47. Ejemplo de dosificación del tratamiento para la HAI, en paciente de 60 kg. Adaptado de la EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015 (100).

Semana	Prednisona (mg/día)	Azatioprina (mg/día) (1-2 mg/kg)
1	60 mg o 1 mg/kg	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	50
6	20	100
7-8	15	100
8-9	12.5	100
10 en adelante	10→7.5 ¹	100
3 meses	5mg ²	100

¹Reducir dosis a 7,5 mg/día cuando las transaminasas se normalicen. ²Tras 3 meses descender a 5 mg/día disminuir gradualmente según factores de riesgo o respuesta al tratamiento.

En la estrategia combinada, la fase de mantenimiento comienza, como se ha mencionado anteriormente a partir de la semana 4, con dosis de 10 mg/día de

corticoides y manteniendo 50 mg/día de azatioprina hasta la normalización bioquímica e histológica (145). A medida que la dosis de corticoides va en descenso hasta su suspensión, se debe ir aumentando progresivamente la dosis de azatioprina hasta 2 mg/kg/día. Este fármaco debe emplearse a largo plazo para evitar recaídas así como los efectos secundarios del tratamiento corticoideo prolongado, debiendo monitorizar de forma rutinaria con hemograma las posibles citopenias y hay que tener en cuenta el posible riesgo de neoplasias en tratamientos prolongados con este fármaco (100). Sea cuál sea la estrategia inicial empleada, en gran parte de casos (85%), se precisa administrar azatioprina, debiendo de tener precaución cuando se administra desde el principio por su efecto hepatotóxico, especialmente en pacientes con niveles elevados de bilirrubina (253). Las estrategias terapéuticas difieren discretamente entre EEUU y Europa, como se refleja en la Tabla 46, no obstante la eficacia y el nivel de seguridad es comprable (148).

Una tercera estrategia terapéutica, es el empleo de budesonida a dosis de 6-9 mg/día en combinación con azatioprina (1-2 mg/kg/día), como alternativa a los tratamientos de primera línea, en un intento de disminuir los efectos secundarios de los corticoides (148). La budesonida es un corticoide con baja biodisponibilidad sistémica, debido a que presenta un incrementado primer paso en el metabolismo hepático, por lo que se limitan sus efectos sistémicos en comparación con los corticoides convencionales. Danielsson A et al. (254), evaluó en su estudio el efecto de la budesonida en pacientes con HAI durante 9 meses a dosis de 6-8 mg, obteniendo una adecuada repuesta a nivel bioquímica con buena tolerancia al fármaco. Por lo que se ha planteado su uso en pacientes seleccionados, con HAI leve, no complicada y sin cirrosis, puesto que existe incertidumbre sobre si tiene potencial suficiente para inducir remisión histológica y mantenida en el tiempo (148).

1.9.3 Monitorización durante el tratamiento.

Los pacientes con HAI en los que se inicia tratamiento, es imprescindible que sean revisados periódicamente, para detectar precozmente efectos secundarios, brotes y recaídas, al mismo tiempo que dichas revisiones ayudan a mantener la adherencia al tratamiento. Los pacientes que inician estrategia combinada de corticoides y azatioprina, es recomendable su revisión clínica y analítica en las primeras 4 semanas, para posteriormente ir distanciando los controles cada 1-3 meses y mantenerlos en 3-6 meses durante el tratamiento de mantenimiento. Estos controles son esenciales que se mantengan en el tiempo, incluso una vez suspendido el tratamiento, puesto que las recaídas se producen frecuentemente en los primeros 12 meses tras sus suspensión (100).

1.9.4 TPMT.

La tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una enzima involucrada en el metabolismo de las tiopurinas (azatioprina y 6 mercaptopurina (6-MCP)), encargada de generar metabolitos inactivos y por tanto no dañinos para el organismo. El déficit de TPMT está causado por mutaciones en los genes que codifica esta enzima, los cuáles son altamente polimórficos. Los individuos heterocigotos (11% de la población) tienen una actividad enzimática TPMT intermedia mientras que los individuos homocigotos tienen actividad enzimática muy baja o ausente, situación poco frecuente (0,3% de la población), por lo que están expuestos a toxicidad grave por acumulación de metabolitos activos de la 6-MP. A pesar del impacto que puede tener el tratamiento con tiopurinas en pacientes con déficit de actividad TPMT, la determinación rutinaria de la actividad TPMT o su genotipo previa a la administración del fármaco, tampoco evita totalmente los riesgos. El déficit grave de TPMT implica un mayor riesgo de tener

efectos secundarios, pero no justifica todos los casos en los que estos existen, por lo que una actividad de esta enzima normal, no excluye que a largo plazo existan efectos adversos. De hecho, pacientes con intolerancia al fármaco se ha detectado una actividad TPMT normal (100). Estudios realizados principalmente en pacientes con EII, demostraron que no era necesario la determinación de la actividad TPMT en todos los pacientes, previo a la administración de tiopurinas, sino que con un inicio del fármaco a dosis bajas y control con hemograma resultaba más coste-efectivo, ya que la toxicidad por azatioprina se encuentra con mayor frecuencia en ausencia de déficit de TPMT. A pesar de esta premisa, y teniendo en cuenta las consecuencias potencialmente graves que se puede ocasionar en un paciente con déficit de TPMT severo, parece razonable que la determinación de la actividad TPMT este disponible y se pueda solicitar previo al tratamiento con tiopurinas, especialmente en pacientes con citopenias previas al tratamiento (255). Entre las alternativas de tratamiento en paciente con déficit de TPMT, se pueden emplear la estrategia de corticoides en monoterapia o tratamiento combinado de corticoides y micofenolato (100).

1.9.5. Efectos secundarios del tratamiento de la HAI.

Como ya se mencionó anteriormente, la estrategia de tratamiento con corticoides a dosis altas en monoterapia se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos frente a la estrategia combinada (44% vs 10%) (256). Los principales efectos adversos de los fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de la HAI se reflejan en las Tabla 48 y Tabla 49.

Tabla 48. Efectos adversos secundarios al tratamiento con corticoides. *Adaptado de AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis, 2010 y Summerskill WHJ et al, 1975, (144,256).*

-Cosméticos: cara de luna llena, joroba dorsal, hirsutismo, alopecia, obesidad (80% tras 2 años de tratamiento)
-Inestabilidad emocional, psicosis
-Intolerancia a la glucosa, diabetes e hipertensión de difícil manejo
-HTA
-Cataratas, glaucoma
-Osteopenia (7%), compresión vertebral
-Pancreatitis
-Infecciones oportunistas
-Neoplasias

El 13% de los pacientes tratados con corticoides presenta complicaciones durante el tratamiento, que requieren una reducción de la dosis o una suspensión precoz (144). Muchos de los efectos secundarios reflejados en la Tabla 48, como la osteoporosis, compresión vertebral, diabetes, cataratas o hipertensión se producen con dosis superiores a 10 mg/día de prednisona empleada durante más de 18 meses (256), siendo las razones más comunes para la retirada del tratamiento los cambios cosméticos intolerables u obesidad (47%), osteopenia con compresión vertebral (27%) y diabetes (20%) (147)(257). Los pacientes cirróticos tiene una mayor frecuencia de efectos adversos al tratamiento con corticoides, frente a los no cirróticos (25% vs 8%), debido a la mayor fracción de fármaco libre debido a la hipoalbuminemia, precisando una estrecha vigilancia ante su uso, incluso si se emplean la budesonida asociada a la azatioprina en pacientes cirróticos (148).

Tabla 49. Efectos adversos secundarios al tratamiento con azatioprina. *Adaptado de AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis, 2010 (144).*

-Nauseas, vómitos
-Rash
-Fiebre
-Artralgias
-Pancreatitis
-Toxicidad hepática (hepatitis colestásica), enfermedad venooclusiva
-Citopenias leves (46% especialmente en cirróticos) y severas (6%al finalizar tratamiento)
-Neoplásicos (3% tras 10 años de tratamiento)
-Teratogénicos (raros y teóricos)

Las complicaciones secundarias al empleo de azatioprina, se desarrollan en menos del 10% de casos, con dosis de 50 mg/día y pueden paliarse con la reducción de dosis o en última instancia con la suspensión del fármaco (144) (256). La azatioprina es un fármaco englobado en la categoría D, respecto al riesgo teratogénico, lo que supone que en estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. No obstante como se ha comprobado especialmente en estudios sobre EII, el posible riesgo teratogénico es raro por no decir inexistente, por lo que los potenciales beneficios de su empleo durante la gestación para mantener en remisión la enfermedad de base, justifica que puedan ser administrados. Por otro lado, la azatioprina no es un medicamento esencial en la HAI, por lo que también se contempla que pueda ser sustituida durante el embarazo por dosis ajustada de corticoides (145). Otras de las complicaciones a largo plazo de la terapia inmunosupresora incluyen la posibilidad teórica de desarrollo de neoplasias, siendo la frecuencia de neoplasias extrahepáticas del 5% en pacientes con una duración acumulada del tratamiento de 42 meses, siendo la incidencia de neoplasias extrahepáticas de 1 por 194 pacientes-años de vigilancia, con una probabilidad de aparición de tumores del 3% después de 10 años. El riesgo de malignidad es 1,4 veces mayor que el de una población normal emparejada por edad y sexo, sin que se evidencie una predominancia por alguna estirpe celular específica (229,258,259).

1.9.6 Tipos de respuesta al tratamiento.

Tras la administración de tratamiento en un paciente con diagnóstico de HAI, se pueden experimentar cinco tipos de respuestas (Tabla 50). De este modo, el tratamiento debe mantenerse hasta la suspensión por remisión o intolerancia o a la modificación de la pauta o su sustitución por otros fármacos en casos de fallo terapéutico o respuesta incompleta.

Tabla 50. Tipos de respuesta al tratamiento de la HAI.

RESPUESTA COMPLETA O REMISIÓN
FALLO DEL TRATAMIENTO
RESPUESTA INCOMPLETA
INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO

a. Respuesta completa o remisión.

Según la AASLD (144), se entiende por remisión, situación que se produce cuando el paciente experimenta tras el inicio del tratamiento una desaparición de síntomas (remisión clínica); la normalización de niveles de bilirrubina e Ig G; normalización de transaminasas o disminución respecto su valor inicial siendo < 2 veces LSN (remisión bioquímica) así como resolución histológica o mínimos hallazgos de inflamación sin evidencia de hepatitis de interfase (remisión histológica). No obstante, existe discrepancia en los criterios de remisión, entre las distintas sociedades científicas y distintos autores, lo que puede generar problemática a la hora de establecer comparaciones entre estudios (20, 142, 220, 260, 262) (Tabla 51)

Tabla 51. Criterios de remisión completa.

Fuente	Concepto de remisión
AASLD (144) y	-Desaparición de síntomas
Montano Loza et al. (260)	-Normalización de niveles de bilirrubina e Ig G -Normalización de transaminasas o disminución respecto su valor inicial siendo < 2 veces LSN -Histología hepática normal o mínimos hallazgos de inflamación sin evidencia de hepatitis de interfase
IAIHG (20)	-Normalización bioquímica tras un año de tratamiento ó -Mejoría del 50% respecto de los niveles de iniciales de transaminasas tras 1 mes de tratamiento ó -Práctica normalización de transaminasas (< 2 veces LSN) en los 6 primeros meses de tratamiento
Verma S et al. (261) y Miyake et al. (220)	-Normalización bioquímica

Abreviaturas: AASLD Sociedad Americana de Estudio de Enfermedades hepáticas, IAIHG Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

La AASLD es muy exigente a la hora de concebir la remisión, puesto que se precisa para ello, la resolución a tres niveles, clínico, bioquímico e histológico. Mientras que otros autores como Miyake Y et al (220) y Verma S et al. (261) abogan por que la remisión bioquímica es indicativa de remisión completa y por tanto justifica el cese del tratamiento por sí sola, ya que como demuestran sus trabajo, la elevación persistente de transaminasas se asocia con progresión a cirrosis.

El 90 % de los adultos con HAI que inician tratamiento experimentan mejorías a nivel bioquímico (transaminasas, bilirrubina y niveles de inmunoglobulina) dentro de las 2 primeras semanas, no obstante la remisión bioquímica completa es raro que se produzca en menos de 12 meses, disminuyendo la probabilidad de remisión tras los 2 años de tratamiento (144). En el 65 % de los pacientes con HAI tipo 1, tratados con estrategia en monoterapia o combinada, se produce remisión (clínica, bioquímica e histológica) en aproximadamente 18 meses siguientes, extendiéndose al 80% tras 3 años, por lo que la duración media del tratamiento suele ser de 22 meses (262,263). Respecto a la mejoría histológica es más tardía que la clínica y bioquímica, llevándose a cabo en 3 a 8 meses (144), por lo que el tratamiento debe continuarse durante al menos tres meses más desde la resolución clínico-bioquímica. Esta resolución histológica, se estima que se produce en tan solo un 20%, manteniéndose por tanto la posibilidad de progresión de la enfermedad (264).

La realización de una biopsia hepática antes de la finalización del tratamiento es recomendable, pero no esencial, en pacientes con criterios de remisión clínica y bioquímica. No obstante la hepatitis de interfase se encuentra en el 55% de los pacientes con remisión bioquímica (transaminasas e IgG normales), por lo que es de esperar la recaída de los mismos si se plantea un cese del tratamiento, de modo que identificar estos pacientes realizando una biopsia previa a la suspensión del tratamiento puede

prolongar la duración del mismo si se detectan datos de actividad histológica y limitar las consecuencias de una recaída asegurada (100) (265) .

b. Fallo de respuesta.

La falta o fallo de respuesta al tratamiento, no es un concepto bien establecido y que varía según los estudios. Para la AASLD (144), un fallo del tratamiento se produce cuando hay un empeoramiento clínico, bioquímico e histológico a pesar de seguir correctamente las estrategias terapéuticas antes mencionadas, situación que se produce en el 9% de casos (244,264). De esta forma, un empeoramiento de las cifras de transaminasas o bilirrubina, empeoramiento o persistencia de la alteración de los índices de actividad histológica y desarrollo de ascitis o encefalopatía hepática son indicativos de fallo del tratamiento. Ante esta situación, lo primero es comprobar la adherencia y si esta es correcta, habrá que cuestionarse el diagnóstico. Numerosas enfermedades pueden confundirse con una verdadera HAI, especialmente en el momento de su presentación. La enfermedad de Wilson, EHNA, DILI o otras formas de enfermedades autoinmunes hepáticas como CBP o CEP deben ser tenidas en cuenta ante una falta de respuesta al tratamiento. Además, otros procesos pueden superponerse a la HAI, como infecciones virales, toxicidad por fármacos o hígado graso que hagan pensar falsamente que no que no existe respuesta al tratamiento (266).

c. Respuesta incompleta o parcial.

Se define por la detección de mejoría de los parámetros clínicos, bioquímicos e histológicos sin alcanzar la remisión completa tras 2-3 años de tratamiento. Aproximadamente un 13 % de paciente que inician tratamiento no logran remisión completa tras 3 años del inicio del mismo, punto a partir del cual disminuye

drásticamente la probabilidad de lograr la remisión, al mismo tiempo que aumenta el riesgo de complicaciones secundarias al tratamiento (144,265). En esta situación se detecta una persistencia de alteración en las cifras de transaminasas o su normalización pero con persistencia de hepatitis de interfase a nivel histológico. La estrategia en estos casos no está bien establecida, mostrándose las alternativas en la Tabla 56 y 57 .

d. Intolerancia farmacológica.

La intolerancia o toxicidad a los fármacos empleados como tratamiento de primera línea en la HAI, se produce en un 13% de casos. Esta situación, obliga a la suspensión del tratamiento precozmente, uso de otras terapias de segunda línea o ajuste de dosis para perseguir el objetivo de alcanzar la remisión. En estos casos las estrategias a seguir se muestra en la Tabla 54 y 55.

1.9.7 Recaída.

Como propone la AASLD (144), el término de recaída se produce en situaciones en las que se experimenta un aumento de los niveles de transaminasas al menos 3 veces su límite superior de la normalidad, tras haber logrado la remisión y tras la retirada del tratamiento, produciéndose con más frecuencia en los primeros 6 meses tras la suspensión des mismo, no obstante otros autores o sociedades científicas lo estipulan en aumentos de transaminasas inferiores (Tabla 52).

Tabla 52. Criterios de recaída.

Fuente	Concepto de recaída
AASLD (144)	GOT/GPT > 3 veces el LSN
IAIHG (20)	GOT/GPT > 2 veces el LSN

Abreviaturas: AASLD Sociedad Americana de estudio de enfermedades hepáticas; IAIHG Grupo Internaciona del HAI; GOT glutamato-oxalacético transaminasas; GPT glutamato pirúvica transaminasas, LSN límite superior de normalidad.

El aumento de las transaminasas en este contexto de suspensión de tratamiento, asociados a otras alteraciones bioquímicas como aumento de IgG >2g/dl, se asocian con la reaparición de la hepatitis de interfase en la práctica totalidad de casos, por lo que no es necesario un nuevo estudio histológico para documentar la recaída (265). Montano-Loza et al. (260), aunque emplea en su trabajo los criterios de la AASLD, cuestiona que deban ser el aumento de transaminas el único criterio, puesto que cualquier aumento de marcadores bioquímicos como gammaglobulinas, IgG o bilirrubina podrían ser indicativos también de recaída (260,266). La tasa de recaída oscila entre 20-86% de los pacientes dependiendo de los criterios de remisión que se tengan en cuenta antes de la retirada del tratamiento, alcanzando en algunos trabajos hasta el 100% (145) (244). De hecho, el punto determinante de esta amplia orquilla respecto a la incidencia de recaídas en la HAI, lo determina si el paciente alcanzó la remisión histológica previo a la suspensión del tratamiento. De modo, que los que sí alcanzan remisión histológica, la tasa de recaídas se reduce al 20%, en comparación con los que se detecta a nivel histológico, hepatitis portal (recaen en un 50% en 6 meses), mientras los que progresan a cirrosis durante el tratamiento o tienen hepatitis de interfase cuando se suspende el fármaco, recaen en la práctica totalidad. De este modo, tanto Czaja como otros autores, han enfatizado que los hallazgos histológicos son determinantes importantes para decidir el cese del tratamiento y han justificado la recomendación de que la biopsia hepática se realice antes de la suspensión de la terapia (257) (267).

Los mecanismos patogénicos de la recaída son desconocidos, no obstante, como se mencionó previamente, la retirada precoz del tratamiento puede ser un factor, bien por la suspensión sin evidencia de remisión histológica o por decisión del paciente, siendo la falta de adherencia al tratamiento un factor clave en la recaídas, especialmente en adolescentes. Por otro lado, la pauta de corticoides administrada a días alternos,

como estrategia para paliar efectos secundarios, también puede desencadenar recaídas, siendo más efectivo una pequeña dosis diaria de corticoides, para mantener en remisión la enfermedad y minimizar la necesidad de dosis altas de corticoides en la recaídas (253).

El retratamiento con la estrategia inicial con la que se alcanzó la remisión inicialmente, permite inducir nuevamente la remisión en el 79% de casos, en los 6 meses posteriores al reinicio del tratamiento. Con cada nuevo tratamiento y recaída, aumenta la frecuencia de efectos adversos a los fármacos empleados y disminuye la probabilidad de una remisión sostenida (268). El riesgo que presentan pacientes que experimentan recaídas, no se limita al aumento de efectos secundarios a fármacos, sino que tiene mayor frecuencia de progresión a cirrosis (40% vs 18%), desarrollo de varices esofágicas (25% frente a 15%) y muerte por insuficiencia hepática (15% frente a 4%) que los pacientes que entran en remisión después de la abstinencia del fármaco (257,269,270).

1.9.8 Manejo de las respuestas subóptimas.

La AASLD (144), contempla las principales opciones de tratamiento en función de las posibles respuesta obtenida tras el inicio del mismo (Tablas 53-60).

Tras lograr la remisión, se debe ir reduciendo progresiva y lentamente la dosis de corticoides a lo largo de 6 semanas, a la vez que realizar una estrecha vigilancia bioquímica y clínica, durante la retirada del fármaco cada 3 semanas y cada 3 meses tras su suspensión, con el objetivo de detectar recaídas. En pacientes que estaban en tratamiento de mantenimiento con azatioprina, esta se puede suspender directamente tras cumplir los criterios de remisión (Tabla 53), debiendo realizarse control clínico y bioquímico de por vida, del mismo modo que si se usó tratamiento con corticoides en monoterapia para inducir la remisión. Como se comentará más adelante, esta suspensión

del tratamiento debe contemplarse al menos 2 años tras el inicio del mismo, recomendación establecida por la AASLD, e incluso extenderse a los 3 años como recomienda la EASL (100,144).

Tabla 53 Criterios y manejo terapéutico de la remisión. *Adaptado de la AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis, 2010 (144).*

Respuesta al tratamiento	Criterios	Manejo
Remisión	-Desaparición de síntomas	-Retirada progresiva de corticoides en 6 semanas
	-Normalización de niveles de bilirrubina e Ig G	-Suspensión de azatioprina
	-Normalización de transaminasas o dismunción respecto su valor inicial siendo < 2 veces LSN	-Controles regulares para detectar recaídas.
	-Histología hepática normal o mínimos hallazgos de inflamación sin evidencia de hepatitis de interfase	

Abreviaturas: LSN límite superior de la normalidad.

Ante el fallo del tratamiento, las principales sociedades (EASL y AASLD) (100) (144), abogan por administrar de 60 mg/día de corticoides durante al menos un mes en la estrategia de monoterapia, mientras que los pacientes donde fracasa la estrategia combinada se recomienda reiniciar dosis de 30 mg/día de corticoides junto con azatioprina a dosis de 2 mg/kg día o 150 mg/día durante 1 mes, si los efectos adversos lo permiten. Si estas pautas han sido efectivas al cabo de un mes, se continuará una pauta descendente, pero si no se produce mejoría se mantendrán estas dosis de forma ininterrumpida o se volverá a la última dosis eficaz si se ha producido empeoramiento en la pauta de descenso (Tabla 54 y 55). Otras opciones pasan por plantearse una inmunosupresión alternativa.

Tabla 54. Criterios y manejo terapéutico del fallo del tratamiento. *Adaptado de la AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis, 2010 (144).*

Respuesta al tratamiento	Criterios	Manejo
Fallo del tratamiento	-Empeoramiento clínico, bioquímico e histológico a pesar del cumplimiento terapéutico.	-Reiniciar corticoides 60 mg/día o 30 mg/día + azatioprina 150 mg/día, durante al menos 1 mes.
	-Aumento de las transaminasas en un 67% respecto a su nivel preivo al tratamiento.	-Descender la dosis cada mes tras la mejoría bioquímica hasta alcanzar dosis de mantenimiento como en la pauta estándar o de primera línea.
	-Desarrollo de ictericia, ascitis o encefalopatía.	

Abreviaturas: LSN límite superior de la normalidad.

Tabla 55. Manejo terapéutico del fallo del tratamiento ampliado. *Adaptado de Czaja AJ. Diagnosis and mangement of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016 (145).*

	Tratamiento combinado		Monoterapia
	Corticoides ¹	Azatioprina	Corticoides ¹
Fallo del tratamiento estándar o de 1 ^o línea	-30 mg/día x 1 mes,	-150 mg/día x 1 mes	-60 mg/día x 1 mes, reducir la dosis de 10 en 10 mg al mes hasta llegar a 20 mg/día como dosis de mantenimiento.
	-20 mg/día x 1 mes si mejoría,	-100 mg/día x 1 mes si mejoría	
	-15 mg/día x 2 semanas	-50 mg/día de mantenimiento si se mantiene la mejoría	-Aumentar dosis durante 1 mes al último escalón con el que se detectó mejoría si hay un empeoramiento.
	-10 mg/día de mantenimiento si mejoría continua.	-Aumentar dosis durante 1 mes al último escalón con el que se detectó mejoría si hay un empeoramiento.	
	-Aumentar dosis durante 1 mes al último escalón con el que se detectó mejoría si hay un empeoramiento.	-Aumentar dosis a 150 mg/día si empeoramiento continuo.	
	-Aumentar dosis a 30 mg/día si empeoramiento continuo.		

¹ Prednisona o prednisolona.

Las estrategia en caso de respuesta incompleta, consisten en un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de corticoides, efectuándose una disminución gradual de la dosis de prednisona en 2,5 mg por mes, hasta alcanzar el nivel más bajo (10 mg diarios)

de modo que las transaminas permanezcan estables o empleando azatioprina a largo plazo (2 mg/kg al día) en individuos con intolerancia a los corticosteroides que requieren tratamiento continuo (144) (145)(Tabla 56 y 57).

Tabla 56. Criterios y manejo terapéutico y de la respuesta incompleta. *Adaptado de la AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmun hepatitis, 2010* (144).

Respuesta al tratamiento	Criterios	Manejo
Respuesta incompleta	-Leve o ausencia de mejoría clínica, bioquímica e histológica durante el tratamiento.	-Reducir la dosis de fármacos a al minimo nivel posible para evitar un empeoramiento.
	-No se logran los criterios de remisión tras 3 años de tratamiento.	-Tratamiento indefinido.
	- No se detecta empeoramiento.	

Tabla 57. Manejo terapéutico de la respuesta incompleta ampliado. *Adaptado de Czaja AJ. Diagnosis and mangement of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016* (145).

	Tratamiento combinado		Monoterapia
	Corticoides ¹	Azatioprina	Corticoides ¹
Respuesta incompleta	-10 mg/día	-2 mg/kg/día	-20 mg/día
	-Reducir dosis progresivamente para mantener bioquímica hepática normal o casi normal con el objetivo de intentar retirada de corticoides.	-Dosis fija a medida que se reduce la dosis de corticoides con el objetivo de mantener azatioprina indefinido.	-Reducir dosis progresivamente para mantener bioquímica hepática normal o casi normal.

¹ Prednisona o prednisolona.

La intolerancia a fármacos o toxicidad, puede provocar la suspensión prematura del tratamiento con independencia de la repuesta al mismo, lo que obliga a modificaciones en las estrategias convencionales para lograr la remisión con el fármaco mejor tolerado, empleando la mínima dosis o ajustada al paciente, aunque también se pueden plantear tratamiento alternativos como el uso de micofenolato (144) (145)(Tabla 58 y 59).

Tabla 58 Criterios y manejo terapéutico ante la intolerancia a fármacos. *Adaptado de la AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis, 2010 (144).*

Respuesta al tratamiento	Criterios	Manejo
Intolerancia a fármacos	-Desarrollo de efectos secundarios costméticos no tolerados por el pacientes, osteopenia sintomática, inestabilidad emocional, mal control de HTA y DM, citopenias.	-Reducir la dosis de fármaco o suspensión según la sveridad de los efectos adversos. -Ajuste de dosis a niveles tolerables.

Abreviaturas: HTA hipertensión, DM diabetes mellitus.

Tabla 59. Manejo terapéutico ante intolerancia a fármacos ampliado. *Adaptado de Czaja AJ. Diagnosis and mangement of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016 (145).*

	Tratamiento combinado		Monoterapia
	Corticoides ¹	Azatioprina	Corticoides ¹
Intolerancia a fármacos	-Disminuir dosis o suspensión. -Aumentar azatioprina a dosis de 100-150 mg/día.	-Disminuir dosis o suspensión de azatioprina. -Aumentar la dosis de corticoides cuanto sea necesario o valorar micofenolato 1-2g/día.	-Disminuir la dosis de corticoides o su suspensión. -Añadir azatioprina 50 mg/día y ajuste de dosis.

¹ Prednisona o prednisolona.

Las recaídas son muy frecuentes (50-90%), tras la retirada del tratamiento, sucediendo normalmente en los primeros 12 meses tras la suspensión del tratamiento. En estos casos, la pauta de elección pasa por reanudar la estrategia terapéutica con la que se consiguió la remisión inicialmente (100)(144) (145).

Tabla 60. Manejo terapéutico de la recaída. *Adaptado de Czaja AJ. Diagnosis and mangement of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016 (145)*

	Tratamiento combinado		Monoterapia
	Corticoides ¹	Azatioprina	Corticoides ¹
Recaída tras la retirada	-Reanudar la pauta estándar o de 1º línea de corticoides en estrategia combinada hasta la normalización de la bioquímica hepática.	-Reanudar la pauta estándar o de 1º línea de azatioprina hasta la normalización de la bioquímica hepática.	-Reanudar la pauta estándar o de 1º línea de corticoides en monoterapia hasta la normalización de la bioquímica hepática.
	-Retirada gradual y discontinua a medida que se aumenta la dosis de azatioprina.	-Aumentar la dosis a 2mg/Kg/día y mantener indefinidamente.	-Disminuir la dosis progresivamente hasta la dosis mínima u mantener indefinidamente.

¹ Prednisona o prednisolona.

1.9.9 Duración del tratamiento.

La duración del tratamiento no es uniforme para todos los pacientes. Las condiciones ideales para la suspensión definitiva, pasan por una respuesta completa y sostenida, con normalización de los parámetros de laboratorio (GOT, GPT, Ig G) e histológicos, siendo la duración media del tratamiento de 18-24 meses (100,144), lográndose en el 66-91% de casos (100) (145). Es recomendable la monitorización cada 3 meses con analítica tras la finalización del tratamiento, para posteriormente distanciar el seguimiento cada 6 meses y por último continuar con controles anuales durante toda la vida, con el objetivo de confirmar la normalización mantenida a nivel bioquímica (265). No obstante, la realidad es otra y muchos pacientes no alcanza estos exigentes objetivos.

La realización de una nueva biopsia hepática previa a finalizar el tratamiento es el único método que garantiza la comprobación de la resolución completa de la enfermedad y un punto óptimo para poner fin al tratamiento. De esta forma, hallazgos persistente de hepatitis de interfase con parámetros bioquímicos normales, justificarían

una prolongación del tratamiento para evitar posibles recaídas tras el cese del mismo, puesto que persiste la actividad inflamatoria a nivel histológico (144) (271).

En consecuencia, la decisión final de suspensión del tratamiento ha de consensuarse entre las preferencias el pacientes y la capacidad del médico en vigilar las posible recaídas y poder reiniciar el tratamiento, de ahí que el seguimiento de estos pacientes sea de por vida, a pesar de estar el tratamiento suspendido (145).

1.9.10 Tratamientos médicos alternativos.

Un 10% de pacientes con HAI, el tratamiento estándar o de primera línea no resulta efectivo, bien por falta de respuesta o por efectos secundarios intolerables que obligan a su suspensión. En estos casos, es necesario un tratamiento de segunda o tercera línea (271). Entre los fármacos propuestos destacan, el micofenolato (MMF), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus), 6-mercaptopurina, metotrexato y el AUCD, siendo su eficacia en la HAI una extrapolación de la experiencia que existe de algunos de ellos en el TOH. El beneficio de estos fármacos es su potente poder inmunosupresor y su rápido efecto, no obstante no están exentos de efectos adversos. Los estudios que abalan el uso de estos fármacos de segunda línea, ante respuestas subóptimas con terapias estándar son series de casos cortas, retrospectivos con gran variabilidad en cuanto a dosis e indicación (100).

A continuación se exponen los principales fármacos de segunda línea (Tabla 61):

Tabla 61. Tratamientos de segunda línea para la HAI. *Adaptado de Czaja AJ: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions, 2016* (145). (145)

Tratamientos alternativos	Resultados	Pauta
Micofenolato (100,272,273)	-Principal tratamiento de segunda línea. -Indicada en casos de intolerancia a azatioprina.	1,5-2 g/día + corticoides 0,5-1 mg/kg/día

	-Efectividad variable en enfermedad refractaria a tratamiento. -Fármaco ahorrador de corticoides.	
Ciclosporina (274,275)	-Principal tratamiento de segunda línea. -Reduce las cifras de transaminasas. -Mejora los hallazgos histológicos. -Bien tolerada por lo general por los pacientes.	2-5 mg/g/día
Tacrólimus (276,277)	-Principal tratamiento de segunda línea. -Reduce las cifras de transaminasas. -Mejora los hallazgos histológicos. -Bien tolerada por lo general por los pacientes.	3 mg 3 veces al día
6-Mercaptopurina (271) (278)		12,5-25 mg/día + corticoides
AUDC (279) (280)		13-15 mg/día
Budesonida (145) (281)	-Resultados similares a tratamiento de 1º línea en jóvenes. -Preferiblemente emplear en HAI leve, no cirrosis o HAI no complicad, paciente que no toleran corticoides.	6-9 mg/día + azatioprina 1-2 mg día

Abreviaturas: AUDC ácido ursodexosicólico.

Otros fármacos empleados de manera anecdótica como estrategias terapéuticas en casos refractarios a los tratamiento anteriores se muestran en la tabla 62.

Tabla 62. Otras terapias alternativas para la HAI. Adaptado de Czaja AJ: *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions*, 2016 (145).

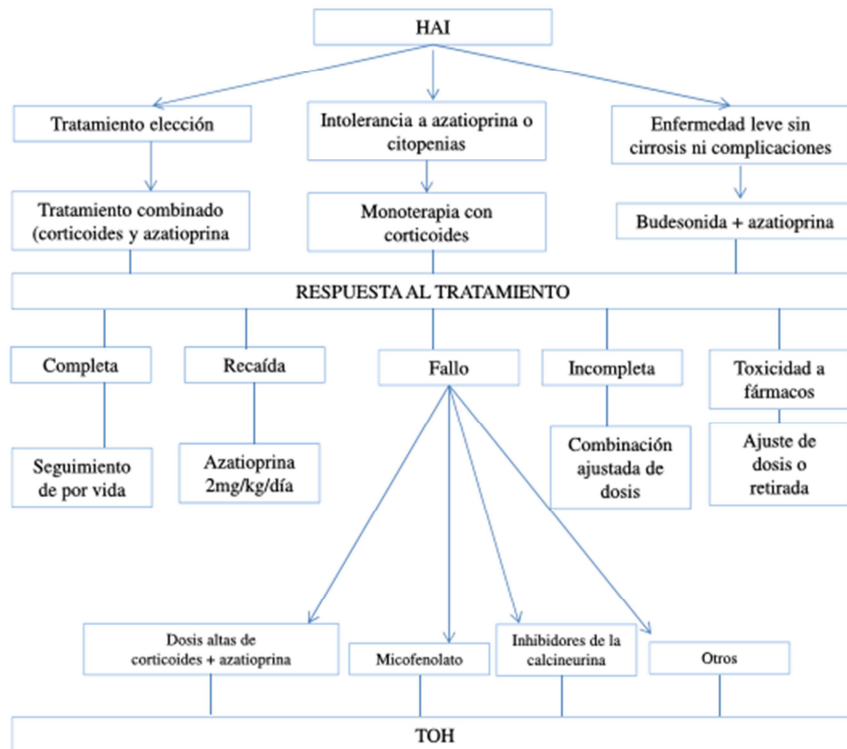
Otras alternativas terapéuticas	
Ciclofosfamida	(1-1,5 mg/Kg/día)
Metotrexato	(7,5mg/ semanales)
Rituximab	2 infusiones de 1000 mg, con 2 semanas de diferencia
Infliximab	5mg/kg en la semana 0,2,6 y posteriormente cada 4-8 semanas
Sirólimus	1-3 mg/día ajustados para mantener niveles séricos 5-8 μ g / dL)

Abreviaturas: AUCD ácido ursodexosicólico.

Todos ellos han sido probados en estudios con una muestra limitada de pacientes, donde resulta arriesgado extraer conclusiones para asentar una indicación firme, además suelen emplearse en pacientes que asocian otras enfermedades autoinmunes además de la HAI, por lo que en casos en que se tenga que recurrir a estrategias de segunda o tercera línea es conveniente el consenso con un experto en estos tratamientos, puesto que ninguno está exento de efectos adversos (100,145).

A continuación se muestra el algoritmo terapéutico a seguir, según la respuesta al tratamiento estándar o de primera línea en la HAI (Algoritmo 5).

Algoritmo 5. Algoritmo terapéutico en la HAI. Adaptado de Czaja AJ: *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*, 2015 (148).



Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, TOH trasplante hepático.

1.9.11. Tipos de tratamiento y respuesta en los estudios seleccionados.

En los estudios sobre HAI seleccionados a nivel mundial, también se evaluó la estrategia terapéutica empleada así como la respuesta al tratamiento y se expone de manera detallada en la Tabla 63.

Tabla 63. Estrategias terapéuticas y respuesta al tratamiento de los pacientes con HAI de los estudios seleccionados a nivel mundial.

	Monoterapia	Combinado	No tratamiento	Monoterapia	Combinación	No tto	Completa	Incompleta	E. 2º	Fallo tto.	Suspensión	Recaída
Van Gerven et al. (110)	-	-	-	34% CE o AZA	49%	17%	-	-	-	-	-	-
Toda G et al. (62)	79% CE 1% AZA 8,3% AUDC	-	12%	-	-	-	89%	10%	-	7,6%	-	-
Díaz- Ramirez GS et al. (119)	5,4% CE 1,8% otros ¹	80,2% CE+AZA	5%	4,9% CE 21,3% IM ²	64,3%	6,1%	84%	12,2%	28%	2,9%	3,4%	15,9%
Takahashi A et al.(120)	29%CE 15,4% AUDC	15,5% CE+ AZA 55,2%CE+AUDC	11,3%	-	-	-	97,7%	-	-	-	-	24,3%
Delgado JS et al. (113)	6,1% CE 10,2% B	72,5% CE+AZA 11,2%B+AZA	2%	-	-	-	58%	42%	32%	-	-	19,6%
Kim BH et al. (2013) (122)	37,7% CE	36,8% CE+AZA	25%	-	-	-	85,7%	10,5%	-	3,9%	-	-
Lee JH et al. (123)	33% CE	37%CE+AZA	24%	-	-	-	70%	-	-	-	85,5%	26%
Kil JS et al. (124)	14% CE 0,3%AZA	86% CE+AZA	0%	-	-	-	83,7%	12,8%	-	3,5%	28%	54,1%
Miyake Y et al. (125)	74% CE 12% AUDC	7% CE+AZA 7% CE+ AUDC	0%	64%	9,5% CE+AZA	-	85,7%	-	-	-	-	39%
Haider AS et al. (117)	80% CE	17% CE+AZA	2% datos no disponibles	17%	73% CE+AZA	10%	76%	19%	-	-	-	-
Muratori P et al. (126)	-	-	0%	-	-	-	26%	47%	-	27%	-	-
Hurlburt KJ et al. (112)	77,5% ²	-	22,5%	-	-	-	76,5%	10,5%	-	-	-	-
Minuk GY et al. (127)	63% ²	-	37%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lim KN et al. (128)	AA 78% CE RB 79% CE	22% CE+AZA 21% CE+AZA	0%	-	-	-	50% 48%	-	-	-	-	-
Yoshizawa K et al. (115)	85,4% CE 15,6% AUDC	-	-	-	-	-	95%	-	-	5%	-	-
Roye-Green K et al.(130)	42% CE	-	-	20%	-	-	-	-	-	-	-	4%
Zolfino T et al. (131)	100% ²	-	0%	-	-	-	33%	25%	-	-	41,6%	25%

Joshita S et al. (132)	94% CE 4% AUDC	-	2%	57% CE 8% AZA	8% CE+AZA	-	71%	-	-	-	10%	30%
Fujiwara K et al. (134)	90% CE 3% BU 7% AUDC	0%	0%	-	-	-	100%	-	-	-	-	20%
Koay LB et al. (65)	56% CE	0%	44%	-	-	-	59%	11%	-	18,5%	-	11%

¹No se especifica que tipo de fármaco inmunomodulador se administra.

²Corticoides o corticoides y azatioprina (no desglosa el porcentaje de paciente en los que se emplea corticoides en monoterapia o tratamiento combinado de corticoides y azatioprina).

Abreviaturas: CE corticoides, AZA azatioprina, AUDC ácido ursodexosicólico, BU budesonida AA afroamericanos, RB raza blanca, IM inmunomodulador

La estrategia terapéutica inicial más empleada en todos los estudios anteriores, fue la monoterapia con prednisona y el tratamiento combinado de prednisona y azatioprina en porcentaje variable según los estudios. Del mismo modo en el tratamiento de mantenimiento también son empleado ambas estrategias. En cuanto a la respuesta al tratamiento, hay un predominio de respuesta completa (en la mayoría de estudio >75% de los pacientes logran remisión con tratamiento), mientras que las cifras de respuesta incompleta son más variables 10-42%. Las tasas de fallo al tratamiento oscilan entre 3-8% en la mayoría de los estudios seleccionados, a excepción del estudio de Muratori P et al.(126) , donde se llegan a registrar cifras de fracaso al tratamiento de hasta 27%. Por último, las recaídas se sitúan entre 16-26%, a excepción del estudio de Kil JS et al. (124), donde se llegan a registrar hasta 54,1% de recaídas.

1.9.12 Trasplante hepático en la HAI.

El Registro europeo de Trasplante Hepático estimó en 2002, que un 4% de los trasplantes realizados entre 1998 y 2001 se debían a la HAI, cifra muy distanciada de otras causas de hepatopatía como, cirrosis por alcohol (30% de los TOH) y cirrosis inducida por virus (42% de los TOH), hecho que se debe a la existencia de un tratamiento efectivo, que puede llegar a inducir la remisión en aproximadamente un 90% de pacientes, siendo la supervivencia a los 10 años inferior al 30% sin tratamiento (144,282). La AASLD estima que la HAI es la indicación para TOH en aproximadamente 2-3% de los pacientes pediátricos y 4-6% de los receptores adultos en los Estados Unidos y Europa (144). El TOH en la HAI es el tratamiento de elección en pacientes en los que la enfermedad progresa a cirrosis descompensada, con una puntuación MELD>15, aquellos con hepatocarcinoma que cumplen los criterios de TOH, y para pacientes con insuficiencia hepática aguda (144). Como se muestra en el

Algoritmo 5, las respuestas subóptimas al tratamiento estándar de 1° línea y de 2° línea, puede conducir también a un TOH, constituyendo el último escalón terapéutico (222).

Los resultados a largo plazo después del TOH para la HAI son excelentes, con tasas de supervivencia de 5 a 10 años de próximas al 75% (283), siendo los factores asociados con el mal resultado del tratamiento médico y la necesidad de TOH en la HAI tipo I la remisión bioquímica tardía, pacientes jóvenes, presentación aguda, MELD > 12 y múltiples recaídas tras finalizar tratamiento médico (222,283).

En un intento de estandarizar las indicaciones para TOH en la HAI, la AASLD establece las siguientes recomendaciones para indicar un TOH en la HAI (283) (Tabla 64).

Tabla 64. Recomendaciones de la AASLD respecto a las indicaciones de TOH en la HAI. Adaptado de *AASLD Practice Guidelines: Evaluation for Liver transplantation in adults, 2014* (283).

HAI descompensada que no responden a tratamiento o no son candidatos apropiados para terapias médicas (IA).
--

HAI que se presenta como insuficiencia hepática aguda si la recuperación con tratamiento médico es poco probable (IB).

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune.

La EASL, establece similares recomendaciones a las americanas para indicar el TOH en pacientes con HAI (284)(Tabla 65).

Tabla 65 Recomendaciones de la EASL respecto a las indicaciones de TOH en la HAI. Adaptado de *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation, 2016* (284).

Cirrosis descompensada secundaria a HAI que no responde a tratamiento médico (II-3).
--

Hepatitis fulminante, cuando el tratamiento inmunosupresor suele ser ineficaz y potencialmente nocivo debido al riesgo de sepsis (II-3).
--

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune.

Una combinación de prednisona e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus con mayor frecuencia que la ciclosporina) es la estrategia en cuanto a inmunosupresión más común después del TOH (282,285,286).

a. Recurrencia de la HAI en el postrasplante.

Se estima que la recurrencia de la HAI en el postrasplante, sucede en un 20-30% en adultos y en un 12-46% en edad pediátrica, siendo 4,6 años el promedio de tiempo

desde el TOH hasta la recurrencia (282,286–290). Los criterios diagnósticos para establecer una HAI recurrente se exponen en la Tabla 66.

Tabla 66. Criterios diagnóstico de la HAI recurrente en postrasplante *Adaptado de AASLD Practice Guidelines: Evaluation por Liver traplanstation in adults, 2014 (283).*

Criterios diagnóstico de HAI recurrente

1. TOH por HAI.
2. Persistencia de autoanticuerpo > 1:40.
- 3 Elevación sostenida de transaminas (> 2 veces LSN)
4. Hipergammaglobulinemia y/o aumento de IgG.
5. Hallazgos histológicos: infiltrado de células plasmocitarias, hepatitis de interfase, puentes de necrosis y fibrosis.
6. Respuesta a corticoides.
7. Exclusión de otras causas de disfunción del injerto.

Abreviaturas: TOH trasplante hepático ortotópico, HAI hepatitis autoinmune, LSN límite superior de la normalidad.

Vogel A et al. (282), evaluó los resultados de 28 pacientes trasplantados con HAI, detectándose una superviviencia a los 5 años en pacientes adultos del 78,2%, detectándose más rechazos agudos que precisaron tratamiento con corticoides, que el grupo trasplantado por otras causas (88% vs 50%). La HAI recurrió en 9 de 21 pacientes, hecho que puede variar según los criterios seleccionados para considerar la recurrencia (criterios bioquímicos o histológicos), empleándose en la práctica clínica habitual la elevación de las transaminasas, por lo que se puede subestimar la recurrencia de la HAI. Otros trabajos estiman la recurrencia en 10-35%, incluso puede alcanzar el 68% tras 5 años de seguimiento (282).

Entre los factores identificados que pueden predecir o asociarse a la recurrencia postrasplante, fueron la presencia de HLA DRB1*03, no obstante hay datos discordantes entre autores, viéndose también asociado al HLA DRB1*04 (144). El nivel de autoanticuerpo previo al TOH, tampoco se ha correlacionado con la recidiva, no obstante Vogel A et al, detecta que el 36% de los pacientes que se trasplantaron tenían el autoanticuerpo SLA/LP, por lo que apoya los resultados de otros autores respecto a

las implicaciones pronósticas de este anticuerpo (mayor progresión a cirrosis y necesidad de TOH) (282,291–294).

Respecto a la estrategia terapéutica en la HAI recurrente, no está bien establecida. Se recomienda que debe iniciarse tratamiento con prednisona y azatioprina en dosis ajustadas para lograr respuesta bioquímica o aumentar las dosis de corticoides y optimizar los niveles de inhibidores de la calcineurina (preferiblemente, tacrolimus). La incapacidad de normalizar los niveles séricos de GOT y GPT justifica la asociación de micofenolato. Si la respuesta continúa siendo inadecuada, tacrolimus debe reemplazarse por ciclosporina o ambos inhibidores de la calcineurina por sirolimus. La AASLD no recomienda la suspensión de corticoides tras la remisión en una HAI recurrente en el postrasplante, debido al riesgo de pérdida del aloinjerto (144).

El pronóstico de los pacientes tratados por HAI recurrente es comparable al de los pacientes trasplantados por HAI que no experimentan recidiva (295). Aunque solo una minoría de pacientes evoluciona a cirrosis y requiere un nuevo trasplante, se debe considerar esta opción en casos de HAI recurrente refractaria (296–298).

b. HAI de novo en postrasplante.

La HAI puede desarrollarse de “novo” tras un TOH indicado por otra etiología distinta a la HAI. Por los estudios realizados al respecto, el riesgo de este hecho no parece relacionarse con la etiología primaria que motivó el trasplante, presentándose en niños tras TOH por atresia biliar, déficit de alfa1-antitripsina, Síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar primaria, CEP y la insuficiencia hepática aguda, mientras que en adultos, las indicaciones primarias del TOH fueron CBP, CEP, cirrosis por alcohol, cirrosis de por VHC, enfermedad de Wilson e insuficiencia hepática aguda (299). De esta forma ha de considerarse en el diagnóstico diferencial una HAI de novo

en todo paciente (pediátrico y adultos) con disfunción del injerto en el postrasplante, con independencia de la etiología primaria por la que indicó el TOH (144).

Respecto al manejo de esta entidad, del mismo modo que sucede en la HAI recurren en el postrasplante, el tratamiento es empírico. Parece razonable, emplear tratamiento con corticoides asociado o no a azatioprina en estos casos, como estrategia primaria, detectándose éxito en algunas series de casos (299,300), no obstante hay discrepancias entre autores (301,302). Es por ello que la recomendación actual es la de emplear corticoides o su asociación con inhibidores de la calcineurina y si la respuesta es incompleta, se debe asociar azatioprina o micofenolato (144)(302).

2. OBJETIVOS.

Los objetivos planteados para el desarrollo de esta tesis son los siguientes:

1. Estudiar la epidemiología de la HAI en la Región de Murcia.
2. Determinar las características demográficas, clínicas, bioquímicas, perfil de anticuerpos, histológicas y terapéuticas en el momento del diagnóstico de la enfermedad.
3. Analizar el perfil clínico de los pacientes con HAI seronegativa.
4. Analizar la evolución de los pacientes diagnosticados de HAI en la Región de Murcia.
5. Identificar factores pronósticos de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia en la HAI.

3. HIPÓTESIS.

La HAI ha sido ampliamente estudiada por múltiples autores siendo uno de los mayores exponentes AJ. Cazja. No obstante, quedan incógnitas por dilucidar, dada su heterogeneidad, no existiendo datos clínicos, bioquímicos, inmunológicos, evolutivos o histológicos patognomónicos, además de variabilidad entre diferentes poblaciones y regiones a nivel mundial. Es por tanto, que un mayor conocimiento de las características fenotípicas de esta entidad en nuestro país y en la Región de Murcia, ayudará al diagnóstico futuro de nuevos pacientes, un manejo terapéutico más individualizado y a mejorar su pronóstico.

4. MATERIAL Y MÉTODO.

4.1 Tipo de estudio.

Para alcanzar los objetivos fijados, se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de HAI previo a 2014 y un análisis de los pacientes diagnosticados desde el año 2014 en que se inició el estudio hasta 2017. El estudio es de corte transversal, al evaluar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, histológicas y terapéuticas en el momento del diagnóstico, así como de corte longitudinal, ya que se evaluaron y compararon dichas características en tres puntos en el tiempo, en una muestra de 170 pacientes con HAI en la Región de Murcia.

4.2 Ámbito de estudio y proceso de recogida de datos.

La Región de Murcia es una Comunidad Autónoma uniprovincial, situada al sudeste de España, con una población de 1.464.847 habitantes a fecha de 2016, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)(303).

El Servicio Murciano de Salud (SMS) es el organismo encargado del sistema de prestaciones sanitarias públicas de dicha comunidad, la cuál está englobada en el Sistema Nacional de Salud (SNS), creado en 1986. Desde un punto de vista sanitario, la Región de Murcia está dividida territorialmente en nueve Áreas de Salud (Tabla 67).

Tabla 67. Distribución territorial del Servicio Murciano de Salud

Áreas de Salud	Localización	Hospital de referencia
Área I	Murcia/Oeste	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA)
Área II	Cartagena	Hospital General Universitario Santa Lucía (HUSL)
Área III	Lorca	Hospital General Universitario Rafael Méndez (HRM)
Área IV	Noroeste	Hospital Comarcal del Noroeste
Área V	Altiplano	Hospital Virgen del Castillo
Área VI	Vega Media del Segura	Hospital General Universitario Morales Meseguer (HUMM)
Área VII	Murcia/Este	Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS)
Área VIII	Mar Menor	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
Área IX	Vega Alta del Segura	Hospital de la Vega Lorenzo Guirao

Los datos de los pacientes seleccionados para el estudio, fueron recogidos de todas las Áreas de Salud de la Región de Murcia durante los años 2014-2017. Para ello, se realizó una búsqueda en el sistema de historia clínica electrónica de los pacientes con diagnóstico de HAI y la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 MC) correspondiente a la misma (571.42). Este proceso fue llevado a cabo en los Servicio de Documentación Clínica, de cada una de las Áreas de Salud de la Región de Murcia implicadas en el estudio, previa aprobación del proyecto tesis doctoral por el Comité de Investigación del HGURS (ANEXO 1) así como la autorización por parte del gerente o Jefe de Servicio o Sección de cada una de las Áreas de Salud participantes. Asimismo se contactó con los distintos especialistas en Aparato Digestivo, especialmente aquellos que se dedican de forma más específica a la hepatología para que nos proporcionasen los listados de pacientes con el diagnóstico de HAI.

El HCUVA fue el primer hospital por el que se inició la recogida de datos de los pacientes con diagnóstico de HAI. Posteriormente, se continuó la recogida de datos en el orden expresado en la Tabla 68.

Tabla 68. Orden de recogida de datos de los pacientes seleccionados

Hospital de referencia	Año de recogida de datos
1. HGPUVA	2014-2015
2. HGURS	2015
3. HRM	2015
4. HGUMM	2015
5. Hospital Comarcal de Noroeste	2016
6. HUSL)	2016
7. Hospital los Arcos de Mar Menor	2016
8 Hospital Vega Alta del Segura	2016
9. Hospital Virgen del Castillo	2016

4.3 Selección de pacientes.

La **población diana** de este estudio está constituida por todo los pacientes diagnosticados de HAI de la Región de Murcia. La **muestra del estudio** se compuso de los pacientes diagnosticados de HAI de cada uno de los hospitales públicos de la Región de Murcia accesible a la investigación, definida en base a criterios geográficos,

temporales así como de inclusión. Los *criterios de inclusión* para formar parte del estudio fueron:

- a) Pacientes diagnosticados de HAI en la Región de Murcia.
- b) Pacientes mayores de 18 años en el momento del diagnóstico de la HAI.
- c) Pacientes con síndromes de solapamiento: HAI- CBP y HAI-CEP.
- d) Pacientes con HAI con independencia de si se inició tratamiento o no.
- e) Pacientes con HAI con independencia de si se realizó biopsia hepática o no.

Por otro lado, los *criterios de exclusión* del estudio fueron:

- a) Población pediátrica, entendida como aquella menor de 18 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad.
- b) Pacientes diagnosticado de CEP sin evidencia de solapamiento con HAI.
- c) Pacientes diagnosticados de CBP sin evidencia de solapamiento con HAI.
- d) Paciente con diagnóstico reciente de HAI y seguimiento de la evolución menor de 1 año.
- e) Pacientes con datos incompletos, no concluyentes o dudosos de HAI.

Se revisaron un total de 235 historias clínicas inicialmente catalogadas de HAI, seleccionando 170 pacientes con HAI, en base a los criterios de inclusión y exclusión. La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva desde 2014 y se estudió la evolución de los nuevos casos diagnosticados a partir de ese año hasta enero de 2017.

A todos los pacientes seleccionados, se calculó el Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento establecido en 1998 por la IAIHG y el Sistema de Puntuación Simplificado publicado en 2008, aplicando únicamente el Sistema de Puntuación Revisado Postratamiento en los pacientes que recibieron alguna terapia específica para

la HAI. De esta forma, se incluyeron en el estudio pacientes que tras la aplicación de cualquier Sistema de Puntuación de los anteriormente descritos obtuvieron puntuaciones diagnósticas para “HAI probable” (considerado para el Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento puntuaciones entre 10-15, Postratamiento puntuaciones entre 12-17 y para el Sistema de Puntuación Simplificado puntuaciones > 6) o “ HAI definitiva” (considerado para el Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento puntuaciones > 15 , Postratamiento puntuaciones > 17 y para el Sistema de Puntuación Simplificado puntuaciones > 7).

Tras la selección de pacientes, se analizaron variables demográficas, clínicas, analíticas, radiológicas, histológicas, de tratamiento y evolutivas, que fueron recogidas en el cuaderno de recogida de datos de cada paciente (ANEXO 2) en 3 momentos en el tiempo:

- Tiempo A: entendido como el momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Tiempo B: a los 3 años del diagnóstico de la enfermedad.
- Tiempo C: al final del seguimiento, entendido como el momento de la recogida de los datos en cada paciente. Dicha información fue actualizado en Enero de 2017, fecha en la que finaliza la inclusión de nuevos datos.

Los pacientes con un tiempo de seguimiento inferior a 3 años, se recogieron los datos únicamente en dos puntos en el tiempos, al diagnóstico de la enfermedad y al final del seguimiento.

4.4 Tamaño muestral.

Se estimó previo a la realización del estudio que el tamaño muestral necesario para garantizar la representatividad de la muestra debía ser de 140 pacientes, asumiendo que el total de pacientes afectados de HAI en la Región de Murcia eran 337

aproximadamente (N=337). Estos datos se basaron en el número de habitantes de la Región de Murcia (1.467000 en el año 2014), en la prevalencia de la enfermedad en Europa (15-25 casos por cada 100.000 habitantes en Europa) y se asumió un error máximo del 8,3% (n.c=95%). No obstante, y con el fin de asegurar una mayor potencia estadística en el estudio, se incluyeron un total de 170 pacientes.

4.5. Variables del estudio. Definiciones.

Las variables analizadas y sus características en el estudio, se agruparon en 10 categorías (Tabla 69), que se definirán cada una de ellas en apartados sucesivos. Además, todas las variables aparecen recogidas en el Cuaderno de recogida de datos de cada paciente (ANEXO 2).

Tabla 69. Listado de variables analizadas del estudio agrupadas por categorías.

CATEGORÍAS	
Epidemiológicas, filiación y demográficas	<ul style="list-style-type: none"> -Código de identificación. -Área de Salud por lugar de residencia. -Área de Salud de seguimiento. -Servicio de procedencia. -Servicio de seguimiento. -Edad al diagnóstico. -Año del diagnóstico. -Fecha nacimiento. -Sexo.
Antecedentes generales e historia familiar-personal de autoinmunidad	<ul style="list-style-type: none"> -Antecedentes personales de alergias a fármacos, HTA, DM tipo 2, DLP y hábitos tóxicos. -Consumo de fármacos hepatotóxicos. -Antecedente de hepatitis criptogénica. -Antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes. -Antecedentes familiares de HAI.
Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> -Motivo de consulta inicial. -Manejo del paciente al inicio. -Clínica en el debut. -Tipo de síntomas y signos al diagnóstico. -Hepatitis crónica en el diagnóstico. -Cirrosis hepática en el diagnóstico. -Forma de debut de la enfermedad. -Tipo de debut agudo. -Síndrome solapamiento asociado.
Analíticas	<ul style="list-style-type: none"> -Hemograma, bioquímica, coagulación básica. -Perfil férrico. -Perfil del cobre. -Perfil lipídico. -Alfa 1 antitripsina.

	<ul style="list-style-type: none"> -Hormonas tiroideas. -Ig G y M. -Alfa-fetoproteína. -Serología y carga viral.
Anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> -Anticuerpos convencionales (ANA, SMA, antiLKM1 y AMA). -Anticuerpo no convencionales (SLA, anti-LC1, ASGPR, actina, pANCA, SP100, GP210). -HAI seronegativa. -Tipo de HAI.
Radiológicas	<ul style="list-style-type: none"> -Hallazgos en las pruebas de imagen (ECO y Colangio-RMN).
Histológicas	<ul style="list-style-type: none"> -Tipo de lesión hepática en ecografía. -Realización de biopsia hepática. -Biopsia hepática no encontrada. -Biopsia hepática no realizada. Causas. -Biopsias de calidad óptima para su interpretación. -Hallazgos histológicos. -Hallazgos histológicos típicos de HAI. -Otros hallazgos no típicos de HAI.
Sistemas de Puntuación	<ul style="list-style-type: none"> -Puntuaciones globales pretratamiento y postratamiento del Sistema de puntuación Revisado y puntuación del Sistema de Puntuación Simplificado. -No diagnóstico de HAI. -HAI probable. -HAI definitiva.
Terapéuticas	<ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento inicial y de mantenimiento . -Dosis inicial y de mantenimiento. -Dosis de corticoides al asociar azatioprina. -Efectos secundarios globales de prednisona y azatioprina. -Respuesta al tratamiento. Óptima/subóptima. -Tratamientos de rescate o segunda línea. -Respuesta a tratamiento de rescate o segunda línea. -Suspensión global del tratamiento. -Causas de suspensión de tratamiento. -Duración global del tratamiento. -Recaídas. -Tratamiento en la recaída. -Tiempo hasta la recaída.
Evolutivas	<ul style="list-style-type: none"> -Variables evolutivas analíticas. -Variables evolutivas clínicas. - TOH. -Causas de TOH. -Recidiva de la HAI tras TOH. -Tiempo en producirse la recidiva tras TOH. -Desarrollo CHC -Tratamiento en caso de lesión maligna en prueba de imagen. -Mortalidad global. -Causas de fallecimiento -Supervivencia global

Abreviaturas: HTA hipertensión arterial DM diabetes mellitus, DLP dislipemia ANA anticuerpo antinucleares, anti-SMA anticuerpo anti-musculo liso, antiLKM1 anticuerpo anti microsomales de hígado/riñón, AMA anticuerpo antimitocondrial, anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, ASGPT anticuerpo contra el receptor de la asialoglicoproteína, p-ANCA anticuerpo contra citoplasma de neutrófilos, Sp 100 anticuerpo antiS100p, GP 210 anticuerpo anti GP210, ECO ecografía abdominal, RMN resonancia magnética nuclear, HAI hepatitis autoinmune, TOH trasplante hepático, CHC carcinoma hepatocelular.

4.5.1. Variables epidemiológicas, filiación y demográficas.

Las definiciones dentro de este grupo de variables se especifican a continuación:

Código de identificación: consistente en la asignación de un código alfanumérico a cada paciente en base al hospital de seguimiento y orden de recogida de los datos del paciente en cada hospital.

Área de Salud por lugar de residencia: consistente en el Área de Salud a la que pertenece el paciente con diagnóstico de HAI.

Área de Salud del seguimiento: consistente en el hospital donde el paciente fue seguido desde el diagnóstico de la HAI. En caso que el paciente fuera diagnosticado en otro centro, distinto al de seguimiento, será incluido en el hospital donde se realizó el seguimiento.

Servicio de procedencia: consistente en el servicio clínico desde el que se derivó el paciente para estudio.

Servicio de seguimiento: consistente en el servicio clínico que realizó el seguimiento del paciente tras su diagnóstico de HAI.

Edad del diagnóstico: consistente en la edad (medida en años) en que la enfermedad fue diagnosticada en el paciente.

Año del diagnóstico: consistente en el año en que fue diagnosticada la enfermedad.

Fecha nacimiento: consistente en la fecha de nacimiento del paciente con diagnóstico de HAI.

Sexo: consistente en el sexo del paciente (hombre/mujer).

4.5.2 Variables antecedentes generales e historia familiar-personal de autoinmunidad.

En todos los pacientes del estudio se registraron los antecedentes personales generales, como historia de alergia a fármacos, presencia de Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) o Dislipemias (DLP) en el momento del diagnóstico de la HAI. También se evaluó si en el momento del diagnóstico de la HAI, el paciente estaba o había consumido recientemente algún fármaco hepatotóxico.

Las definiciones de las variables dentro de esta categoría se muestran a continuación:

Antecedentes personales de alergias a fármacos y/o HTA y/o DM tipo 2 y/o DLP: consistente en si el paciente tenía el diagnóstico de alergia a fármacos y/o HTA y/o DM tipo 2 y/o DLP en el momento del diagnóstico de la HAI.

Hábitos tóxicos: consistente en si el paciente era fumador en el momento del diagnóstico o consumidor de alcohol, así como el grado de alcohol del que era consumidor.

Consumo y tipo de fármacos hepatotóxicos: consistente en si el paciente consumía algún tipo de fármaco hepatotóxico en el momento en que fue diagnosticado de HAI y el tipo de fármaco.

Antecedente de hepatitis criptogenética: consistente en si el paciente había sido diagnosticado de hepatitis de origen no filiado, previamente al diagnóstico de HAI.

En los pacientes seleccionados del estudio, también se investigó si se hacía referencia en la historia clínica a los antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI así como antecedentes familiares de otras

enfermedades autoinmunes y de HAI. Las definiciones de las variables dentro de esta categoría se muestran a continuación:

Antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes: entendida como si el paciente padecía alguna enfermedad autoinmune asociada a su HAI en el momento del diagnóstico. También se determinó si la HAI se diagnosticó posteriormente a la otra enfermedad autoinmune asociada.

Antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes: entendida como si el paciente tenía otros familiares (1º o 2º grado) con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes.

Antecedentes familiares de HAI: definida como si el paciente tenía antecedentes de otros familiares (1º o 2º grado) con diagnóstico previo de HAI.

4.5.3 Variables clínicas.

En el estudio, se evaluó el motivo que suscitó la derivación del paciente para estudio por sospecha de hepatopatía, así como si el paciente fue ingresado para estudio o fue evaluado de forma ambulatoria hasta que se acabó diagnosticando de HAI.

Las definiciones de estas variables se muestran a continuación:

Motivo de consulta inicial: consistente en el motivo por el que consultó el paciente por primera vez.

Manejo del paciente inicial: consistente en si el paciente al diagnóstico de la enfermedad, fue ingresado o se manejó ambulatoriamente.

Del mismo modo, se registraron las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, consistente en si el paciente tuvo síntomas al inicio de la enfermedad, el tipo de síntomas/signos así como si el paciente tenía en el momento del diagnóstico una cirrosis o una hepatopatía crónica establecida. Dichas variables fueron evaluadas

además de en el momento del diagnóstico, a los 3 años y al final del seguimiento (Enero de 2017). Las definiciones de estas variables se muestran a continuación:

Asintomático al inicio: el concepto de pacientes asintomáticos al diagnóstico de la enfermedad, fue definida en base a criterios clínicos, consistentes en la ausencia de síntomas, situación que se puede dar tanto en paciente con presentación asintomática como en pacientes con presentación como hepatitis crónica.

Sintomático al inicio: el concepto de pacientes sintomáticos al diagnóstico de la enfermedad, fue definida en base a criterios clínicos, caracterizados por la presencia desde síntomas inespecíficos, como los observados en pacientes con presentación como hepatitis crónica, hasta síntomas marcados observados en paciente con presentación como hepatitis aguda.

Tipos de síntomas y signos en el debut: definido como los síntomas y signos que experimentó el paciente al diagnóstico de la enfermedad.

Hepatopatía crónica en el diagnóstico: definido en base a criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos, como presencia de síntomas inespecíficos, plaquetas por debajo del Límite Normal (LN) ($< 140.000 \text{ mm}^3$) y signos ecográficos como tamaño hepático normal o aumentado, ecoestructura en eco medio, sin atenuación posterior del sonido ni signos de HTP.

Cirrosis hepática en el diagnóstico: definido en base a criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos, como presencia encefalopatía y/o ictericia y/o ascitis, plaquetas $< 90.000 \text{ mm}^3$, albúmina $< 2,5 \text{ g/d}$ y signos ecográficos como superficie hepática irregular, patrón en grano grueso y signos de HTP, como esplenomegalia o varices esófago-gástricas.

En todos los pacientes se clasificó al paciente según la forma de debut de la HAI:

-Presentación asintomática: la definición de presentación como asintomática fue definida en base a criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos, caracterizados por la ausencia de síntomas, cifras de transaminasas < 10 veces el Límite Superior de la Normalidad (LSN), cifras de bilirrubina < 5mg/dl y ecografía sin signos de hepatopatía crónica ni cirrosis.

-Presentación hepatitis crónica: la definición de presentación como hepatitis crónica, fue definida en base a criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos, caracterizándose por ausencia de síntomas o presencia de síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, náuseas, pérdida de peso) con cifras de transaminasas <10 veces del LSN y cifras de bilirrubina < 5mg/dl y datos ecográficos de hepatopatía crónica o cirrosis.

- Presentación hepatitis aguda: la definición de presentación como hepatitis aguda, fue definida en base a criterios clínicos y/o analíticos, caracterizándose por la presencia de síntomas (fiebre, dolor abdominal, ictericia...) y la elevación de transaminasas > 10 veces del LSN, así como cifras de bilirrubina >5 mg/dl. Dentro de este grupo, se define Hepatitis aguda fulminante como la coexistencia en un paciente con criterios clínicos y analíticos de hepatitis aguda, de signos de encefalopatía y coagulopatía.

Del mismo modo a los pacientes con debut agudo se subclasificó en base al tipo de forma aguda de presentación:

-HAI de novo: definida como hepatitis aguda de origen autoinmune sin evidencia de daño hepático previo ni antecedente de hepatitis aguda previa.

-HAI superpuesta a otra hepatopatía: definida como hepatitis aguda de origen autoinmune, desarrollada en un paciente con otra hepatopatía de base distinta a la autoinmune desarrolladas al mismo tiempo.

-HAI tras otra hepatopatía o trasplante hepático: definida como hepatitis aguda de origen autoinmune, desarrollada en un paciente que tuvo otra hepatopatía o fue trasplantado por otra indicación distinta a la HAI.

-HAI aguda sobre crónica: definida como hepatitis aguda de origen autoinmune, en pacientes con hepatopatía crónica de origen autoinmune que no había sido diagnosticada previamente.

En el estudio se incluyeron pacientes con HAI asociada a otra enfermedad hepática autoinmune (Síndrome de Solapamiento), definidos como:

Síndrome de solapamiento HAI-CBP: coexistencia de hallazgos analíticos-serológicos y/o histológicos de HAI y CBP en un paciente.

Síndrome de solapamiento HAI-CEP: coexistencia de hallazgos analíticos-serológicos y/o histológicos de HAI y CEP en un paciente.

4.5.4 Variables analíticas.

En todos los pacientes del estudio se evaluó al inicio (Tiempo A), a los 3 años del diagnóstico (Tiempo B) y al final del seguimiento (Enero 2017) (Tiempo C), parámetros de hemograma (hemoglobina (Hb), hematocrito (HTCO), leucocitos y plaquetas), parámetros bioquímicos (GOT, GPT, FA, GGT, bilirrubina, albúmina, creatinina) y parámetros de coagulación (Actividad de protrombina e INR). En los pacientes con tiempo de evolución de la enfermedad inferior a 3 años, solo se determinó dichas variables basales al inicio y a final del seguimiento. Del mismo modo, al diagnóstico de la enfermedad se evaluó a nivel analítico, el perfil de hierro, cobre, lipídico, determinación de alfa-1 antitripsina, anticuerpos antitrasglutaminasa así como hormonas tiroideas, determinaciones incluidas dentro del protocolo de despistaje de otras causas de hepatopatía, así como la presencia y niveles de Ig G e Ig M.

En casos de paciente con criterios de hepatopatía crónica o cirrosis se determinó a nivel analítico la alfa-fetoproteína.

En todos los pacientes se determinó al inicio del estudio, serología viral de VHA, VHB, VHC y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En casos de serología positiva se determinó la carga viral para comprobar si la enfermedad viral seguía activa en el momento del diagnóstico de la HAI.

4.5.5 Variables anticuerpos.

En todos los pacientes del estudio se investigó la presencia de anticuerpos convencionales, así como si se habían solicitado anticuerpos no convencionales, definidos como:

Anticuerpos convencionales: se consideran anticuerpos convencionales a la presencia de ANA, SMA, anti-LKM1 y/o AMA, los cuales fueron evaluados en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Anticuerpo no convencionales: se consideran anticuerpos no convencionales a la presencia de otros anticuerpo de segunda línea que también puede encontrarse en pacientes con HAI o Síndromes de Solpamiento, como anti-SLA, anti-LC1, ASGPR, actina, pANCA, SP-100 y GP210, los cuales fueron evaluados en el momento del diagnóstico.

Se consideró ANA, SMA y AMA positivos cuando se detectaron títulos de anticuerpos $\geq 1:40$; anti-LKM1 positivos cuando se detectan títulos $\geq 1:10$ y para el restos de anticuerpo, cualquier título se consideró como positivo. Además, también se evaluó el título de anticuerpo de los pacientes con ANA y SMA positivos, clasificándolos en 4 categorías: <1.40 , 1.40 , 1.80 , >1.80 , del mismo modo que se divide en el Sistema de Puntuación Revisado propuesto por la IAIHG en 1998. Por otro lado,

en el estudio se incluyeron pacientes con HAI seronegativa, definida por la ausencia de anticuerpo convencionales, entendido como ausencia de ANA, SMA, anti-LKMI y AMA en el momento de la presentación, hallazgos histológicos de hepatitis de interfase, ausencia de exposición a fármacos hepatotóxicos, consumo diario de alcohol < 25g y ausencia de características histológicas de hepatopatía de otro origen (viral, metabólica o hereditaria) en pacientes >18 años. También se determinó en el estudio el tipo de HAI, en base a la presencia o ausencia de determinados anticuerpos. Se consideró HAI tipo 1, cuando el paciente presentó ANA y/o SMA y HAI tipo 2 cuando el paciente presentó anti-LKMI aislado o asociado a ANA. La distinción en este estudio de la HAI tipo 3, caracterizada por varios autores, por la presencia del anticuerpo anti-SLA, no fue considerada, ya que no ha mostrado un fenotipo clínico distinto a la HAI tipo 1 y 2, además de la frecuente asociación de anti-SLA con otros marcadores serológicos que caracterizan otros tipos de HAI.

4.5.6 Variables radiológicas.

Dentro de las exploraciones radiológicas, la ecografía es la exploración inicial de elección así como la de seguimiento, que se ha de solicitar ante todo pacientes con sospecha de hepatopatía.

En este estudio se evaluó si todos los pacientes disponían o no de ecografía al inicio del estudio (Tiempo A), así como si esta fue normal (ecografía normal al inicio) o patológica (ecografía patológica al inicio). También se evaluó esta variable a los 3 años (Tiempo B), y al final del seguimiento (Tiempo C). Se definió ecografía normal como aquella en la que hígado presentaban un tamaño y/o ecoestructura normal, bazo de tamaño normal sin evidencia de ascitis ni otros signos sugestivos de HTP. Por otro lado se definió ecografía patológica como aquella en la que se evidenció una alteración en el

tamaño y/o la ecoestructura hepática, esplenomegalia, ascitis u otros signos de HTP. Del mismo modo se evaluaron los hallazgos ecográficos en los pacientes con ecografía patológica tanto al inicio (Tiempo A), a los 3 años del diagnóstico (Tiempo B), y al final del seguimiento (Enero de 2017) (Tiempo C). Se definió como ascitis ecográfica a la presencia patológica de líquido a nivel peritoneal observado por ecografía; hepatomegalia ecográfica cuando el diámetro longitudinal a nivel de la línea medio clavicular es superior a 150 mm o en un corte transversal el diámetro anteroposterior de lóbulo hepático izquierdo es superior a 50 mm; esplenomegalia ecográfica cuando el diámetro cefalocaudal es superior a 13 cm y hepatopatía ecográfica cuando el tamaño hepático es normal o está aumentado, ecoestructura en eco medio, sin atenuación posterior del sonido ni signos de HTP y cirrosis ecográfica cuando se observa una superficie hepática irregular, patrón en grano grueso y signos de HTP, como esplenomegalia o varices esofago-gástricas. También se recogió la presencia de esteatosis hepática, definida como la presencia de un aumento de la ecogenicidad en grano fino con alteración de la visualización de los vasos intrahepáticos y atenuación posterior del sonido. Del mismo modo, se investigó si en la ecografía abdominal se evidenciaba alguna Lesión Ocupante de Espacio (LOE) hepática.

En un reducido número de pacientes se realizaron otras pruebas de imagen destacando la colangio-RMN, cuyos hallazgos también fueron recogidos en este estudio. Se definió como colangio-RMN normal aquella en la que la vía biliar estaba preservada y colangio-RMN patológica como aquella exploración en la que la vía biliar presentaba alteraciones como dilatación u obstrucción.

4.5.7 Variables relacionadas con la histología.

En todos los pacientes se investigó si se había realizado previo al inicio del tratamiento biopsia hepática y se analizaron los hallazgos encontrados en la misma. A continuación se definen las siguientes variables:

Realización de biopsia hepática: consistente en si se realizó dicha técnica diagnóstica en los pacientes del estudio.

Biopsias no encontradas: consistente en si tras la revisión de la historia clínica del paciente, no se logró encontrar los resultados de la biopsia hepática o no se pudo averiguar si se realizó.

Biopsia no realizada y causas de su no realización: consistente en si tras la revisión de la historia clínica del paciente, se concluye que esta no fue realizada y los motivos por los que no se realizó.

Biopsia de calidad optima para su interpretación: consistente en si los hallazgos anatomopatológicos de los pacientes en los que se realizó la biopsia hepática, fueron óptimos para poder emitir un diagnóstico anatomopatológico final. Se consideran muestras subóptimas, cuando el diagnóstico final fue de material insuficiente para estudio o indeterminado.

Hallazgos de la biopsia hepática: consistente en si los hallazgos de la biopsia hepática fueron normales o se evidenció cualquier hallazgo patológico, ya fuera típico de HAI o no. En todos los pacientes del estudio en los que se realizó biopsia hepática, se analizó si se encontraron hallazgos típicos de HAI como hepatitis de interfase, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario o rosetas u otras que pudieran resultar excluyentes como la alteración de los conductos biliares. Dichas ítems son los contemplados en el Sistema de Puntuación Revisado (148) en el apartado referente a histología. También

se analizó si se evidenciaron otros hallazgos no típicos, como cirrosis desde un punto de vista histológico, esteatosis o fibrosis.

4.5.8 Variables Sistemas de Puntuación.

Como se ha especificado en el apartado 4.3 de material y método, se calculó la puntuación final siguiendo los Sistemas de Puntuación de la IAIHG, Revisados en 1998 (pretratamiento y postratamiento), así como los Simplificados propuestos en 2008 en todos los pacientes del estudio, permitiendo clasificar a los pacientes en 3 grupos: “No diagnóstico de HAI”, para aquellos que no alcanzaron puntuaciones suficientes para ser clasificados como HAI probable ni HAI definitiva; “HAI probable” considerado por el Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento puntuaciones entre 10-15, Postratamiento puntuaciones entre 12-17 y para el Sistema de Puntuación Simplificado puntuaciones ≥ 6) y “HAI definitiva”, considerado para el Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento puntuaciones > 15 , Postratamiento puntuaciones > 17 y para el Sistema de Puntuación Simplificado puntuaciones ≥ 7 .

4.5.9 Variables terapéuticas.

En todos los pacientes del estudio se analizó el tratamiento inicial definido como el esquema terapéutico con el que se comenzó a tratar al paciente tras su diagnóstico (monoterapia con corticoides o tratamiento combinado de corticoides y azatioprina, iniciado de forma simultánea o en diferido), así como el tratamiento de mantenimiento, definido como el esquema terapéutico que llevaba el paciente a los 2 años de su inicio.

También se recogió la dosis media de los fármacos al inicio, en el mantenimiento, la dosis de corticoides en el momento de asociar azatioprina, así como la media de meses en los que se asoció azatioprina al tratamiento corticoideo inicial (

prednisona o budesonida) en los pacientes en los que se inició tratamiento en monoterapia con corticoides. Se investigaron también, los efectos secundarios globales que los fármacos de primera línea (corticoides y azatioprina) produjeron en los pacientes que recibieron dichos tratamientos, tanto los mismo por los que se tuvo que suspender tratamiento como si solo se tuvo que reajustar la dosis. Del mismo modo, se analizó la repuesta al tratamiento, subclasificándose en:

-Respuesta completa o remisión, definida como resolución clínica y bioquímica (normalización de cifras de transaminasas y bilirrubina).

-Respuesta incompleta, definida como parcial mejoría clínica y bioquímica, con persistencia de transaminasas elevadas a los 3 años del inicio del tratamiento.

-Efectos secundarios, definido como desarrollo de efectos secundarios con el tratamiento que obligan a su suspensión.

-Fallo al tratamiento, definido como empeoramiento clínico y/o analítico a pesar del tratamiento.

En base a las definiciones anteriores, se define como respuesta óptima cuando se produce respuesta completa y respuesta subóptima cuando se produce respuesta incompleta y/o se producen efectos secundarios que obligan a suspender tratamiento y/o fallo terapéutico. En los pacientes con repuestas subóptimas, también se evaluó si se había iniciado algún tratamiento de rescate, definido como los esquemas terapéuticos o fármacos de 2º línea empleados en caso de respuesta subóptimas al tratamiento de 1º línea, evaluándose también la respuesta al tratamiento de rescate (óptima o subóptima). En los pacientes que iniciaron tratamiento, se analizó si este fue suspendido en su totalidad (suspensión global del tratamiento) al final de estudio (Enero de 2017), así cómo las causas de dicha suspensión, calculando la duración global de tratamiento, definido como el tiempo medio medido en meses desde el inicio del tratamiento y su

suspensión. Del mismo modo, se evaluó si en los pacientes que suspendieron tratamiento, se produjo recaída tras la suspensión, *definida como aumento de transaminas x3 veces el límite superior de la normalidad tras finalizar el tratamiento, el tratamiento en la recaída* y se calculó *el tiempo hasta la recaída, definido como la media de meses desde la suspensión del tratamiento y la recaída*.

4.5.10 Variables evolutivas.

En todos los pacientes del estudio se evaluaron variables de medición periódica, que son aquellas variables que se registraron en tres momentos temporales distintos (al diagnóstico de la enfermedad (Tiempo A), a los 3 años (Tiempo B) y al final del seguimiento (Enero de 2017) (Tiempo C). En este grupo se incluyeron variables relacionadas con la clínica, pruebas de imagen y datos analíticos. Además, en todo el periodo de seguimiento se estudió la necesidad de trasplante entre los pacientes del estudio (*trasplantados hepáticos: pacientes del estudio que precisaron de trasplante*), las causas que llevaron al mismo (*causas del trasplante: motivos por los que los pacientes con diagnóstico de HAI se trasplantaron*), si recidivó la HAI en el postrasplante (*recidiva tras trasplante: pacientes con diagnóstico de HAI que fueron trasplantados y en los que reapareció la enfermedad*) y el tiempo en el que se produjo la recidiva.

También se evaluó el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes del estudio (*hepatocarcinoma: pacientes con HAI que desarrollaron un hepatocarcioma a lo largo del periodo de estudio*) y el tratamiento que recibieron.

En último lugar, se determinaron los fallecidos (*mortalidad global: pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento por la hepatopatía de base y/u otras causas*)

así como las causas del fallecimiento. Por otro lado se evaluó la supervivencia global, entendida como los pacientes que siguen vivos al final del seguimiento.

4.6 Análisis estadístico.

Para la realización del análisis estadístico se incluyeron los 170 pacientes seleccionados con diagnóstico de HAI en la Región de Murcia.

Respecto a las variables que hacen referencia a las características descriptivas de la muestras (características basales, de filiación, demográficas, clínicas, analíticas, perfil de anticuerpos, características radiológicas, histológicas, sistemas de puntuación y características terapéuticas), para las variables de naturaleza cuantitativa se obtuvieron los estadísticos descriptivos (media, mediana, desviación típica, rango intercuartílico y los límites confidenciales para la media y mediana con una n.c =95%). [1] Para las variables de naturaleza cualitativa se obtuvo la distribución de frecuencias, porcentajes y porcentajes acumulados. [2] La normalidad de las variables se puso a prueba mediante la técnica de “Kolmogorov Smirnov”. De este modo, para aquellas variables cuantitativas que siguieron una distribución normal, se calculó las medias y las desviaciones típicas y para las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal se calcularon la medianas y los rangos intercuartílicos.

Para evaluar la incidencia y prevalencia de la HAI en la población, en base a los sujetos del estudio, se calculó la incidencia global (casos nuevos/100.000 habitantes) desde el año 2000 hasta 2016, así como por grupos de edad y por sexo. Del mismo modo, se calculó la prevalencia global (casos/100.000 habitantes) en 2016, por edad y sexo en ese año. Los datos de la población global por años en la Región de Murcia, se extrajeron de la página web del INE (303).

Para investigar las características evolutivas, se realizó un análisis de las variables de medición periódica, mediante un diseño de medidas totalmente repetidas, en el que cada uno de los momentos de la medición de la variable formaron parte del factor intrasujeto. Posteriormente, se analizaron esas mismas variables en función del sexo de modo que el análisis estadístico para comprobar la relación de estas variables se llevó a cabo mediante un diseño de medidas parcialmente repetidas.

Para realizar el análisis comparativo de resultados según las características basales de los pacientes se determinó si las medias muestrales independientes de una variable cuantitativa eran similares o no entre dos grupos, se utilizó la prueba paramétrica T-Student, en variables con distribución normal, mientras que las que no siguieron una distribución normal se utilizó el test de Mann-Whitney. Del mismo modo, para determinar si las medias muestrales independientes de una variable cuantitativa eran similares o no entre más de dos grupos se utilizó la prueba ANOVA para variables con distribución normal, utilizando la prueba de Kruskal-Wallis en las que no siguieron dicha distribución. En aquellos casos en los que se obtuvo una prueba de ANOVA estadísticamente significativa, se realizaron pruebas de comparaciones post-hoc, concretamente Tukey y Scheffe. Para la comparación de variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado.

Por último se realizó análisis de regresión logística y de supervivencia. El primero con el fin de identificar factores de mal pronóstico de la HAI, mientras que el análisis de la supervivencia univariante se llevó a cabo mediante “la estimación función supervivencia Kaplan-Meier” y la comparación de las curvas de supervivencia entre las distintas variables (sexo, edad, tipo de HAI, asociación con otras enfermedades autoinmunes, presencia de cirrosis en el diagnóstico de la HAI, respuesta al tratamiento, desarrollo de recaída tras suspensión del tratamiento, forma de presentación y presencia

de síndrome de solapamiento), mediante el método log-Rank y respecto al análisis de supervivencia multivariado se empleó la regresión de Cox hacia atrás (Backward), la cuál es la más recomendada .

El tratamiento de los datos se llevo a cabo con el paquete estadístico SPSS 21.

5. RESULTADOS.

5.1 Análisis descriptivo de la muestra.

5.1.1 Características basales de la muestra. Tabla 70.

Describimos en este apartado las características más destacadas de los pacientes del estudio, que posteriormente se describirán en cada uno de los apartados de forma más detallada. De los 170 pacientes con HAI incluidos en el estudio, su edad media fue de 49,44 años \pm 17,34 (rango 18-85 años), de los cuales, 128 (75,30%) fueron mujeres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la edad media con respecto al sexo. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes del estudio fue de 99,95 \pm 68,32 meses con un rango de 12-420 meses. Respecto a la clínica de los paciente del estudio en el momento del diagnóstico, un 40,60% estuvo asintomático, mientras que un 59,40% manifestó algún síntoma. Por otro lado, se observó en 67 casos (39,40%) que la HAI se asoció a otra enfermedad autoinmune. Los pacientes con cirrosis establecida en el momento del diagnóstico, en base a criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos fueron un 20,58%, mientras que los que tenían datos de hepatopatía crónica libres de cirrosis fueron el 17,05%. En el debut de la enfermedad, el 85,88% y el 82,35% de los paciente, tenían valores de GOT y GPT mayores de dos veces su LSN respectivamente, siendo los niveles de las transaminasas superiores a diez veces su LSN en un 22,35% para GOT y en un 25,29% para GPT. Las medianas de los valores de transaminasas al diagnóstico de la enfermedad, así como de las enzimas de colestasis (FA y GGT) y bilirrubina se muestran en la Tabla 70. La Ig G se determinó en 119 pacientes (70%), en los cuales estaba alterada por encima del valor normal (650-1800 mg/dl) en 51,20%. La media se situó en 2004,68 \pm 917,18

mg/dl, presentando valores superiores a 2000 mg/dl en el 42,9% de los pacientes en los que se solicitó esta determinación.

Respecto a los anticuerpos convencionales, ANA fue positivo en el 32,94%, SMA en el 16,47%, existiendo positividad para ambos en el 20,58%. AntiLKM1 fue positivo únicamente en 3 casos de los que fue evaluado, coexistiendo en un caso con ANA. AMA fue positivo en 15 casos (8,8%). Basándose en la presencia de anticuerpos convencionales (ANA y/o SMA, anti-LKM1), los pacientes del estudio fueron mayoritariamente clasificados como HAI tipo 1 (70%), solo existiendo 3 casos de HAI tipo 2 (1,8%), mientras que 48 pacientes no mostraron ningún anticuerpo convencional positivos (28,20%), clasificándose por tanto como HAI seronegativa. Por otro lado, 16 casos de los 170 pacientes del estudio (9,40%), fueron diagnosticados de Síndrome de Solapamiento.

Tabla 70. Características basales de los pacientes en la Región de Murcia (n=170).

Edad (años)¹	49,44 ± 17,34
-Mujeres	49,16 ±17,22
-Hombres	50,29 ± 17,89
Sexo femenino	128 (75,30%)
Tiempo seguimiento en meses (media, desviación típica y rango)	99,95 ± 68,32 (12-420)
Clínica en el debut	
-Asintomáticos al inicio	69/170 (40,60%)
-Sintomáticos al inicio	101/170(59,40%)
Enfermedad autoinmune asociada	67/170 (39,40%)
Hepatopatía crónica al diagnóstico	29/170 (17,05%)
Cirrosis hepática al diagnóstico	35/170 (20,58%)
Hallazgos bioquímicos en la presentación	
-GOT (0-34 U/L) ²	244±418,12
-GPT (10-49 U/L) ²	327,50±435,25
-Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl) ²	1,81±3,06
-FA (80-290 UI/L) ²	178±86,75
-GGT (0-38 U/L) ²	170±115,62
Inmunoglobulinas G (n=119)	
Ig G(mg/dl)¹	2004,68±917,18
Anticuerpos convencionales (n=170)	
ANA	56 (32,94%)
SMA	28 (16,47%)
ANA y SMA	35(20,58%)
ANA y anti-LKM1	1(0,58%)
Anti-LKM1 (n=167)	2(1,19%)
SLA (n=62)	5(8,20%)

AMA	15 (8,80%)
Tipo de HAI	
-Tipo I	119 (70%)
-Tipo II	3 (1,8%)
-Seronegativa	48 (28,20%)
Síndrome de Solapamiento	16/170 (9,40%)

¹Los valores hacen referencia a la media y desviación típica.

²Los valores hacen referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

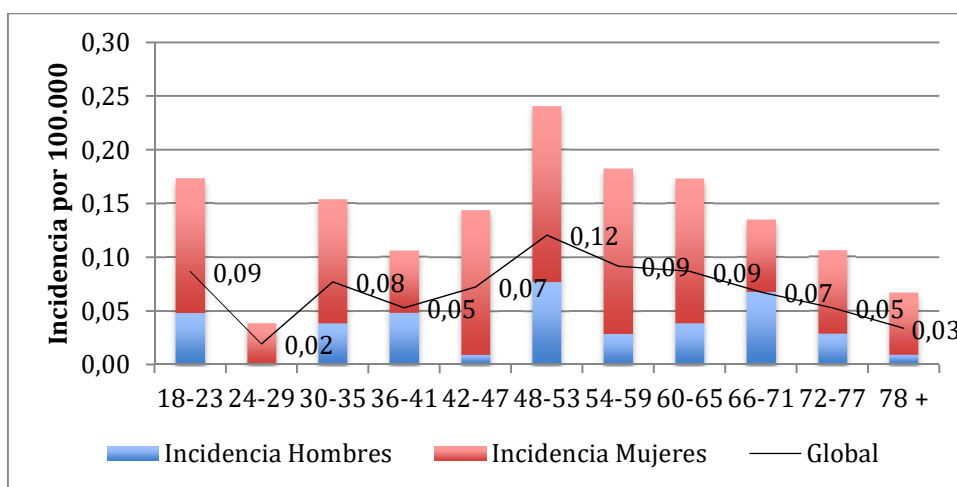
GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT γ -glutamil transferasa; Ig inmunoglobulina; ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpo anti-musculo liso, LKM-1 anticuerpo anti microsomales de hígado/riñón, anti-SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, AMA anticuerpo antimitocondrial; HAI hepatitis autoinmune.

5.1.2 Características epidemiológica, filiación y demográficas de la HAI en la Región de Murcia.

a. Incidencia y prevalencia.

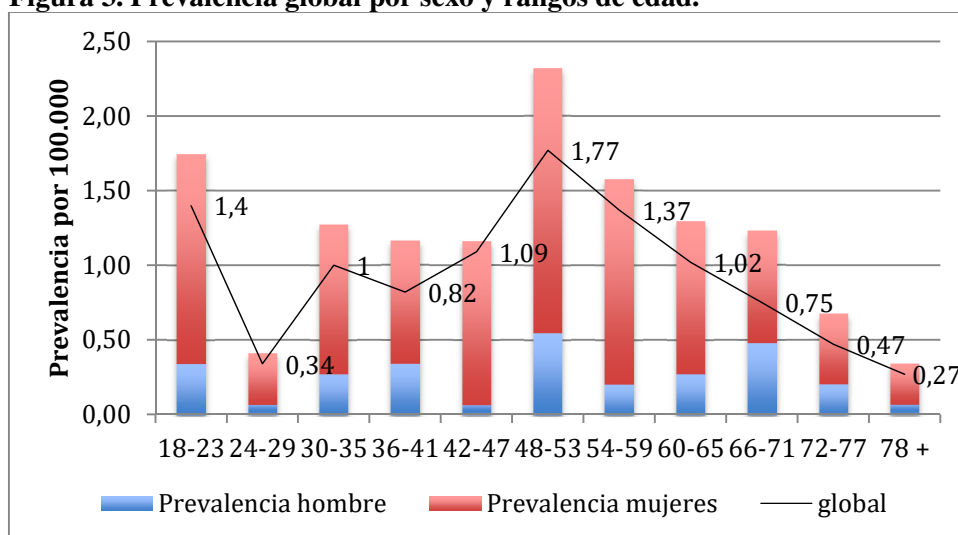
La incidencia global de HAI en la Región de Murcia, entre los años 2000 y 2016, fue de 0,76 casos nuevos por cada 100.000 habitantes de más de 18 años (IC de 95%, 0,75-0,77), siendo mayor en mujeres que en hombres (incidencia en mujeres 1,12 casos nuevos por cada 100.000 habitantes; incidencia en hombres 0.40 casos nuevos por cada 100.000 habitantes). El pico de incidencia ajustado a la edad fue de 0,12 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en el rango de edad entre los 48-53 años, siendo mayor en mujeres que en hombres (incidencia en mujeres 0,16 casos nuevos por cada 100.000 habitantes; incidencia en hombres 0,08 casos nuevos/100.000 habitantes) (Figura 2).

Figura 2. Incidencia global por sexo y rangos de edad.



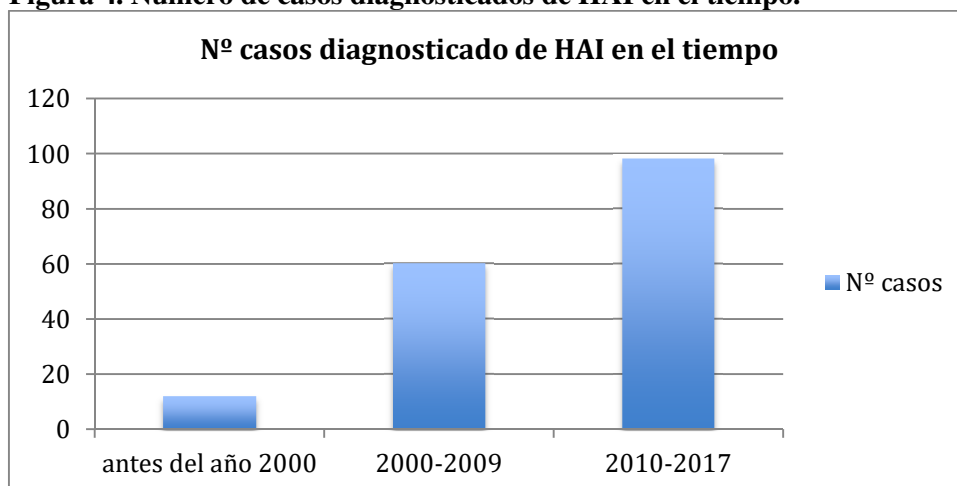
Por otro lado, se calculó la prevalencia global de la HAI en la Región de Murcia en el año 2016, obteniendo una tasa de 10,37 casos/100.000 habitantes de más de 18 años (IC de 95%, 8,6-11,9), siendo mayor en mujeres que en hombres (prevalencia global en mujeres 15,86 casos por cada 100.000 habitantes; prevalencia global en hombres 4,90 casos por cada 100.000 habitantes). El pico de prevalencia ajustado a la edad fue de 1,77 casos por 100.000 habitantes para el rango de edad de 48-53 años, siendo mayor en mujeres que en hombres (prevalencia en mujeres en el rango de edad 48-53 años fue de 1,37 casos por 100.000 habitantes; prevalencia en hombres en el rango de edad 48-53 años fue de 0,55 casos por 100.000 habitantes) (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia global por sexo y rangos de edad.



También se objetiva un incremento de casos diagnosticados de HAI con el paso del tiempo, siendo en nuestra series el número de casos con diagnóstico de HAI antes del año 2000 de 12 casos, entre los años 2000-2009 de 60 casos y desde el año 2010 hasta el cierre de la serie en 2017 de 98 casos (Figura 4).

Figura 4. Número de casos diagnosticados de HAI en el tiempo.



b. Distribución territorial de la HAI.

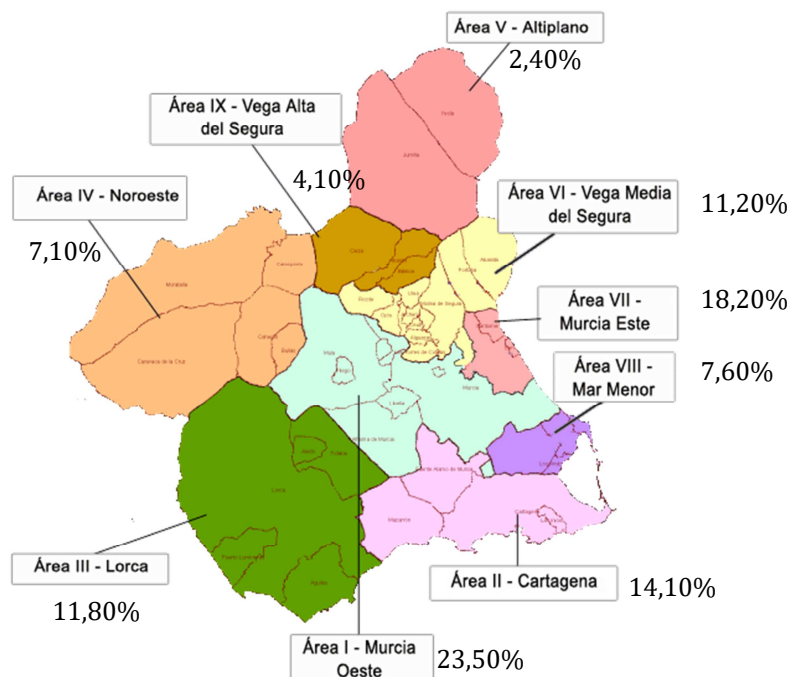
La distribución de los pacientes diagnosticados de HAI por Área de Salud perteneciente por residencia, mostró que el 23,50% pertenecía al Área I Murcia-OESTE, cuyo hospital de referencia es el HGCUVA, siendo el segundo en frecuencia, con un 18,20% de pacientes, el Área VII Murcia-Este, cuyo Hospital de referencia es el HGURS (Tabla 71 y Figura 5).

Tabla 71. Distribución por Área de Salud perteneciente por lugar de residencia en el momento del diagnóstico de pacientes con HAI en la Región de Murcia (n=170).

Área de Salud al diagnóstico de la HAI por lugar de residencia	n	%
Área I	40	23,50
Área II	24	14,10
Área III	20	11,80
Área IV	12	7,10
Área V	4	2,40
Área VI	19	11,20
Área VII	31	18,20
Área VIII	13	7,60
Área IX	7	4,10
TOTAL	170	100

n número de pacientes de la muestra; % porcentaje de pacientes de la muestra

Figura 5. Distribución de los pacientes con HAI por Áreas de Salud según lugar de residencia en el momento del diagnóstico (n=170).



Fuente: www.murciasalud.es (304)

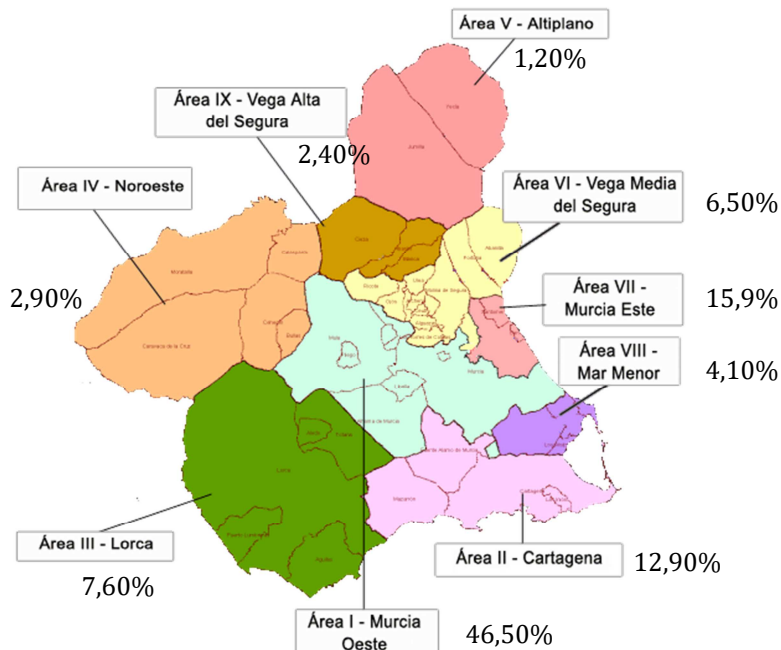
Por otro lado, en el 46,50% de casos, el seguimiento de los pacientes con HAI fue llevado a cabo por el HGCUVA, centro de referencia del restos de hospitales de la Región de Murcia y donde se sitúa la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. El segundo centro hospitalario de seguimiento fue el HGURS (Tabla 72 y Figura 6).

Tabla 72. Distribución por Área de Salud en la que se realiza el seguimiento de los paciente con HAI en la Región de Murcia (n=170).

Área de Salud del seguimiento para los pacientes diagnosticados de HAI	n	%
Área I	79	46,50
Área II	22	12,90
Área III	13	7,60
Área IV	5	2,90
Área V	2	1,20
Área VI	11	6,50
Área VII	27	15,90
Área VIII	7	4,10
Área IX	4	2,40
TOTAL	170	100

n número de pacientes de la muestra; %porcentaje de pacientes de la muestra

Figura 6. Distribución por Área de Salud en la que se realiza el seguimiento de los paciente con HAI en la Región de Murcia (n=170).



Fuente: www.murciasalud.es (304)

Atención Primaria fue la especialidad desde la que se derivó mayor número de pacientes para estudio y que terminaron con el diagnóstico de HAI (74,70%), mientras que la especialidad mayoritaria de seguimiento de los paciente con diagnóstico de HAI fue Aparato Digestivo, con un 88,80% de los casos(Tabla 73).

Tabla 73. Especialidades de procedencia y seguimiento de los pacientes con HAI.

Especialidad de procedencia	n	%
Atención Primaria	127	74,70
Digestivo	29	17,10
M. Interna	5	2,90
Reumatología	5	2,90
Dermatología	1	0,6
Endocrino	1	0,6
Otros	2	1,2
Especialidad de seguimiento	n	%
Digestivo	151	88,80
Medicina Interna	19	11,20

n número de pacientes de la muestra; % porcentaje de pacientes de la muestra

5.1.3 Antecedentes generales e historia familiar-personal de autoinmunidad.

En la Tabla 74 se recogen los antecedentes personales generales (Alergias fármacos, HTA, DM, DLP, hábitos tóxicos) de los pacientes del estudio. Respecto

al consumo del alcohol, un 4,70% refirieron consumo diario, no obstante en todos los casos fue inferior a 25g/día. También se analizó la medicación que tomaban los pacientes del estudio en el momento del diagnóstico. En 15 casos se detectó consumo de algún fármacos hepatotóxico, siendo el consumo de antibióticos del grupo b-lactámicos los más frecuentes. En 14 casos (8,20%), se recogió en la historia clínica que el paciente en el momento del diagnóstico de HAI, había tenido previamente algún episodio de hepatitis no filiado.

Tabla 74. Antecedentes personales generales en los pacientes con HAI.

Antecedentes personales generales y de enfermedades autoinmunes	n	%
Alergia a fármacos	30/170	17,60
HTA	50/170	29,40
DM tipo 2	24/170	14,10
DLP	32/170	18,80
Fumador	21/170	12,40
Alcohol (<25 g/día)	8/170	4,70
Consumo de fármacos hepatotóxicos	15/170	8,80
-Antibioticos	5/15	33,33
-Estatinas	4/15	26,70
-Estrógenos	2/15	13,33
-AINEs	1/15	6,70
-Paracetamol	1/15	6,70
-Metotrexato	1/15	6,70
-Antidepresivo	1/15	6,70
Hepatitis criptogénica previo	14/170	8,20

n número de pacientes de la muestra; %porcentaje de pacientes de la muestra

Abreviaturas: HTA hipertensión arterial, DM diabetes mellitus, DLP dislipemia, AINEs antiinflamatorios no esteroideos.

El 39,40% de los 170 pacientes del estudio, mostró otra enfermedad autoinmune asociada a la HAI, siendo el diagnóstico de la HAI, en el 97% de los casos posterior al de la otra enfermedad autoinmune asociada. El hipotiroidismo autoinmune fue la enfermedad más frecuentes asociada a la HAI (58,20%) y la segunda en frecuencia, a gran distancia de la anterior, fue el síndrome de Sjögren (12%). La celiaquía y la DM tipo I fueron la tercera en frecuencia, ambas con un 10,45%. Cinco pacientes tuvieron más de una enfermedad autoinmune asociada a la

HAI (4,5%), teniendo uno de ellos tres enfermedades autoinmunes simultáneamente, además de la HAI (hipotiroidismo autoinmune, celiaquía y DM tipo 1). Únicamente dos de los pacientes del estudio, expresaron tener antecedentes familiares de HAI o hepatitis criptogénica, mientras que ocho pacientes expresaron la presencia de antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes: hipotiroidismo autoinmune en cinco casos, DM tipo 1 en un caso, enfermedad celiaca en un caso y un paciente expresó la presencia de un familiar con celiaquía y lupus simultáneamente (Tabla 75).

Tabla 75. Antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes en los pacientes con HAI.

Antecedentes de enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI	n	%
Enfermedades autoinmunes	67/170	39,40
-Hipotiroidismo autoinmune	39/67	58,20
-Sjögren	8/67	12
-Celiaquía	7/67	10,45
-DM tipo I	7/67	10,45
-Lupus	3/67	4,5
-Artritis reumatoide	3/67	4,5
-Trombopenia autoinmune	2/67	3
-Vasculitis	1/67	1,5
-Anemia hemolítica	1/67	1,5
-Colitis ulcerosa	1/67	1,5
-Otras	5/67	7,46
HAI diagnosticada después de la otra enfermedad autoinmune	65/67	97
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	n	%
HAI	2/170	1,20
Enfermedades autoinmunes	8/170	4,70
-Hipotiroidismo autoinmune	5/8	62,25
-Lupus y celiaquía	1/8	12,5%
-Celiaquía	1/8	12,5%
-DM tipo I	1/8	12,5%

n número de pacientes de la muestra; % porcentaje de pacientes de la muestra.
Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, DM diabetes mellitus.

5.1.4 Características clínicas.

El motivo inicial de consulta más frecuente de los pacientes del estudio, fue el aumento de transaminasas, detectado en el 97,10% de los casos. La alteración de las enzimas de colestasis se detectó en el 47,60% de pacientes inicialmente e

ictericia en el 40% de casos. Del mismo modo, el dolor abdominal fue manifestado inicialmente en el 5,90% de los pacientes, evidenciándose ascitis en el 7,60% en el momento del diagnóstico y signos de encefalopatía en el 2,90%. Respecto al manejo de los pacientes en el debut de la enfermedad, el 48,80% de los pacientes precisó ingreso hospitalario en el momento de su diagnóstico. En cuanto a los síntomas presentes en los pacientes con HAI en el momento del diagnóstico, el 40,60% de los pacientes estuvo asintomáticos, siendo el síntoma más frecuente entre los pacientes sintomático la ictericia (73,26%), seguido del dolor abdominal (72,27%), coluria (67,32%) y astenia (62,37%). En lo relativo a la exploración física, casi la mitad de los pacientes del estudio tuvieron una exploración física normal inicialmente (44,70%), siendo el signo clínico más frecuente la hepatomegalia seguido de la esplenomegalia y la ascitis. Los pacientes con cirrosis al diagnóstico o hepatopatía crónica al diagnóstico en base a criterios clínicos, analíticos y/o ecográficos fueron comentados en el apartado 5.1 y registrados en la Tabla 70. La HAI se presentó de forma más frecuente como hepatitis aguda (45,90%), de los cuales un 2,90% lo hizo como una hepatitis fulminante, seguida de la forma asintomática (35,90%) y en menor porcentaje como hepatitis crónica (18,20%). Entre los pacientes con presentación aguda, en el 62,8% de casos fue como una hepatitis de novo, en el 25,60% se produjo un debut agudo sobre una hepatopatía crónica autoinmune no diagnosticada previamente, en el 11,50% se presentó la HAI tras haber padecido el paciente otra hepatopatía o TOH por otra a causa distinta a la HAI, no detectándose ningún caso de presentación aguda de HAI en un paciente superpuesta a otra hepatopatía por otro origen. Dieciseis pacientes mostraron Síndrome de Solapamiento (9,4%), observándose en catorce casos HAI asociada a CBP y dos casos de HAI asociada a CEP (Tabla 76).

Tabla 76. Manifestaciones clínicas y formas de presentación de los pacientes con HAI del estudio.

Manifestaciones clínicas	n	%
Motivo de consulta inicial		
-Aumento de transaminasas	165	97,10
-Aumento de enzimas colestasis	81	47,60
-Ictericia	68	40
-Ascitis	13	7,60
-Encefalopatía	5	2,90
-Alteración en prueba de imagen	7	4,10
-Dolor abdominal	10	5,90
-Fiebre	4	2,40
Manejo del paciente inicial		
-Ingreso	83/170	48,80
-Ambulatorio	87/170	51,20
Sintomáticos/Asintomático	101/69	59,40/40,60
Síntomas al inicio		
-Nauseas y vómitos	19/101	18,81
-Anorexia	25/101	24,75
-Astenia	63/101	62,37
-Dolor abdominal	73/101	72,27
-Ictericia	74/101	73,26
-Coluria	68/101	67,32
-Acolia	15/101	13,86
-Prurito	20/101	19,80
-Pérdida de peso	12/101	11,88
-Cefalea	1/101	0,99
-Artralgias	8/101	7,92
-Encefalopatía	6/101	5,94
-Amenorrea	0/101	0
Signos al inicio		
-Exploración física normal	76/170	44,70
-Hepatomegalia	38/76	50
-Esplenomegalia	23/76	30,26
-Ascitis	17/76	22,36
Forma de debut		
-Presentación asintomáticos	61/170	35,90
-Presentación hepatitis aguda	78/170	45,90
-Presentación hepatitis crónica	31/170	18,20
Forma de presentación aguda		
-HAI de novo	49/78	62,80
-HAI tras otra hepatopatía o TOH	9/78	11,50
-HAI aguda sobre crónica	20/78	25,60
Síndrome de Solapamiento	16/170	9,40
-HAI+CBP	14/16	87,50
-HAI+CEP	2/16	12,50

n número de pacientes de la muestra; % porcentaje de pacientes de la muestra

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune, CBP colangitis biliar primaria, CEP colangitis esclerosante primaria.

5.1.5 Características analíticas.

Los hallazgos bioquímicos, de hemograma y coagulación en el momento del diagnóstico de la enfermedad se resumen en la Tabla 77.

Tabla 77. Principales características analíticas al diagnóstico de la enfermedad.

Hallazgos analíticos en el momento del diagnóstico	
Creatinina (0,7-1,3mg/dl) ¹	0,8±0,11
Albúmina (3,2-4,8 g/dl) ¹	4±0,45
GOT (0-34 U/L) ¹	244±418,12
GPT (10-49 U/L) ¹	327,50±435,25
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl) ¹	1,81±3,06
FA (80-290 UI/L) ¹	178±86,75
GGT (0-38 U/L) ¹	170±115,62
Hemoglobina (11,7-16,1g/dl) ²	13,20±1,69
Hematocrito (33-46%) ²	211,03±88,14
Plaquetas (135-400 10 ⁹ /L) ²	89±14
Actividad protrombina (%) ¹	1,07±0,1
INR ¹	

¹Los valores hacen referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

²Los valores hacen referencia a la media y desviación típica.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl transferasa; INR international normalized ratio.

La serología viral para VHA, VHB, VHC y VIH, fue negativa en el 95,30% de los pacientes. En los 8 casos en los que se detectó marcadores virales positivos en el momento del diagnóstico, en 5 casos fue positivo Anti-HBc y en 3 casos marcadores para VHC positivo, solicitándose en estos casos carga viral, la cual fue indetectable en todos los casos.

La Ig G se evaluó en 119 pacientes (70%) en el momento del diagnóstico de la enfermedad, siendo su valor medio de 2004,68±917,18 mg/dl. El 42,90% de los pacientes, obtuvieron unos valores de Ig G superiores a 2000 mg/dl (Tabla 78).

Tabla 78. Valores de Ig G en los pacientes con HAI.

Inmunoglobulina G (VN: 650-1800 mg/dl)		%
Pacientes en los que evalúa Ig G	119/170	70
Valor medio (mg/dl)	2004,68±917,18	
Valores (mg/dl)		
<1000	11/119	9,2
1000-1500	30/119	25,2
1500-2000	27/119	22,7
>2000	51/119	42,9

¹Los valores hacen referencia a la media y desviación típica

Abreviaturas: VN valor normal; Ig inmunoglobulina.

5.1.6 Perfil de anticuerpos.

Los resultado respecto a anticuerpos convencionales, así como los resultados en relación al tipo de HAI se comentaron en el apartado 5.1.1 y se recogen en la Tabla 70. Respecto al título de Anticuerpo ANA y SMA, fueron positivos a títulos altos ≥ 1.80 en el 84,80% y 71,40% de los casos respectivamente de los pacientes en los que se recogió este dato. Entre los anticuerpos no convencionales, el anti-SLA, fue el más evaluado, siendo positivo en el 8,20% en los que se determinó. Por otro lado el anticuerpo anti-Actina y pANCA, fueron entre los anticuerpos no convencionales, los que con más frecuencia resultaron positivos con un 26,50% para anti-Actina y un 22,20% para pANCA. Anti-LC1 fue positivo únicamente en 2 casos y ASGPR fue negativo en todos los casos en los que fue determinado (Tabla 79).

Tabla 79. Perfil de anticuerpos de los pacientes con HAI.

Anticuerpos convencionales	n	%
Nivel ANA (n=92)		
<1.40	1	1,10
1.40	4	4,30
1.80	9	9,80
>1.80	78	84,80
Nivel de SMA (n=63)		
<1.40	0	0
1.40	2	3,20
1.80	16	25,40
>1.80	45	71,40
Anti SLA	5/62	8,20
Anti LC1	2/27	7,40
Actina	9/34	26,50
pANCA	6/27	22,20
Sp100	1/22	4,50
Gp210	0/11	0
ASGPR	0/5	0

n número total de pacientes; % porcentaje de pacientes.

Abreviaturas: ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpo anti-musculo liso, LKM-1 anticuerpo anti microsomales de hígado/riñón, SLA anticuerpo anti-antígeno soluble hepático, LC1 anticuerpo anti-antígeno hepático de citosol tipo 1; p-ANCA anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, ASGPR anticuerpo contra el receptor de asialogoproteína.

5.1.7 Características radiológicas.

En todos los pacientes del estudio se realizó un examen ecográfico en el momento del diagnóstico, siendo este normal en el 62,35% de los casos, mientras que el 37,65% fue patológico. Entre los principales hallazgos patológicos observados al inicio del diagnóstico destacan la hepatomegalia (30,58%), seguido la presencia de cirrosis a nivel ecográfico (20,58%). La ascitis estuvo presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el 12,94%. Se identificaron 3 LOE hepáticas en la ecografía inicial y únicamente se realizó ColangioRMN en 14,12% de los pacientes, estando la vía biliar alterada en tan solo 1 paciente (Tabla 80).

Tabla 80. Principales hallazgos en pruebas de imagen en los pacientes con HAI.

Pruebas de imagen y hallazgos encontrados	n	%
Realización de eco abdominal al inicio	170/170	100
Eco normal/patológica al inicio	106/64	62,35/37,65
Hallazgos patológicos:		
-Ascitis al inicio	22/170	12,94
-Hepatomegalia al inicio	52/170	30,58
-Esplenomegalia al inicio	29/170	17,05
-Hepatopatía crónica ecográfica inicio	29/170	17,05
-Cirrosis ecográfica inicio	35/170	20,58
-Otros:		
-esteatosis hepática	14/170	8,23
Loe hepática al inicio	3/170	1,76
ColangioRMN	24/170	14,12
-vía biliar alterada	1/24	4,16

n número total de pacientes; % porcentaje de pacientes.

Abreviaturas: Eco ecografía, RMN resonancia magnética nuclear.

5.1.8 Características histológica.

El informe de la biopsia hepática fue encontrado y analizado en 127 pacientes (74,70%), no obstante los resultados fueron óptimos para su interpretación entre las biopsias realizadas en 119 casos (93,70%), ya que los 8 casos restantes se informó como material insuficiente o indeterminado. En 20 casos no se encontró dicho informe por lo que se desconoce si se llegó a realizar biopsia

en estos pacientes y en 23 no se realizó dicha técnica diagnóstica. En el 95,79% de las biopsias optimas los hallazgos fueron patológicos, siendo en el 2,20% catalogadas como normales. Entre los hallazgos histológicos típicos o característicos de la HAI, la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario fue el hallazgo más frecuente (86,60%), seguido de la hepatitis de interfase (52,10%). La presencia de rosetas se encontró en un 5% y alteraciones de los conductos biliares en el 11,80%. Alteraciones histológicas compatibles con cirrosis hepática se evidenciaron en un 11,80%, observándose otros hallazgos como esteatosis o fibrosis en un 9,24% (Tabla 81).

Tabla 81. Hallazgos histológicos de los pacientes con HAI.

Histología	n	%
Biopsias realizadas	127/170	74,70
Biopsias no encontrados	20/170	11,76
Biopsias no realizadas	23/170	13,53
Biopsias optimas para interpretación	119/127	93,70
Causas para no realizar biopsia hepática (n=23)		
-Rechazo del paciente	8	33,80
-Alto riesgo	3	13
-Buena respuesta tratamiento empírico	12	52
Patológica/Normal	114/5	95,79/2,20
Hallazgos de la biopsia hepática:		
-Hepatitis de interfase	62/119	52,10
-Infiltrado linfoplasmocitario	103/119	86,60
-Rosetas	6/119	5
-Alteración conductos biliares	14/119	11,80
-Cirrosis	14/119	11,80
-Otros hallazgos	11/119	9,24

n número total de pacientes; % porcentaje de pacientes

5.1.9 Sistemas de Puntuación Revisado y Simplificado.

Las medianas de la puntuación global del Sistema de Puntuación Revisado Pretratamiento, Postratamiento y Simplificado se muestran en la tabla 81. Tras la aplicación del Sistema de Puntuación Revisado antes del tratamiento, el 78,83% obtuvo una puntuación compatible con “HAI probable o definitiva”, mientras que con el Sistema de Puntuación Simplificado, solo el 50% de los paciente se pudo clasificar como “ HAI probable o definitiva”. Por otro lado, tras considerar la

respuesta al tratamiento, la puntuación global del Sistema de Puntuación Revisado tras tratamiento, el 100% de los pacientes pudo ser clasificado como HAI probable o definitiva (Tabla 82).

Tema 82.- Resultados de los Sistemas de Puntuación para el diagnóstico de HAI.

Sistema de Puntuación para el diagnóstico de la HAI

Puntuación pretratamiento ¹	13 (4-18)	
Puntuación tras tratamiento ¹	33(14-20)	
Puntuación simplificado ¹	5,50 (2-8)	
	n	%

Sistema de Puntuación Revisado pretratamiento		
-Sin criterios diagnósticos de HAI	36/170	21,17
-HAI probable	97/170	57,06
-HAI definitiva	37/170	21,77
Sistema de Puntuación Revisado tras tratamiento		
-Sin criterios diagnósticos de HAI	0/160	0
-HAI probable	2/160	1,25
-HAI definitiva	158/160	98,75
Sistema de Puntuación Simplificado		
-Sin criterios diagnósticos de HAI	85/170	50
-HAI probable	43/170	25,29
-HAI definitiva	42/170	24,71

¹ Hace referencia a la mediana y los rango mínimo-máximo.

n número de pacientes; *%* porcentaje de pacientes.

Abreviaturas: HAI hepatitis autoinmune.

5.1.10 Características terapéuticas.

Del total de pacientes del estudio, 160 (94,10%) recibieron tratamiento. Un 93,13% de los 160 pacientes tratados, iniciaron tratamiento con prednisona: 58,39% en monoterapia, de los cuales 58 pacientes (66,66%) se acabó asociando azatioprina en un segundo tiempo y 41,61% tratamiento combinado de prednisona y azatioprina, asociándose azatioprina desde el inicio del tratamiento con prednisona. Por otro lado, un 6,25% fueron tratados con budesonida (30% en monoterapia y 70% tratamiento combinado de budesonida y azatioprina, asociándose azatioprina desde el inicio del tratamiento con budesonina) y solo un paciente inició tratamiento con AUCD. En los pacientes en los que se inicia prednisona en monoterapia, pero posteriormente se decide asociar azatioprina, la

dosis media de prednisona en el momento en que se decide asociar azatioprina fue de 16,98 mg, mientras que la de budesonida fue de 6 mg. El tiempo medio desde que se inicia corticoides y se asocia azatioprina es de 12 meses. Del total de pacientes tratados, 149 recibieron prednisona, y 127 azatioprina (asociada a prednisona o budesonida). Respecto al tratamiento de mantenimiento, 111 pacientes (70%) continuaron terapia específica para HAI a los 2 años de su inicio, predominantemente con azatioprina en monoterapia (45,94%), seguida de prednisona en monoterapia (33,34%) y en un 17,12% con ambos. La dosis media de prednisona al inicio fue de 39,83 mg, siendo la de budesonida de 9 mg. En los paciente con tratamiento combinado de prednisona o budesonida y azatioprina, la dosis inicial de azatioprina fue de 70,63 mg. Las dosis de mantenimiento a los 2 años del inicio del mismo fueron para prednisona de 2,39 mg y para azatioprina de 46,40 mg. Los efectos secundarios globales más frecuentes fueron, en el caso de la prednisona, la hiperglucemia (8,70%) y en el de la azatioprina la intolerancia digestiva (13,40%), no obstante la mayoría de los pacientes tratados con dichos fármacos no sufrió ningún efecto secundario (Tabla 83).

Tabla 83. Fármacos y dosis de fármacos empleados al inicio y en el mantenimiento.

Características terapéuticas I	n	%
Reciben tratamiento	160/170	94,10
Tratamiento inicial		
-Prednisona	149/160	93,13
-Monoterapia	87/149	58,39
-Asociada a azatioprina en un segundo tiempo	58/87	66,66%
-Asociada a azatioprina desde el inicio	62/149	41,61
-Budesonida	10/160	6,25
-Monoterapia	3/10	30
-Asociada a azatioprina	7/10	70
-AUDC	1/160	0,62
Tratamiento de mantenimiento (n=111)		
-Prednisona en monoterapia	37/111	33,34
-Prednisona asociada a azatioprina	19/111	17,12
-Azatioprina	51/111	45,94
-Budesonina	4/111	3,60
-AUDC	0	0

Dosis iniciales de fármacos (media y rango)		
-Prednisona (mg)	39,83	(30-60)
-Budesonina(mg)	9	(9-9)
-Azatioprina(mg)	70,63	(50-150)
Dosis de terapia de mantenimiento (media y rango)		
-Prednisona (mg)	2,39	(0-20)
-Budesonina (mg)	1,62	(0-9)
-Azatioprina (mg)	46,40	(0-150)
Dosis del fármaco al asociar azatioprina (media y rango)		
-Prednisona al asociar azatioprina (mg)	16,98	(2,50-50)
-Budesonina al asociar azatioprina(mg)	6	(6-6)
Tiempo en el que se asocia azatioprina a corticoides (meses) ¹	12,10	
Total de pacientes tratados prednisona	149/160	
Total de pacientes tratados con azatioprina	127/160	
Efectos secundarios globales prednisona		
- No tiene E2 a CE	115/149	77,2
- HTA	2/149	1,30
- Hiperglucemia	13/149	8,70
- Osteoporosis	9/149	6
- Mialgias	2/149	1,30
-Neuropsiquiátricos	2/149	1,30
-Infecciones	3/149	2
-Acné	1/149	0,70
-HTA y osteoporosis	1/149	0,70
-Hiperglucemia y osteoporosis	1/149	0,70
Efectos secundarios globales azatioprina		
-No tiene E2 a AZA	98/127	77,20
-Alergia	2/127	1,60
-Intolerancia digestiva	17/127	13,40
-Pancreatitis	1/127	0,80
-Hematológicos (leucopenia/bicitopenia/pancitopenia)	(4/1/1)/127	3,10/0,8/0,8
-Artralgias	3/127	2,4
-Tumores, hepatitis	0/127	0

¹ Los valores hacen referencia a la media.

Abreviaturas: n número total de pacientes; % porcentaje de pacientes; AUDC ácido ursodexosólico, E2 efectos secundarios, CE corticoides, HTA hipertensión arterial, AZA azatioprina.

De los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento, la respuesta al mismo fue completa en el 75%, incompleta en el 11,3%, tuvieron efectos secundarios que obligaron a su suspensión en el 10% y falló el tratamiento en el 3,8%. De los que tuvieron respuesta al tratamiento subóptimas, en 25 casos se inició tratamiento de rescate, siendo el TOH, seguido del tacrólimus, las principales estrategias terapéuticas de rescate o segunda línea, consiguiéndose respuesta

completa con el tratamiento de segunda línea, en el 92% de los pacientes. El resto de pacientes con respuestas subóptimas se manejaron con ajuste de dosis de los fármacos empleados al inicio. Al final del seguimiento, se logró la suspensión global del tratamiento en el 40,63% de los pacientes y la duración media global del tratamiento fue de 45,60 meses (rango de 2-252 meses). De los pacientes en los que se suspendió todo el tratamiento, la recaída se produjo en 19 casos (29,20%), En 16 casos se produjo una única recaída y en 3 casos dos, siendo el tratamiento más frecuentemente empleado en la recaída, una combinación de prednisona y azatioprina (78,90%). El tiempo medio desde la suspensión del tratamiento y la recaída fue de 12,74 meses (rango de 1-70 meses) (Tabla 84).

Tabla 84. Respuesta al tratamiento, efectos secundarios y recaídas.

Características terapéuticas II	n	%
Respuesta al tratamiento		
-Completa	120/160	75
-Incompleta	18/160	11,3
-Efectos secundarios	16/160	10
-Fallo tratamiento	6/160	3,8
Respuesta óptima/respuesta subóptima	120/40	75/25
Tipos de tratamiento rescate		
-Ciclosporina	2/25	8
-Tacrólimus	5/25	20
-TOH	8/25	32
-Budesonida	3/25	12
-6MCP	6/25	24
-Micofenolato+Rituximab+tacrólimus	1/25	4
Repuesta al tratamiento rescate		
-Completa	23/25	92
-Incompleta	2/25	8
Suspensión del tratamiento mantenimiento	65/160	40,62
Duración global del tratamiento en meses (media, rango mínimo-máximo)	45,60 (2-252)	
Recaídas		
-1 recaída	16/19	
-2 recaídas	3/19	
Tratamiento en la recaída		
-Monoterapia CE	3	15,80
-Combinado (CE+AZA)	15	78,90
-Otros	1	5,30
Tiempo hasta recaída en meses (media, rango mínimo-máximo)	12,74 (1-70)	

n número total de pacientes; % porcentaje de pacientes

Abreviaturas: TOH trasplante hepático, 6MCP 6 mercaptopurina, CE corticoides, AZA azatioprina

5.1.11 Características evolutivas.

a. Parámetros analíticos.

Las variables analíticas “GOT”, “GPT”, “FA”, “GGT” y “Bilirrubina” mostraron un patrón cuadrático, consistente en valores elevados al inicio del diagnóstico, experimentando un descenso significativo a los tres años, respecto a la medida inicial y manteniéndose estables dichos valores al final del seguimiento ($p=0.000$) (Figura 7-11). Para las variables “GOT”, “GPT” y “Bilirrubina” desgregadas por sexo, se objetivaron diferencias significativas ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,003$) al inicio del diagnóstico, siendo los valores superiores en el grupo de los hombres respecto a las mujeres en ese momento del tiempo. Dichas diferencias no fueron significativas en los restantes momentos de medida (a los 3 años y al final del seguimiento). En las variables “FA”, “GGT”, “Hemoglobina”, “Plaquetas”, “Actividad de protrombina” e “INR” no se objetivaron diferencias significativas en función del sexo al inicio del diagnóstico, a los tres años ni al final del seguimiento. La variable “Actividad de protrombina”, mostró valores bajos al inicio del diagnóstico, experimentando un ascenso significativo a los tres años, respecto a la medida inicial, manteniéndose estable dicho valor al final del seguimiento ($p=0.000$) (Figura 12). La variable “Plaquetas”, si experimentó un descenso progresivo de los valores desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad hasta el final del seguimiento ($p=0.019$) (Figura 13). En las variables analíticas “Hemoglobina”, “Albúmina” e “INR”, no se detectaron diferencias significativas entre las medianas de dichas determinaciones, al inicio, a los tres años y al final de seguimiento (Tabla 85).

Tabla 85.- Tendencia de las variables analíticas en el tiempo.

Características evolutivas I.				
Variable	Inicio del diagnóstico	A los 3 años del diagnóstico	Final del seguimiento	p
GOT (0-34 U/L)¹	244	28	27	p=0,000
GPT (10-49 U/L)¹	327,50	27,50	24	p=0,000
FA (80-290 UI/L)¹	178	89,50	84,50	p=0,000
GGT (0-38 U/L)¹	179	39	39	p=0,000
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)¹	1,8	0,67	0,60	p=0,000
Actividad protrombina(%)¹	89	98	99,5	p=0,000
Plaquetas (135.0-400.0 10³/uL)²	211035,29	210672,73	206014,71	p=0,019
Hemoglobina(11,7-16,1g/dl)²	13,85	14,47	13,36	p=0,424
Albúmina(3,2-4,8 g/dl)¹	4	4,2	4,2	p=0,348
INR¹	1,07	1	1	p=0,341

¹Los valores hacen referencia a la mediana

² Los valores hacen referencia a la media.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico, FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; INR International Normalized Ratio.

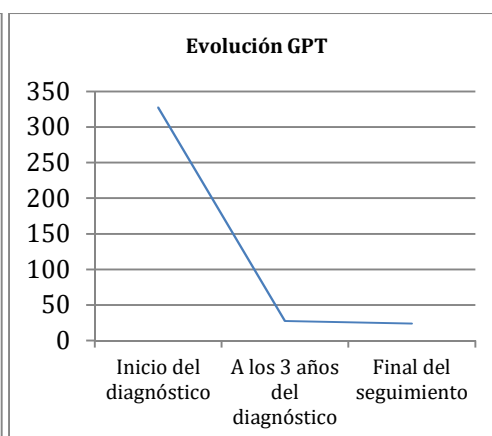
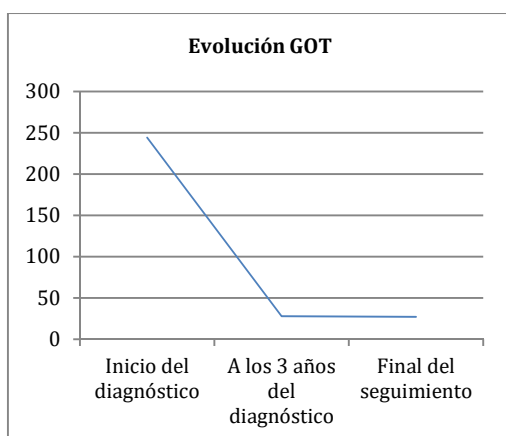


Figura 7. Tendencia de la GOT en el tiempo. Figura 8. Tendencia de la GPT en el tiempo.

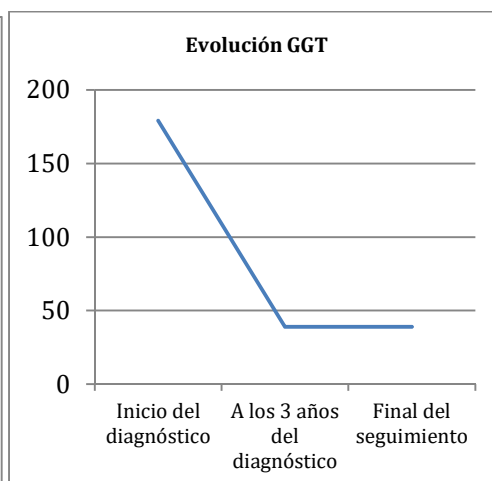
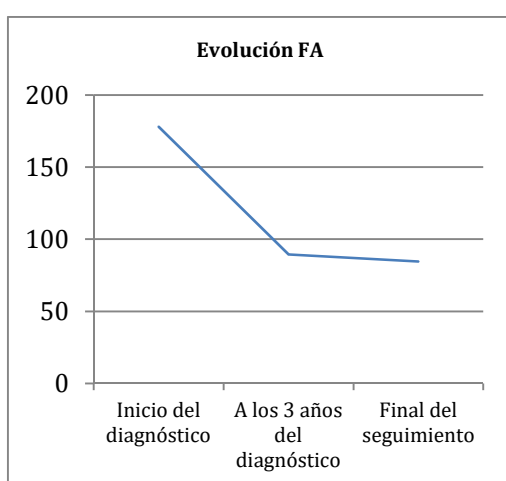


Figura 9. Tendencia de la FA en el tiempo. Figura 10. Tendencia de la GGT en el tiempo.

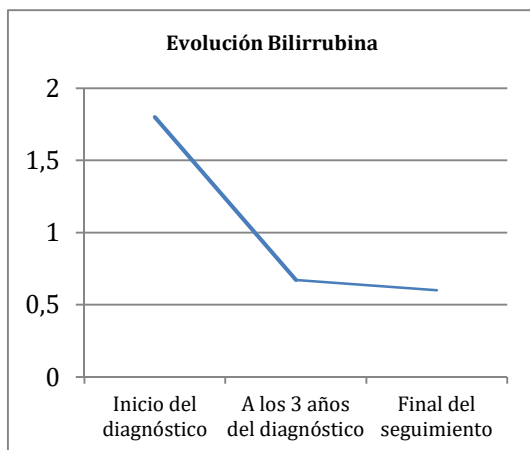


Figura 11. Tendencia de la bilirrubina.

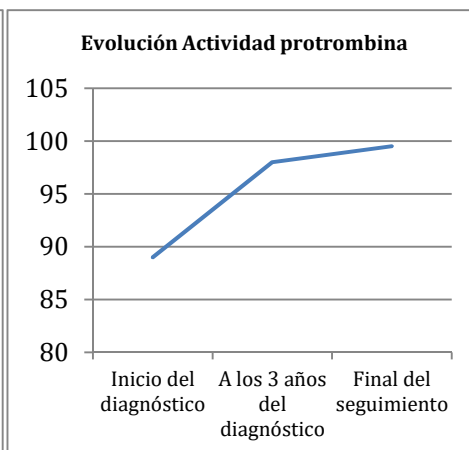


Figura 12. Tendencia de la Actividad de protrombina en el tiempo.

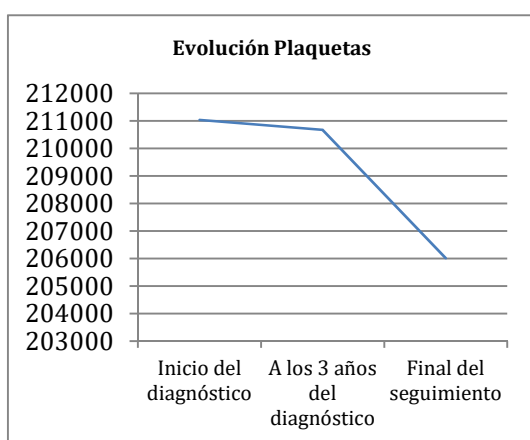


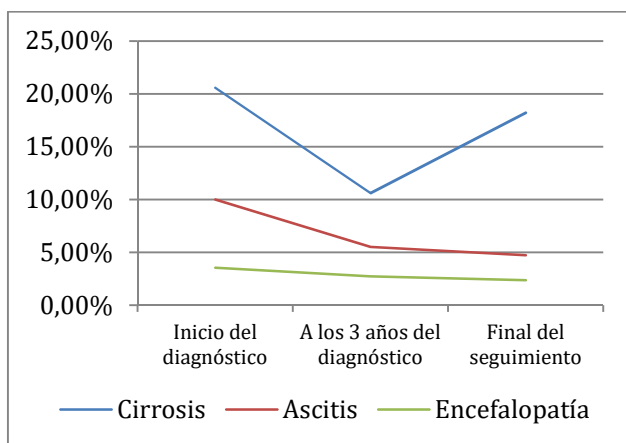
Figura 13. Tendencia de las plaquetas en el tiempo.

b. Parámetros clínicos.

De los parámetros clínicos cirrosis, presencia de ascitis y encefalopatía hepática, la variable “Cirrosis” experimentó un descenso significativo respecto al inicio en cuanto al porcentaje de sujetos afectados, detectándose un nuevo aumento estadísticamente significativo al final del seguimiento. Las variables “Ascitis” y “Encefalopatía hepática” mostraron un descenso significativo en cuanto al porcentaje de pacientes afectados, desde el inicio del diagnóstico de la HAI, hasta el final del seguimiento. No se encontraron diferencias significativas para las tres variables clínicas antes mencionadas, en función del sexo en ningún de los tres momentos de medida (Tabla 86 y Figura 14).

Tabla 86. Tendencia de las variables clínicas en el tiempo.

Características evolutivas II				
Variable	Inicio del diagnóstico	A los 3 años del diagnóstico	Final del seguimiento	p
Cirrosis	20,58%	10,60%	18,20%	p=0,000
Ascitis	10%	5,50%	4,73%	p=0,000
Encefalopatía	3,53%	2,72%	2,37%	p=0,000

**Figura 14. Tendencia de las variables clínicas en el tiempo.****c. Hepatocarcinoma y trasplante hepático.**

De los 170 pacientes del estudio, se detectó CHC en 4 casos (2,35%). Respecto al tratamiento de dicha neoplasia primaria de hígado, en la mitad de los casos se realizó quimioembolización, un paciente se trasplantó y otro no llegó a recibir tratamiento por enfermedad terminal, falleciendo en un plazo de tiempo inferior a un mes (Tabla 86).

En lo que respecta al TOH, diez pacientes lo precisaron (5,90%), en un caso por hepatocarcinoma, tres casos por fallo del tratamiento inicial y en seis casos por hepatopatía avanzada. En tan solo un caso se detectó recidiva de la HAI tras el trasplante, a los 84 meses del mismo (Tabla 87).

Tabla 87. Desarrollo de CHC y necesidad de TOH.

Características evolutivas III		
Pacientes con HAI que desarrollan CHC	4/170	2,35%
Tratamiento del hepatocarcinoma		
-Quimioembolización	2/4	50%
-Trasplante	1/4	25%
-Exitus	1/4	25%
Pacientes con HAI trasplantados	10/170	5,90%
Causas del TOH		
-Hepatocarcinoma	1/10	10%

-Fallo en el tratamiento	3/10	30%
-Hepatopatía terminal	6/10	60%
Recidiva tras el TOH	1/10	10%
Tiempo hasta recidiva (meses)¹	84	

¹ El valor hace referencia a la media.

Abreviaturas: CHC hepatocarcinoma, TOH trasplante hepático, HAI hepatitis autoinmune.

5.2 Análisis comparativo de resultados según las características basales de los pacientes

5.2.1 Resultados por sexo.

Se analizaron los resultados de las características basales de los pacientes, en función del sexo, encontrándose diferencias significativas para la asociación de la HAI con otras enfermedades autoinmunes, las variables “GGT” y “Bilirrubina”.

La asociación de la HAI a otras enfermedades autoinmunes fue más frecuente en mujeres que en hombres (46% vs 19%, p=0,002). Por otro lado, los valores de GGT y Bilirrubina fueron significativamente superiores en hombres respecto a mujeres (4,11±4,5 mg/d vs 1,3±2,55 mg/dl para bilirrubina, p= 0,011 y 213±185 vs 145±98 para GGT, p=0,023). Las diferencias entre el resto de características basales en función del sexo, no alcanzaron la significación estadísticas (Tabla 88).

Tabla 88. Características basales por sexo en los pacientes con HAI.

	Hombres (n=42)	Mujeres (n=128)	p
Edad (años)¹	50,29±17,89	49,16±17,20	0=0,715
Presentación			p=0,215
-Aguda	24(57,14%)	54 (42,18%)	
-Asintomático	11(26,19%)	50 (39%)	
-Crónica	7(16,66%)	24 (18,75%)	
Sintomáticos	28(66,66%)	73(57%)	p=0,270
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	8 (19%)	59 (46%)	p=0,002*
GOT(0-34 U/L)²	356±506	235±377,5	p=0,137
GPT(10-49 U/L)²	404±839,5	274±399,5	p=0,052
FA(80-290 UI/L)²	176±83	178±88	p=0,894
GGT(0-38 U/L)²	213±185	145±98	p=0,023*
Bilirrubina(0,3-1,20 mg/dl)²	4,11±4,5	1,3±2,55	p=0,011*
Albúmina(3,2-4,8	3,9±0,55	4±0,45	p=0,586

g/dl) ²			
Plaquetas (135-400 10 ⁹ /L) ¹	198,54±780,65	215,13±914,66	p=0,293
Actividad protrombina (%) ²	87,50±16,5	89±14	p=0,627
Ig G (650-1800 mg/dl) ¹	1833±930,48	2065±909,80	p=0,219
Anticuerpos			
-ANA	13/42	43/128	p=0,373
-SMA	11/42	17/128	p=0,373
-ANA+SMA	8/42	27/128	p=0,373
-ANA+LKM1	0/42	1/128	p=0,373
-anti-LKM1 (n=167)	0/41	2/126	p=0,319
-Ac conv.	10/42	38/128	p=0,373
Negativos			
AMA	1/42	14/128	p=0,090
Tipo HAI			p=0,432
-tipo 1	32(76,19%)	87(67,96%)	
-tipo 2	0 (0%)	3(2,34%)	
-Seronegativa	10(23,80%)	38 (29,68%)	
Hepatopatía crónica	7(16,66%)	22(17,18%)	p=0,938
Cirrosis	7(16,66%)	28(21,87%)	p=0,469
Cirrosis histológica (n=119)	2(4,76%)	12(9,37%)	p=0,682
Respuesta tratamiento (n=160):			
-completa	31/41(75,60%)	89/119(74,78%)	p=0,889
-incompleta	5/41(12,19%)	13/119(10,92%)	
-fallo	2/41(4,87%)	4/119(3,36%)	
-efectos secundarios	3/41(7,31%)	13/119(10,92%)	
Recaidas (n=65)	6/14	13/51	p=0,206
Trasplantados	2(4,76%)	8(6,25%)	p=0,722
Éxitus	6 (14,28%)	12(9,37%)	p=0,369

¹El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

²El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

*El valor de *p* alcanza la significación estadística *p* <0,05.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; Ig inmunoglobulinas, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepatocelulares tipo 1, AMA anticuerpos antimitocondriales, HAI hepatitis autoinmune.

5.2.2 Resultados por edad.

Respecto a las características basales de los pacientes en función de la edad, se encontraron diferencias significativas en la forma de presentación como hepatitis crónica y asintomática entre los pacientes menores de 60 años y mayores de 60 años. El debut como hepatitis crónica fue más frecuente en mayores de 60 años

(12,29% vs 33,33%) mientras que el debut asintomático fue más frecuente en los < 60 años (40,16% vs 25%). No se detectaron diferencias significativas en la formación de presentación como hepatitis aguda en dichos grupos de edad. También se detectaron diferencias significativas en las cifras de albúmina al diagnóstico de la enfermedad, siendo inferiores en el grupo de mayores de 60 años ($4\pm 0,47$ g/dl vs $3,5\pm 0,45$ g/dl, $p=0,000$). Del mismo modo, en este grupo, el porcentaje de pacientes con cirrosis al diagnóstico fue superior que en el grupo de menores de 60 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (14,75% vs 35,41%, $p=0,003$). Por último, la mortalidad fue mayor en el grupo de mayores de 60 años (2,45%, vs 31,25% $p=0,000$). Las diferencias entre el resto de características basales en función de la edad, no alcanzaron la significación estadísticas (Tabla 89).

Tabla 89. Características basales por grupos de edad en los pacientes con HAI.

	< 60 años (n=122)	≥60 años(n=48)	<i>p</i>
Hombres	28(22,95%)	14(29,16%)	$p=0,398$
Mujeres	94(77,05%)	34(70,83%)	
Presentación			
-Aguda	58(47,54%)	20(41,66%)	$p=0,004^*$
-Asintomático	49(40,16%)	12(25%)	
-Crónica	15(12,29%)	16(33,33%)	
Sintomáticos	68(55,73%)	33(68,75%)	$p=0,12$
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	47(38,52%)	20(41,66%)	$p=0,706$
GOT(0-34 U/L)¹	244±442,87	233,50±293,25	$p=0,335$
GPT (10-49 U/L)¹	348,50±558	258,50±320,87	$p=0,72$
FA(80-290 UI/L)¹	176,50±85,8	208±104,87	$p=0,109$
GGT (0-38 U/L)¹	153±115,25	197,50±157	$p=0,148$
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)¹	2±3,32	1,35±2,85	$p=0,551$
Albúmina (3,2-4,8 g/dl)¹	4±0,47	3,5±0,45	$p=0,000^*$
Plaquetas (135-400 10⁹/L)²	225614±90267	173979±71943	$p=0,052$
Actividad protrombina (%)¹	89±14,75	89±13,50	$p=0,668$
Ig G(650-1800 mg/dl)²	1977±855	2072±1066	$p=0,99$

Anticuerpos:			
ANA	38(31,14%)	18(37,5%)	p=0,648
SMA	23(18,85%)	5(10,41%)	p=0,648
ANA+SMA	24(19,67%)	11(22,91%)	p=0,648
ANA+antiLKM1	1(0,8%)	0(0%)	p=0,648
Anti-			
LKM1(n=167)	1(0,84%)	1(2,08%)	p=0,859
Ac conven.	35(28,68%)	13(27,08%)	p=0,648
Negativos			
AMA	12(9,83%)	3(6,25%)	p=0,458
Tipo HAI			
-tipo 1	85(69,67%)	34(70,83%)	p=0,962
-tipo 2	2(1,64%)	1(2,08%)	
-Seronegativa	35(28,68%)	13(27,08%)	
Hepatopatía crónica			
Cirrosis	18(14,75%)	17(35,41%)	p=0,003*
Cirrosis histológica(n=119)	8(8,16%)	6(22,22%)	p=0,170
Respuesta (n=160)			
-completa	89(78%)	31(67,39%)	p=0,428
-incompleta	10(8,77%)	8(17,39%)	
-fallo	4(3,5%)	2(4,34%)	
-efectos secundarios	11(9,65%)	5(10,86%)	
Recaídas (n=65)	14(28%)	5(33,33%)	p=0,690
Trasplantados	8(6,55%)	2(4,16%)	p=0,551
Exitus	3/122(2,45%)	15/48(31,25%)	p=0,000*

¹El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

²El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

*El valor de *p* alcanza la significación estadística $p < 0,05$

Abreviaturas: *GOT* glutámico oxalacético; *GPT* glutámico pirúvico; *FA* fosfatasa alcalina; *GGT* y-glutamil-transpeptidasa; *Ig* inmunoglobulinas, *ANA* anticuerpo antinucleares, *SMA* anticuerpos antimúsculo liso, *anti-LKM1* anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo 1, *AMA* anticuerpos antimitocondriales, *HAI* hepatitis autoinmune.

5.2.3 Resultados por tipo de HAI.

Respecto a las características basales de los pacientes en función del tipo de HAI (Tabla 90), únicamente se encontraron diferencias significativas en los niveles de Ig G según el tipo de HAI ($p=0,012$), en concreto, los niveles de Ig G fueron superiores en los pacientes con HAI tipo 1 respecto a los pacientes con anticuerpos convencionales negativos ($p=0,008$).

Tabla 90. Características basales en función del tipo de HAI en los pacientes del estudio.

	HAI tipo 1 (n=119)	HAI tipo 2(n=3)	Seronegativa(n=48)	p
Hombres	32(26,89%)	0(0%)	10(20,83%)	p=0,432
Mujeres	87(73,10%)	3(100%)	38(79,16%)	
Edad (años)¹	50,99±17,32	41,67±19,50	46,06±17,02	p=0,185
Presentación				p=0,488
-Aguda	50(42%)	2(66,66%)	26(54,10%)	
-Asintomático	44(37%)	1(33,33%)	16(33,33%)	
-Crónica	25(21%)	0(0%)	6(12,50%)	
Sintomáticos	68(57,14%)	2(66,66%)	31(64,58%)	p=0,653
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	47(39,49%)	1(33,33%)	19(39,58%)	p=0,977
GOT(0-34 U/L)²	231±343	124± ³	297±461,25	p=0,638
GPT(10-49 U/L)²	295±390	355± ³	510±638,5	p=0,324
FA(80-290 UI/L)²	177±96	230± ³	179±80	p=0,678
GGT (0-38 U/L)²	166±103,5	124± ³	193±168,62	p=0,617
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)²	1,4±3,11	5,8± ³	2,6±3,35	p=0,510
Albúmina(3,2-4,8 g/dl)²	3,9±0,425	3,4± ³	4±0,55	p=0,224
Plaquetas(135-400 10⁹/L)¹	202782,51±81881,25	167333,33±42015,87	234229,17±101766,57	p=0,078
Actividad protrombina (%)²	90±11	64± ³	87,50±16,75	p=0,50
Ig G(650-1800 mg/dl)¹	2148,23±977,29	1955±431,33	1577,33±565,05	p=0,012*
Hepatopatía crónica	22(18,48%)	1(33,33%)	6(12,5%)	p=0,487
Cirrosis	29(24,36%)	0(0%)	3(6,25%)	p=0,154
Cirrosis histológica(n=119)	12	0	2	p=0,849
Respuesta (n=160)				p=0,636
-completa	79(71,17%)	3(100%)	38(82,60%)	
-incompleta	14(12,61%)	0	4(8,69%)	
-fallo	4(3,60%)	0	2(4,16%)	
-efectos secundarios	14(12,61%)	0	2(4,16%)	
Recaídas (n=65)	15(23%)	0	4(6,15%)	p=0,616
Trasplantados	8(6,72%)	0(0%)	2(4,16%)	p=0,743
Exitus	11(9,24%)	1(33,3%)	5(10,41%)	p=0,446

¹ El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

² El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

³No se calculó el rango intercuartílico de las medianas por el reducido número de pacientes.

*El valor de p alcanza la significación estadística, p <0,05.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; Ig inmunoglobulinas, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo 1, AMA anticuerpos antimitocondriales, HAI hepatitis autoinmune.

5.2.4 Resultados en función de la forma de presentación en el diagnóstico.

Según la forma de presentación clínica de la HAI en los pacientes del estudio, se encontraron diferencias significativas en la edad de inicio, siendo la edad media superior en los pacientes que debutaron como hepatopatía crónica, respecto los que la enfermedad se presentó como hepatitis aguda o asintomática ($58,90 \pm 16,95$ años vs $47,83 \pm 16,69$ años vs $46,67 \pm 16,97$ años, $p=0,003$). Los valores de transaminasas, FA, GGT, Bilirrubina fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con debut agudo respecto a los pacientes con debut crónico y asintomático. Por otro lado los pacientes con debut agudo tuvieron las cifras de albúmina y actividad de protrombina inferiores a los otros dos grupos, mientras que la cifras de plaquetas fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con debut crónico. También se encontraron diferencias significativas en la presencia de hepatopatía crónica, cirrosis según criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográfica y cirrosis histológica en el momento de la presentación en función de la forma de debut, siendo predominante en el grupo de pacientes con debut como hepatitis crónica. En la respuesta al tratamiento, también hubo diferencias significativas en función de la forma debut, de modo que la presentación asintomática se asoció en mayor porcentaje a la respuesta completa (87%), haciéndolo en menor medida a la respuesta incompleta (3,70%) y al fallo al tratamiento (0%). Por otro lado, lo pacientes con hepatitis crónica al debut, se asociaron en menor porcentaje a una repuesta completa (53,60%) y en mayor medida a una respuesta incompleta (25%). El debut como hepatitis aguda, no se asoció significativamente con la respuesta al tratamiento. Del mismo modo, los efectos secundarios al tratamiento aunque se produjeron en mayor porcentaje en la forma de debut como hepatitis crónica (17,9% vs 7,7% vs 9,30%), no alcanzaron

significación estadística. Los pacientes que debutaron como hepatitis crónica, tuvieron también más recaídas (58,3% vs 12,10% vs 40%, p=0,005), más necesidad de trasplante (12,90% vs 7.7% vs 0%, p=0,030) y mayor mortalidad (32,25% vs 6,41% vs 4,90%, p=0,000). El resto de variables analizadas no mostró significación estadística según la forma de debut de la enfermedad (Tabla 91).

Tabla 91. Características basales en función de la forma de presentación de la HA en los pacientes del estudio.

	Crónica (n=31)	Aguda (n=78)	Asintomática (n=61)	p
Hombres	7(22,6%)	24(30,8%)	11(18%)	p=0,215
Mujeres	24(77,40%)	54(69,20%)	50(82%)	
Edad (años)¹	58,90±16,95	47,83±16,69	46,67±16,97	p=0,003*
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	15(48,4%)	24(20,8%)	28(45,9%)	p=0,102
GOT (0-34 U/L)²	115±104	984±466	128±51	p=0,000*
GPT (10-49 U/L)²	145±123,5	1108,50±625,25	168±70,75	p=0,000*
FA(80-290 UI/L)²	147±88	220±93,50	142±74,25	p=0,000*
GGT(0-38 U/L)²	150±77	211±167	107±91,75	p=0,000*
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)²	1,07±0,715	7±3,95	0,8±0,36	p=0,000*
Albúmina (3,2-4,8 g/dl)²	3,9±0,575	3,5±0,4	4,2±0,25	p=0,000*
Plaquetas (135-400 10⁹/L)¹	170,96± 96,22	204,53±88,94	239,70±74,26	p=0,001*
Actividad protrombina (%)²	88±15,37	79±18,5	97±6,5	p=0,000*
Ig G(650-1800 mg/dl)¹	1950,60836,74	2140,26±990,94	1852,46±850,34	p=0,298
Anticuerpos:				
ANA	14(45,20%)	22(28,20%)	20(32,80%)	p=0,500
SMA	3(9,70%)	12(15,40%)	13(21,30%)	
ANA+SMA	8(25,80%)	16(20,50%)	11(18%)	
ANA+antiLKM1	0(0%)	1(1,3%)	0(0%)	
Anti-LKM1(n=167)	0(0%)	1(1,3%)	1(1,69%)	
Ac conven. Negativos	6(19,40%)	26(33,33%)	16(26,22%)	
AMA	5(16,1%)	4(5,1%)	6(9,8%)	p=0,177
Tipo HAI				
-tipo 1	25(80,6%)	50(64,10%)	44(72,10%)	p=0,488
-tipo 2	0(0%)	2(2,6%)	1(1,6%)	
-Seronegativa	6(19,40%)	26(33,30%)	16(26,20%)	
Hepatopatía crónica	10(32,3%)	14(17,9%)	5(8,2%)	p=0,014*
Cirrosis	21(67,7%)	12(15,40%)	2(3,3%)	p=0,000*

Cirrosis histológica (n=119)	4(22,20%)	10(16,70%)	0(0,0%)	p=0,000*
Respuesta (n=160)				
-completa	15(53,60%)	58(74,40%)	47(87%)	p=0,014*
-incompleta	7(25%)	9(11,50%)	2(3,70%)	
-fallo	1(3,6%)	5(6,4%)	0(0%)	
-efectos secundarios	5(17,9%)	6(7,7%)	5(9,30%)	
Recaídas (n=65)	7(58,3%)	4(12,10%)	8(40%)	p=0,005*
Trasplantados	4(12,9%)	6(7,7%)	0(0%)	p=0,030*
Exitus	10(32,25%)	5(6,41%)	3(4,90%)	p=0,000*

¹ El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

² El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

*El valor de p alcanza la significación estadística, p <0,05.

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvica; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; Ig inmunoglobulinas, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKMI anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo 1, AMA anticuerpos antimitocondriales, HAI hepatitis autoinmune.

5.2.5 Resultados en función de la clínica en el debut de la enfermedad.

Respecto a los valores analíticos, las cifras de GOT, GPT, FA, GGT, Bilirrubina y Plaquetas fueron significativamente superiores en el grupo de sintomáticos. Del mismo modo, las cifras de albúmina, plaquetas y actividad de protrombina fueron inferiores en este grupo. También resultó estadísticamente significativo, las diferencias entre asintomáticos y sintomáticos en relación con la presencia de cirrosis al diagnóstico de la enfermedad. De este modo, en el grupo de sintomáticos, la presencia tanto de cirrosis según criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográfico (27,72%) y de cirrosis según criterios histológicos (16,66%) fue mayor en este grupo.

Se detectaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento, en función de la presencia o ausencia de síntomas en el debut de la enfermedad (p=0,016), de modo que el estar asintomático al inicio, se asoció significativamente con mayor porcentaje de repuesta completa (86,44%), mientras que los pacientes sintomáticos mostraron una asociación estadísticamente significativa con obtener repuesta incompleta al tratamiento (15,84%) y fallo al tratamiento (5,94%). No

hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios en ambos grupos. Respecto a las recaídas, fueron superiores en el grupo de asintomáticos (19% vs 47,82%). El resto de variables analizadas no mostró significación estadística según la clínica al inicio de la enfermedad (Tabla 92).

Tabla 92. Características basales en función de la clínica en el debut de la enfermedad.

	Sintomáticos (n=101)	Asintomáticos(n=69)	P
Hombres	28(27,72%)	14(20,29%)	p=0,284
Mujeres	73(72,27%)	55(79,71%)	
Edad (años)¹	50,17±17,74	48,36±16,80	p=0,507
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	36(35,64%)	31(44,92%)	p=0,224
GOT (0-34 U/L)²	790±510,75	128±58	p=0,000*
GPT (10-49 U/L)²	849±632,75	162±69	p=0,000*
FA (80-290 UI/L)²	216±94,5	138±65,75	p=0,000*
GGT (0-38 U/L)²	203±174,5	113±81	p=0,000*
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)²	5,89±4	0,8±0,35	p=0,000*
Albúmina (3,2-4,8 g/dl)²	3,5±0,4	4,2±0,25	p=0,000*
Plaquetas (135-400 10⁹/L)¹	197,15±92,65	231,34±78,08	p=0,013*
Actividad protrombina (%)²	81±19	97±7	p=0,000*
Ig G(650-1800 mg/dl)¹	2092,90±947,46	1873,24±862,88	p=0,196
Anticuerpos:			
ANA	31(30,69%)	25(36,23%)	p=0,723
SMA	15(14,85%)	13(18,84%)	
ANA+SMA	22(21,78%)	13(18,84%)	
ANA+antiLKM1	1(0,99%)	0	
Anti-LKM1(n=167)	1(1%)	1(1,5%)	
Ac conven. Negativos	31(30,69%)	17(24,63%)	
AMA	8(7,92%)	7(10,14%)	p=0,616
Tipo HAI			p=0,653
-tipo 1	68(67,32%)	51(73,91%)	
-tipo 2	2(1,98%)	1(1,44%)	
-Seronegativa	31(30,69%)	17(24,63%)	
Hepatopatía crónica	21(20,79%)	8(11,59%)	p=0,117
Cirrosis	28(27,72%)	7(10,14%)	p=0,005*
Cirrosis histológica(n=119)	12(16,66%)	2(4,25%)	P=0,006*
Respuesta (n=160)			
-completa	69(68,31%)	51(86,44%)	p=0,016*
-incompleta	16(15,84%)	2(3,38%)	
-fallo	6(5,94%)	0(0%)	
-efectos secundarios	10(9,99%)	6(10,16%)	
Recaídas (n=65)	8(19%)	11(47,82%)	p=0,015*
Trasplantados	10(9,99%)	0	p=0,007
Exitus	13(12,87%)	5(7,2%)	p=0,503

¹El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

²El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

*El valor de *p* alcanza la significación estadística, *p* <0,05

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; Ig inmunoglobulinas, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-microsomas hepatorenales tipo 1, AMA anticuerpos antimitocondriales, HAI hepatitis autoinmune.

5.2.6 Resultados en función de la presencia de cirrosis en el debut de la enfermedad.

La media de edad al diagnóstico, fue significativamente inferior en los pacientes sin cirrosis (según criterios clínico y/o analíticos y/o ecográficos) en el momento del debut de la HAI ($47,34 \pm 16,87$ vs $57,52 \pm 16,90$, $p=0,002$). La presencia de cirrosis al diagnóstico se asoció significativamente con mayor porcentaje de pacientes con debut como hepatitis crónica (60%) y en menor porcentaje como debut asintomático (5,7%), no detectándose diferencias significativas en la forma de debut como hepatitis agudas en función de la presencia o ausencia de cirrosis. Las cifras de transaminasas fueron superiores en el grupo de pacientes sin cirrosis al diagnóstico, no obstante, las cifras de albúmina, plaquetas y actividad de protrombina fueron inferiores en los pacientes con cirrosis. También hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento, de modo que el no tener cirrosis al diagnóstico se asoció con obtener mayor porcentaje de respuesta completa (84,4%), mientras que la presencia de cirrosis se asoció significativamente con obtener mayor porcentaje de respuesta incompleta (31,3%) y fallo al tratamiento (15,60%). Del mismo modo, en los pacientes con cirrosis en el momento del diagnóstico, la necesidad de trasplante fue significativamente superiores (1,5% vs 22,9%, $p=0,000$), al igual que la mortalidad (5,20% vs 31,40%, $p=0,000$). El resto de variables analizadas no mostró significación estadística según la presencia o ausencia de cirrosis en el momento del diagnóstico de la enfermedad (Tabla 93).

Tabla 93. Características basales en función de la presencia de cirrosis en el debut de la enfermedad.

	Sin cirrosis (n=135)	Cirrosis (n=35)	P
Hombres	35(26%)	7(20%)	p=0,489
Mujeres	100(74%)	28(80%)	
Edad (años)¹	47,34±16,87	57,52±16,90	p=0,002*
Presentación			p=0,000*
-Aguda	66(48,9%)	12(34,3%)	
-Asintomático	59(43,7%)	2(5,7%)	
-Crónica	10(7,4%)	21(60%)	
Sintomáticos	73(54,10%)	28(80%)	p=0,005*
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	54(40%)	14(40%)	p=0,758
GOT (0-34 U/L)²	296±453	140±146,5	p=0,008*
GPT (10-49 U/L)²	375±569	179±169	p=0,001*
FA (80-290 UI/L)²	177±88	207±93	p=0,290
GGT (0-38 U/L)²	171±131,5	157±92	p=0,437
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl)²	2±3,39	1,7±2,2	p=0,314
Albúmina (3,2-4,8 g/dl)¹	4±0,45	3,5±0,51	p=0,001*
Plaquetas (135-400 10⁹/L)¹	230,08±82,75	137571,43±69772,86	p=0,000*
Actividad protrombina (%)²	94±12,25	80±15,75	p=0,005*
Ig G(650-1800 mg/dl)¹	1938,40±877,73	2261,84±1035,79	p=0,116
Anticuerpos:			
ANA	42(31,11%)	14(40%)	p=0,173
SMA	24(17,77%)	4(11,42%)	
ANA+SMA	24(17,77%)	11(31,43%)	
ANA+antiLKM1	1(0,74%)	0(0%)	
Anti-LKM1(n=167)			
Ac conven.	2(1,51%)	0(0%)	
Negativos	42(31,11%)	6(17,14%)	
AMA	13(9,6%)	2(5,7%)	p=0,467
Tipo HAI			p=0,154
-tipo 1	90(66,7%)	29(82,9%)	
-tipo 2	3(2,2%)	0(0%)	
-Seronegativa	42(31,1%)	6(17,10%)	
Respuesta (n=160)			p=0,000*
-completa	108(84,4%)	12(37,5%)	
-incompleta	8(6,3%)	10(31,3%)	
-fallo	1(0,8%)	5(15,6%)	
-efectos secundarios	11(8,6%)	5(15,6%)	
Recaídas (n=65)	14(28%)	5(33,30%)	p=0,690
Trasplantados	2(1,5%)	8(22,9%)	p=0,000*
Exitus	7(5,2%)	11(31,4%)	p=0,000*

¹ El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

² El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

*El valor de p alcanza la significación estadística, p < 0,05

Abreviaturas: GOT glutámico oxalacético; GPT glutámico pirúvico; FA fosfatasa alcalina; GGT y-glutamyl-transpeptidasa; Ig inmunoglobulinas, ANA anticuerpo antinucleares, SMA anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM1 anticuerpo anti-mitosomas hepatorenales tipo I, AMA anticuerpos antimitocondriales, HAI hepatitis autoinmune.

5.2.7 Resultados en función de la estrategia terapéutica empleada.

Se analizaron las características basales en función del tipo de tratamiento inicial (monoterapia con prednisona vs tratamiento combinado de prednisona y azatioprina), encontrando diferencias significativas únicamente en los pacientes con presencia de hepatopatía crónica en el momento del diagnóstico de la enfermedad, grupo de pacientes en el que se empleó en mayor medida tratamiento combinado (12,6% vs 25,8%, $p=0,004$), así como en la respuesta al tratamiento, detectándose más efectos secundarios en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (3,40% vs 19,40%, $p=0,006$). El resto de variables no mostró diferencias significativas respecto al tipo de tratamiento empleado (Tabla 94).

Tabla 94. Características basales en función de la estrategia terapéutica empleada.

	Monoterapia prednisona (n=87)	Combinado (n=62)	P
Hombres	25(28,70%)	12(19,40%)	p=0,191
Mujeres	62(71,30%)	50(80,60%)	
Edad (años) ¹	48,89±17,19	50 ± 17,78	p=0,695
Presentación			p=0,719
-Aguda	47(54%)	30(48,40%)	
-Asintomático	27(31%)	20(32,30%)	
-Crónica	13(14,90%)	12(19,40%)	
Sintomáticos	58(66,70%)	39(62,90%)	p=0,635
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	30(34,50%)	26(41,90%)	P=0,225
GOT(0-34 U/L) ²	278±434,50	378±465	p=0,302
GPT(10-49 U/L) ²	346±581	468±488,75	p=0,481
FA(80-290 UI/L) ²	177±80,50	209±102	p=0,422
GGT(0-38 U/L) ²	190±135,50	171±111,12	p=0,716
Bilirrubina (0,3-1,20 mg/dl) ²	2,90±3,91	1,96±2,79	p=0,116
Albúmina (3,2-4,8 g/dl) ²	3,9±0,5	3,9±0,45	p=0,850
Plaquetas (135-400 10 ⁹ /L) ¹	209,12±92,143	213,41,35±82,92	p=0,771
Actividad protrombina (%) ²	88±16,62	90,50±13,87	p=0,749
Ig G(650-1800 mg/dl) ¹	2029,56±952,38	1992,20±955	p=0,850
Anticuerpos:			
ANA	23(26,40%)	22(35,50%)	p=0,074
SMA	16(18,40%)	7(11,30%)	
ANA+SMA	15(17,20%)	18(29%)	
ANA+antiLKM1	0(0%)	1(1,6%)	
Anti-			

LKM1(n=147)	1(1,16%)	1(1,6%)	
Ac conven.	32(36,78%)	13(20,96%)	
Negativos			
AMA	7(8%)	6(9,70%)	p=0,728
Tipo HAI	54(62,10%)	47(75,80%)	p=0,092
-tipo 1	1(1,1%)	2(3,2%)	
-tipo 2	32(36,80%)	13(21%)	
-Seronegativa			
Hepatopatía crónica	11(12,6%)	16(25,8%)	p=0,040*
Cirrosis	19(21,80%)	10(16,10%)	p=386
Cirrosis histológica(n=105)	5(8,3%)	6(13,3%)	p=0,576
Respuesta (n=149)			p=0,006*
-completa	68(78,20%)	45(72,60%)	
-incompleta	12(13,80%)	3(4,80%)	
-fallo	4(4,60%)	2(3,20%)	
-efectos secundarios	3(3,40%)	12(19,40%)	
Recaídas (n=59)	8(25%)	8(29,6%)	p=0,690
Trasplantados	7(8%)	2(3,2%)	p=0,223
Exitus	10(11,40%)	6(9,7%)	p=0,115

¹ El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

² El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

*Valor de *p* alcanza la significación estadística, *p* >0,05.

Abreviaturas: *GOT* glutámico oxalacético; *GPT* glutámico pirúvico; *FA* fosfatasa alcalina; *GGT* y-glutamil-transpeptidasa; *Ig* inmunoglobulinas, *ANA* anticuerpo antinucleares, *SMA* anticuerpos antimúsculo liso, *anti-LKM1* anticuerpo anti-mitosomas hepatorenales tipo 1, *AMA* anticuerpos antimitocondriales, *HAI* hepatitis autoinmune.

5.2.8 Resultados en función de la respuesta al tratamiento.

Las respuesta subóptimas (respuesta incompleta, fallo al tratamiento y efectos secundarios) se asociaron de forma significativa con el debut como hepatitis crónica (32%). No existiendo diferencias significativas en cuanto al debut como hepatitis aguda o asintomática en función de la respuesta al tratamiento. Del mismo modo, la asociación de la HAI a otras enfermedades autoinmunes, fue más frecuentes en el grupo de respuesta subóptima (34,16% vs 52%, *p*=0,010). Los valores de transaminasas, *GOT* y *GPT* fueron superiores al diagnóstico de la enfermedad, en el grupo de respuesta completa, mientras que el grupo de respuesta subóptimas, las cifras de plaquetas y la actividad protrombina fueron inferiores al del grupo de respuestas completa, siendo estas diferencias estadísticamente

significativas. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de Ig G, siendo más elevados en el grupo de respuestas subóptimas.

Los pacientes con criterios de cirrosis clínicos y/o analíticos y/o ecográficos así como los pacientes con criterios de cirrosis histológica, fueron mas numerosos en el grupo de pacientes con respuesta subóptimas (cirrosis clínico y/o analíticos y/o ecográfica 10% vs 46%, p=0,000; cirrosis histológica 4,70% vs 29,41%, p=0,002).

La necesidad de trasplante hepático fue superior en el grupo de pacientes con respuesta subóptimas, así como el de fallecidos. Para el resto de variables no se encontró significación estadísticas en relación con la repuesta al tratamiento (Tabla 95).

Tabla 95. Características basales en función de la respuesta al tratamiento

	Respuesta completa (n=120)	Respuestas subóptimas (n=50)	P
Hombres	31(25,83%)	11(22%)	p=0,597
Mujeres	89(74,16%)	39(78%)	
Edad(años)¹	48,28±17,77	52,22±16,09	p=0,177
Presentación			p=0,010*
-Aguda	58(48,33%)	20(40%)	
-Asintomático	47(39,16%)	14(28%)	
-Crónica	15(12,50%)	16(32%)	
Sintomáticos	69(57,50%)	32(64%)	p=0,432
Asociación con otras enfermedades autoinmunes	41(34,16%)	26(52%)	p=0,010*
GOT(0-34 U/L)²	297±425,87	146±299,87	p=0,005*
GPT(10-49 U/L)²	404±522,12	170,50±289,25	p=0,001*
FA(80-290 UI/L)²	178±85,75	183±94,62	p=0,567
GGT(0-38 U/L)²	179±116	150±121,87	p=0,777
Bilirrubina(0,3-1,20 mg/dl)²	2±3,2	1,65±2,68	p=0,115
Albúmina (3,2-4,8 g/dl)²	4±0,4	3,7±0,56	p=0,093
Plaquetas(135-400 10⁹/L)¹	221,26±80,79	186,48±101,17	p=0,019*
Actividad protrombina (%)²	94±10,75	81±17,5	P=0,006*
Ig G (650-1800 mg/dl)¹	1841,19±856,53	2366,07±954,16	p=0,003*
Anticuerpos:			p=0,260
ANA	38(31,66%)	18(36%)	
SMA	21(17,50%)	7(14%)	
ANA+SMA	20(16,66%)	15(30%)	
ANA+antiLKM1	1(0,83%)	0(0%)	

Anti-LKM1(n=167)	2(1,69%)	0(0%)	
Ac conven. Negativos	38(31,66%)	10(20%)	
AMA	8(6,66%)	7(14%)	p=0,125
Tipo HAI			p=0,138
-tipo 1	79(65,83%)	40(80%)	
-tipo 2	3(2,5%)	0(0%)	
-Seronegativa	38(31,66%)	10(20%)	
Hepatopatía crónica	19(15,83%)	10(20%)	p=0,510
Cirrosis	12(10%)	23(46%)	p=0,000*
Cirrosis histológica(n=119)	4(4,70%)	10(29,41%)	p=0,002*
Recaídas (n=65)	15(31,25%)	4(23,52%)	p=0,548
Trasplantados	1(0,83%)	9(18%)	p=0,000*
Exitus	5(4,16%)	13(26%)	p=0,000*

¹ El valor hace referencia a la media y la desviación típica.

² El valor hace referencia a la mediana y su rango intercuartílico.

* El valor de *p* alcanza la significación estadística *p* <0,05.

Abreviaturas: *GOT* glutámico oxalacético; *GPT* glutámico pirúvico; *FA* fosfatasa alcalina; *GGT* y-glutamilo-transpeptidasa; *Ig* inmunoglobulinas, *ANA* anticuerpo antinucleares, *SMA* anticuerpos antimúsculo liso, *anti-LKM1* anticuerpo anti-mitosomas hepatorenales tipo 1, *AMA* anticuerpos antimitocondriales, *HAI* hepatitis autoinmune.

5.3 Análisis de regresión logística.

Se realizó un análisis de regresión logística con el objetivo de averiguar factores relacionados con la respuesta al tratamiento, necesidad de TOH y con el fallecimiento.

Los factores que se relacionaron con respuestas subóptimas al tratamiento (respuesta incompleta, fallo o efectos secundarios), fueron la cirrosis en el momento del diagnóstico de la HAI, de modo que el tener cirrosis supuso 12,89 más posibilidades de tener una respuesta subóptima. En esa misma línea, tener una enfermedad autoinmune asociada a la HAI supuso tener 6,34 más posibilidades de tener respuestas subóptimas, al igual que niveles de Ig G entre 1500 y 2000, así como plaquetas <100 10⁹/L supuso respectivamente, 7,85 veces y 20,73 veces más posibilidades de no tener respuesta completa al tratamiento. Por otro lado el sexo, edad, anticuerpo convencionales (ANA, SMA, anti-LKM1, AMA) y no convencionales (SLA, anti-LC1, actina, pANCA), tipo de HAI, forma de debut de la enfermedad, presencia o no de síntomas al inicio de la enfermedad, cifras de

albúmina y hemoglobina no fueron predictores de respuesta subóptimas al tratamiento.

El análisis de regresión también demostró, que la presencia de cirrosis al diagnóstico de la HAI y plaquetas $<100 \text{ } 10^9/\text{L}$ fueron factores que supusieron 0,079 y 15 veces más posibilidades respectivamente de necesidad de TOH. En contraposición, el sexo, edad, presencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI, anticuerpos convencionales (ANA, SMA, anti-LKM1, AMA) y no convencionales (SLA, anti-LC1, actina, pANCA), tipo de HAI, forma de debut de la enfermedad, presencia o no de síntomas al inicio de la enfermedad, cifras de albúmina, Ig G y hemoglobina no fueron predictores de necesidad de trasplante.

En último lugar, la edad mayor de 60 años, la presencia de cirrosis y respuesta subóptima al tratamiento supuso 0,02, 0,21 y 4,63 veces más posible el fallecimiento respectivamente, mientras que fue 3,71 y 3,55 veces más posible fallecer, en caso de pacientes con trombopenia (plaquetas $<100 \text{ } 10^9/\text{L}$) y anemia (hemoglobina $< 10\text{g/dl}$) respectivamente. El sexo, presencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI, anticuerpos convencionales (ANA, SMA, anti-LKM1, AMA) y no convencionales (SLA, anti-LC1, actina, pANCA), tipo de HAI, forma de debut de la enfermedad, presencia o no de síntomas al inicio de la enfermedad, cifras de albúmina e Ig G no fueron predictores de fallecimiento.

Tabla 96. Análisis de regresión.

	Factor	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Respuesta subóptima al tratamiento	Cirrosis	12,89	3,78	43,93
	Enfermedades autoinmunes asociadas a HAI	6,34	2,23	18,04
	Ig G 1500-2000 mg/dl	7,85	1,88	32,64
	Plaquetas $<100 \text{ } 10^9/\text{L}$	20,73	4,47	96,10
TOH	Cirrosis	0,079	0,008	0,79
	Plaquetas $<100 \text{ } 10^9/\text{L}$	15	3,717	60,53

Exitus	Edad >60 años	0,02	0,003	0,23
	Cirrosis	0,21	0,070	0,684
	Respuesta subóptimas	4,63	1,405	15,284
	Plaquetas <100 10 ⁹ /L	3,71	1,003	36,26
	Hemoglobina <10g/dl	3,55	1,06	11,87

Abreviaturas: Ig inmunoglobulinas, TOH trasplante hepático.

5.4 Análisis de supervivencia.

5.4.1 Análisis univariante de supervivencia

Durante el periodo de seguimiento, de los 170 pacientes del estudio, sobrevivieron 152 (Supervivencia global 89,40%) y hubo 18 fallecidos (Mortalidad global 10,60%), siendo la probabilidad global de supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 100%, 82,20% y 69,70% respectivamente (Figura 15).

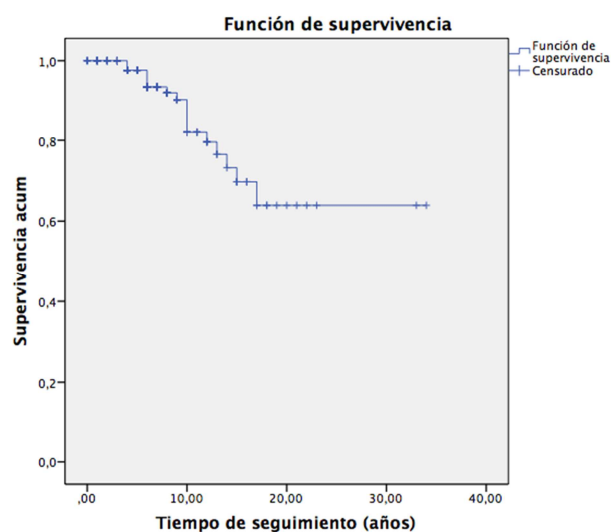


Figura 15. Supervivencia global de los pacientes del estudio.

También se evaluó la supervivencia por sexo (hombres/mujeres), edad (<60 años, >60 años), tipo de HAI (tipo 1, tipo2, seronegativa), presencia de enfermedad autoinmune asociada a la HAI, presencia de cirrosis al diagnóstico, respuesta al tratamiento(respuesta completa, incompleta, fallo y efectos secundarios), recaída tras suspensión del tratamiento, forma de presentación y presencia de síndrome de solapamiento. De dichas variables, no se encontró

diferencias significativas en la supervivencia respecto al sexo, tipo de HAI, asociación de la HAI con otras enfermedades autoinmunes, recaída y síndrome de solapamiento. Por otro lado, sí se encontraron diferencias significativas en las curvas de supervivencia respecto a la edad (en > 60 años, las cifras de supervivencia a los 5, 10 y 15 años fueron menores con respecto al grupo de pacientes más jóvenes) (Figura 16); respecto a la presencia de cirrosis al diagnóstico (en los pacientes con cirrosis en el momento del diagnóstico de la HAI mostraron cifras de supervivencia a los 5, 10 y 15 años menores con respecto a los no cirróticos)(Figura 17); respecto a la respuesta al tratamiento (los pacientes con respuesta completa tuvieron mejores cifras de supervivencia a los 5, 10 y 15 años que los pacientes con respuestas incompleta y efectos secundarios) (Figura 18). Del mismo modo si se agrupa las respuesta incompleta, fallo al tratamiento y efectos secundarios en una única variable (respuestas subóptimas), también se detectan unas mejores cifras de supervivencia en el grupo de pacientes con respuesta completa respecto a los pacientes con respuesta subóptimas (Figura 19). Por último, respecto a la forma de presentación de la HAI (los pacientes asintomáticos y con hepatitis aguda como forma de debut de la enfermedad, tuvieron mejores cifras de supervivencia a los 5, 10 y 15 años que los pacientes con hepatitis crónica en la presentación) (Figura 20) (Tabla 95).

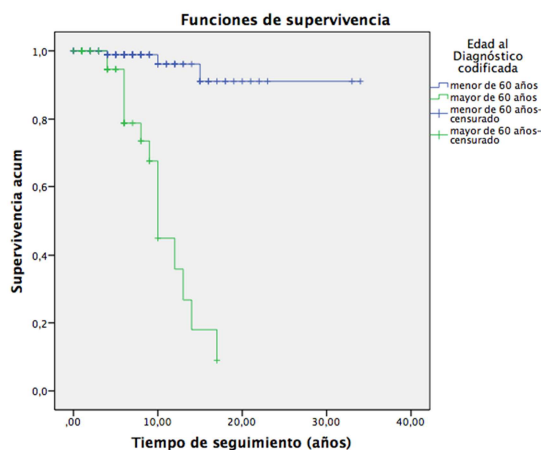


Figura 16. Supervivencia en función de la edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

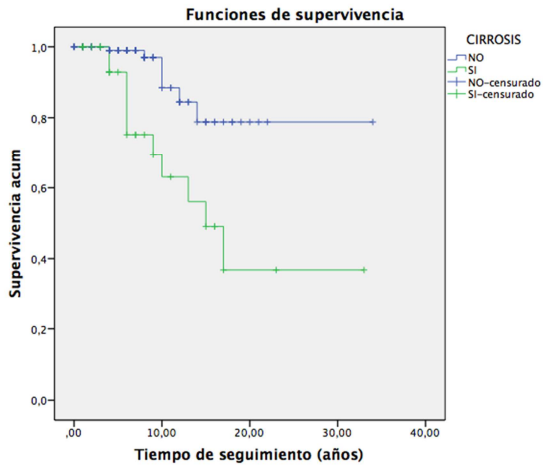


Figura 17. Supervivencia en función de la presencia o no de cirrosis en el momento del diagnóstico.

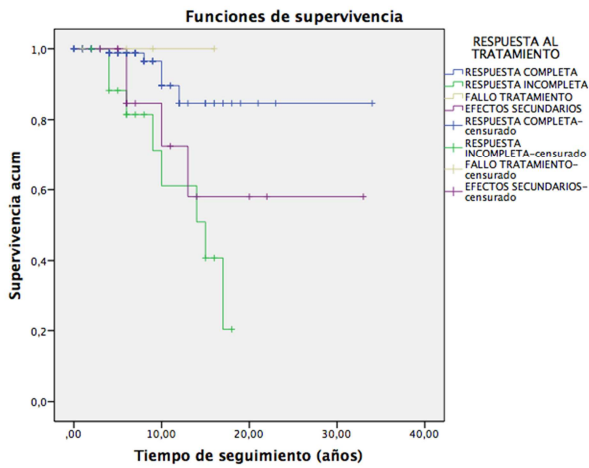


Figura 18. Supervivencia en función de la respuesta al tratamiento desglosada.

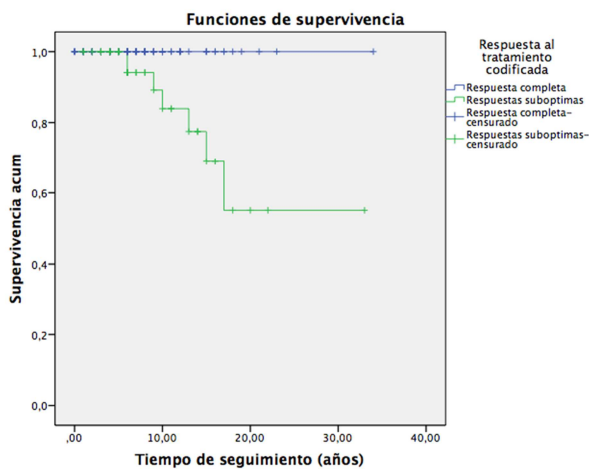


Figura 19. Supervivencia en función de la respuesta al tratamiento agrupada en completa y subóptima.

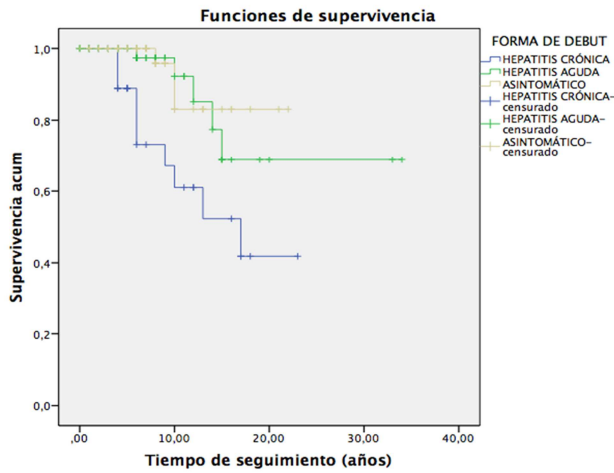


Figura 20. Supervivencia en función de la forma de debut de la enfermedad.

Tabla 97. Análisis univariante.

Variable	p (Log Rank)
Edad¹	0,000
< 60 años	
>60 años	
Forma de presentación¹	0,001
Crónica	
Aguda	
Asintomática	
Cirrosis en el momento del diagnóstico¹	0,000
Respuesta al tratamiento¹	0,001
-completa	
-subóptima	

¹La prueba utilizada para las variables cualitativas fue a Chi-cuadrado de Log Rank.

5.4.2 Análisis multivariante.

Para la realización del análisis de supervivencia multivariado se empleo el modelo de regresión de Cox, teniendo en cuenta las variables que demostraron significación estadística en el análisis univariante: edad al diagnóstico (< 60 años/ > 60 años), forma de presentación (crónica, aguda, asintomática), cirrosis en el momento del diagnóstico y respuesta al tratamiento (completa/subóptimas). Además las variables se seleccionaron siguiendo el método de la eliminación hacia atrás (Backward).

Tabla 98. Análisis multivariante de supervivencia.

Variable	B	P	Exp(B)	IC 95% para Exp B
Edad	2,837	0,000	17,060	4,839-60,143
Respuesta al tratamiento	1,104	0,038	3,017	1,062- 8,571

Las variables que resultaron ser predictoras independientes de supervivencia en el estudio multivariante fueron: la edad y la respuesta al tratamiento (Tabla 96). De esta forma presentar una edad al diagnóstico de la enfermedad > 60 años multiplicó el riesgo de mortalidad por diecisiete (Exp (B) 17,060 IC 95% 4,839-60,143) y presentar una respuesta subóptima al tratamiento supuso un riesgo de mortalidad por tres (Exp (B) 3,017 IC 95% 1,062- 8,571). De estos dos factores pronósticos identificados, obtuvo una mayor significación estadística la edad de presentación de la enfermedad.

6. DISCUSIÓN.

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, fluctuante y progresiva. Puede afectar a ambos sexos y a todos los rangos de edad y tipos de raza. Aunque no existen datos patognomónicos de la misma, sí existe un conjunto de características epidemiológicas, clínicas, analíticas, serológicas, radiológicas y anatomopatológicas, que permiten un correcto diagnóstico de esta entidad y un tratamiento específico, que puede evitar las complicaciones de la enfermedad si se dejase a su evolución natural.

Características epidemiológicas, filiación y demográficas de la HAI en la Región de Murcia.

Las cifras de incidencia y prevalencia de la HAI, a nivel europeo oscilan entre 0,85-1,9 casos/100.000 habitantes/año y de 16-18 casos/100.000 habitantes respectivamente (100). Por otro lado, en el ámbito español, el único estudio que evalúa estos datos sobre una limitada muestra de pacientes (n=13) de la Comunidad Valenciana (66), cifra la incidencia en 0,83 casos /100.000 habitantes/año y una prevalencia de 11,61 casos/100.000 hab. En lo que respecta a este estudio y analizando el primero de los objetivos de este trabajo, nuestra cifras de incidencia (0,76 casos/100.000 habitantes/año) y de prevalencia (10,37 casos/100.000 habitantes) de la HAI en la Región de Murcia, son discretamente inferiores a las cifras de europeas y españolas antes mencionadas. No obstante, este dato puede estar infraestimado al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo que ha podido impedir conocer el diagnóstico de pacientes con HAI o bien no diagnosticados o no bien registrados. No obstante, al igual que en otras series mundiales (Tabla 14) se advierte un aumento del número de casos de paciente con diagnóstico de HAI con el paso del tiempo, hecho que puede deberse a un mejor conocimiento de la enfermedad, mayor énfasis en el despistaje de la HAI y otras

casusas de hepatopatía y mayor empleo de la biopsia hepática para un diagnóstico más certero de esta entidad.

El predominio del sexo femenino en la HAI es una constante en todos los estudios a nivel mundial evaluados (Tabla 15), siendo el 75,30% de los pacientes de nuestra serie mujeres, observándose en este grupo una mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes, hecho también evidenciando en otros estudios (Tabla 15) y en el estudio español de Garcia Torres ML et al. (68), donde se analiza una pequeña muestra de 81 pacientes con HAI de la Comunidad Valenciana. Por otro lado, los hombres de nuestra muestra tuvieron cifras más elevadas de GGT y bilirrubina respecto a las mujeres. Aunque este resultado no se correlacionó con un mayor consumo de alcohol en los varones ni con un mayor porcentaje de cirrosis, no podemos descartar otras causas de aumento de GGT como esteatosis o hiperlipidemia que fuese mayor en los pacientes de sexo masculino.

A pesar de que la edad de presentación de la HAI puede ser muy variable, la mayoría de estudios analizados (Tabla 15) y el estudio de Garcia Torres ML et al. (68) son coincidentes con este trabajo, siendo la edad media de presentación alrededor de los 50 años. Se decidió evaluar las características basales en función de la edad, tomando como punto de corte los 60 años, del mismo modo que Czaja AJ (136). Este autor establece como subpoblación la de mayor de 60 años, al encontrar en ella mayor grado de fibrosis en el momento de la presentación y más altos porcentajes de ascitis y cirrosis, por lo que podrían tener una enfermedad más agresiva pero subclínica. El grupo de pacientes mayores de 60 años tuvo como forma de debut más frecuente una hepatitis crónica, cifras de albúmina más bajas, mayor tasa de cirrosis al diagnóstico y mayor mortalidad, que el grupo de menos 60 años. Estos hallazgos pueden explicarse

por tener una enfermedad más evolucionada los pacientes mayores de 60 años, que no ha sido diagnosticados en una fase precoz de la enfermedad a una edad más temprana.

La distribución de los pacientes diagnosticados de HAI por Áreas de Salud, dentro del SMS, así como el Área de seguimiento de los mismos, es un dato no analizado por ningún estudio previo. En este estudio se han detectado un mayor número de pacientes con esta patología tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento en el Área I de Salud, cuyo hospital de referencia es HCUVA, centro de referencia del resto de hospitales de la Región de Murcia y donde se sitúa la Unidad de Hepatología y Trasplante hepático. Por otro lado, el Área VII de Salud, con centro hospitalario de referencia HGURS, es el segundo que más pacientes de este estudio recoge, tanto al diagnóstico como en el seguimiento. Dado que los promotores de este trabajo aplican su labor asistencial en ambos hospitales, estos datos podría corresponder a un sesgo de selección, aunque la metodología de registro de pacientes con HAI fue la misma en cada área de salud.

Otro dato no analizado previamente, es la especialidad médica que deriva más paciente que acaban con el diagnóstico de HAI, siendo en nuestro estudio Atención Primaria (74,70%). Por otro lado la especialidad médica que realiza el seguimiento en su mayoría es Aparato Digestivo (88,80%).

Dado que la HAI es una enfermedad con una gran heterogeneidad clínica, es imprescindible realizar una correcta anamnesis, indagando sobre otros factores etiológicos de enfermedad hepática, como el consumo de alcohol, fármacos o tóxicos que pudieran ser los responsables del cuadro. En nuestro estudio un 4,70% de los pacientes que se diagnosticaron de HAI, refirieron inicialmente un consumo leve de alcohol y un 8,80% estaban consumiendo fármacos con capacidad hepatotóxica conocida en el momento del diagnóstico, siendo los antibióticos, seguido de los

hipolipemiantes los grupos de fármacos más consumido. La distinción entre DILI y HAI es compleja y en muchas ocasiones difícil de discriminar una entidad de la otra. A pesar de ello y teniendo en cuenta características clínicas, serológicas, histológicas y respuesta al tratamiento, así como la recaída tras la retirada del tratamiento corticoideo, hizo posible que los pacientes del estudio donde se planteó el diagnóstico diferencial con esta entidad, cumplieran criterios suficientes para ser diagnósticos de HAI y por tanto incluidos en el estudio.

La HAI es una enfermedad de origen autoinmune y como tal, es frecuente su asociación con otras enfermedades que se rigen por el mismo proceso etiopatogénico. De los estudios analizados a nivel mundial (Tabla 16), la HAI se asoció a otras enfermedades autoinmunes entre 10-51,2%. De igual modo, en los pacientes con HAI de la Región de Murcia, se encontró otro enfermedad autoinmune asociada en un 39,40%, porcentaje superior al del estudio español de García-Torres ML et al. (68) y del mismo modo que en los estudios mundiales (Tabla 16) y en el de García-Torres, la tiroiditis fue la enfermedad más frecuente en nuestra población.

Características clínica de la HAI en la Región de Murcia

Respecto al motivo de consulta que condujo al diagnóstico definitivo de HAI, el aumento de transaminasas fue el motivo inicial de estudio para descartar hepatopatía, (97,10%). Este hallazgo es en muchos casos el único indicio, pues el paciente permanece asintomático, lo que explica que muchos pacientes no sean diagnosticados precozmente, al depender de que se les realice una analítica con transaminasas de forma rutinaria o con motivo de estudio de otra enfermedad. Es por ello, que en los estudios seleccionados a nivel mundial (Tabla 16) sea de importancia si la presentación de la enfermedad es sintomática o asintomática, existiendo gran variabilidad entre los

mismos. En el estudio de Joshita S et al. (132) los pacientes sintomáticos alcanzan el 100% de los pacientes del estudio, mientras que otros estudios como el de Hulburt KJ et al. (112) la cifra de pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico llega al 65%. En nuestro trabajo los pacientes mostraron síntomas en el debut en el 59,40%, siendo la ictericia y el dolor abdominal los más frecuentes entre los pacientes con HAI en la Región de Murcia. El hecho de presentar síntomas o no tuvo implicaciones pronósticas, dado que el grupo de pacientes sintomáticos tuvieron más cirrosis y repuestas subóptimas al tratamiento. Curiosamente las recaídas fueron más frecuente en el grupo de pacientes asintomáticos, posiblemente porque en este grupo se incluyeron pacientes que aunque asintomáticos clínicamente, tenían ya datos de hepatopatía crónica.

Por otro lado, existe gran variabilidad en cuanto a la forma de clasificar la HAI en su debut que hace difícil la comparación entre los estudios (Tabla 16). García-Torres ML et al. (68) clasifica en su trabajo la forma de presentación en asintomática, hepatitis aguda y enfermedad hepática crónica, obtenido un mayor porcentaje de debut asintomático (43%), seguido del debut como hepatitis crónica (30%) y hepatitis aguda (27%), a diferencia del estudio de Yoshizawa K et al. (115), donde la forma de presentación más frecuente fue como hepatitis aguda (68%). En nuestro estudio se decidió clasificar la HAI del mismo modo que García-Torres ML et al. (68), siendo la presentación aguda la forma más frecuente de debut (45,90%), seguida de la asintomática (35,90%) y como debut crónico (18,20%). Al ser el debut agudo el más frecuente, se decidió investigar según la clasificación de Czaja AJ (149) las formas de HAI de presentación aguda. En orden de frecuencia, el subtipo más frecuente fue la HAI de novo (62,80%), seguida de la HAI aguda sobre crónica (25,60%) y de la HAI tras otra hepatopatía o TOH por causa diferente a la HAI (11,50%). Consideramos, del

mismo que se explica en el estudio de Yoshizawa K et al. (115), muchos de los pacientes con debut agudo tienen de base una hepatitis crónica no diagnosticada, pero se han clasificado como hepatitis aguda, hecho que puede explicar el elevado porcentaje de pacientes con debut agudo tanto en este trabajo, como en el del japonés. Respecto al debut como hepatitis fulminante, las cifras publicadas oscilan entre 2-16% de los casos (148), siendo en los pacientes de la Región de Murcia de un 2,90% de los casos. Ahondando en las posibles implicaciones epidemiológicas, clínicas o pronósticas que podría tener la forma de presentación, los pacientes con debut crónico fueron con más frecuencia mayores de 60 años, tuvieron más efectos secundarios con el tratamiento, más recaídas, más necesidad de TOH y mayor mortalidad. En contraste, los pacientes con debut agudo o asintomático fueron más jóvenes y con un pronóstico más favorable. Otro hecho que puede explicar que el debut agudo fuera la forma de presentación más frecuente, es por el cuadro florido que lleva asociado una hepatitis aguda, así como que lleva implícito en la mayoría de los casos el ingreso hospitalario y un estudio exhaustivo que conduce de forma más sencilla y directa a un diagnóstico final de HAI, que pacientes asintomático con leve aumento de transaminasas en los que puede que no se llegue al diagnóstico certero hasta fases avanzadas.

En cuanto al manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes en el momento de su debut, en la mitad de los casos (51,20%) precisaron ingreso hospitalario, hecho que se puede explicar al ser la forma de debut agudo la más frecuente, evento ya discutido previamente. El resto de casos se manejaron de forma ambulatoria desde consulta, con controles periódicos.

Del mismo modo que es frecuente que en los estudios descriptivos sobre HAI a nivel mundial, se evalúe la forma de presentación clínica, es también frecuente analizar el porcentaje de pacientes que en el momento del diagnóstico ya tienen datos de

hepatopatía crónica o cirrosis, reflejo de un diagnóstico tardío de la enfermedad. En la Región de Murcia el 17,05% de los pacientes tuvieron desde el punto de vista clínico, analítico y/o ecográficos datos compatibles con hepatopatía crónica y en un 20,58% se evidenció una cirrosis hepática. En los estudios a nivel mundial (Tabla 16), la cifra de cirrosis es variable según el criterio que se tenga en cuenta para su evaluación (clínico y/o analítico y/o ecográfico y/o histológico), pero en algunas subpoblaciones llega hasta el 85% como es el caso de población afroamericana del estudio de Lim KN et al. (128). Posiblemente estos datos de Lim KN se deban a una menor tasa de analíticas rutinarias o por otras enfermedades en esta población afroamericana que impide un diagnóstico más precoz de la HAI. El tener cirrosis al diagnóstico de la enfermedad tuvo en este trabajo implicaciones pronósticas, siendo más frecuente las alteraciones analíticas (plaquetas, albúmina y actividad de protrombina), las respuesta subóptima al tratamiento, la necesidad de TOH y mayor mortalidad.

Junto con la HAI, la CBP y la CEP constituyen los tres grandes grupos hepatopatías autoinmunes. En los estudios a nivel mundial se evalúa también los casos en los que la HAI aparece asociada a alguna de estas entidades, variando entre un 2-33% (Tabla 18), observándose en un 9,40% de los casos en el presente trabajo, predominando la asociación de HAI con CBP (87,50% de los casos de solapamiento), coincidiendo con otros trabajos (Tabla 18).

Características analíticas de la HAI en la Región de Murcia

En todos los estudios analizados (Tabla 28), las transaminasas estuvieron alteradas en rangos variables (entre 5-10 veces su valor normal). En nuestro estudio la mediana de GOT y GPT fue aproximadamente 7 veces superior al límite normal, siendo las cifras medianas de GPT superiores a las de GOT.

La Ig G fue evaluada también en muchos de los estudios analizados (Tabla 28), puesto que supone uno de los datos distintivos de la HAI. En nuestro trabajo se evaluó en el 70% de los pacientes, detectando cifras superiores a 2000 mg/dl en el 42,9% de los pacientes, coincidiendo con otras series mundiales, aunque en el estudio de Zolfino T et al. (131), se registraron cifras superiores (3904 mg/dl).

Las cifras medias o medianas de albúmina, hemoglobina, plaquetas y actividad de protrombina estuvieron dentro de los límites normales, situación que puede deberse a que en nuestro estudio el grupo menos numeroso de pacientes en cuanto a la forma de debut fue el que se presentó como hepatitis crónica.

Perfil de anticuerpos de la HAI en la Región de Murcia

Los anticuerpos son el distintivo analítico más destacado de la HAI. La presencia de anticuerpos ANA fue lo más frecuente (32,94%) seguido de la combinación de ANA y SMA (20,58%), existiendo solamente 3 casos de detección de anti-LKM1 y por tanto de HAI tipo 2 (1,8%). La mayoría de los pacientes del estudio fueron HAI tipo 1 (70%). En otras series (Tabla 29), así como en el estudio español de García-Torres ML et al (68), se mantiene la predominancia de la HAI tipo 1, así como ANA como anticuerpo más frecuente. Aunque es de sobra conocido que la clasificación de los pacientes en función del perfil de anticuerpos no tienen implicaciones pronósticas, en nuestro estudio quisimos verificar este hecho, no encontrando diferencias en cuanto a respuesta al tratamiento, presencia de cirrosis, recaídas, necesidad de TOH o muerte, en función de si el paciente se clasificó como HAI tipo 1 o tipo 2 o seronegativa. Únicamente se detectaron niveles mayores de Ig G en el grupo de HAI tipo 1. El porcentaje de pacientes con anticuerpos convencionales negativos (HAI seronegativa) es variable, siendo en las series a nivel mundial del 1-8,3% de los casos (Tabla 29). Un hallazgo distintivo y significativo de nuestra serie es el haber encontrado

un 28,20% de HAI seronegativas, que contrasta con otras series a nivel mundial donde se registran menor número de casos. Este hecho puede explicar el elevado número de pacientes con debut como hepatitis aguda en nuestra series, pues no es infrecuente que pacientes con formas de presentación como hepatitis agudas no positivicen anticuerpos en el momento del diagnóstico de la enfermedad (185). Es posible que los registros de las HAI seronegativas estén infraestimados en las series mundiales dado el difícil diagnóstico de la HAI cuando no presenta su anticuerpo característicos. Es de destacar que posiblemente en nuestro estudio hayamos reflejado una mayor profundización en el análisis de pacientes con hipertransaminasemia idiopática y que se hayan realizado más biopsias hepáticas en estos casos. De este modo, es probable que los datos histológicos compatibles, junto a la respuesta al tratamiento, haya permitido un mayor número de diagnósticos de HAI seronegativa.

Respecto al valor pronóstico de los anticuerpo, la EASL (100) especifica que el anticuerpo anti-LC1 es el único que se ha relacionado con el pronóstico, disminuyendo su título con la respuesta al tratamiento. En los casos analizados, este anticuerpo solo fue positivo en 2 pacientes por lo que hace difícil extraer conclusiones.

Características radiológicas de la HAI en la Región de Murcia.

La ecografía es sin lugar a dudas la prueba de imagen inicial con la que comienza el estudio de un paciente con sospecha de HAI. En nuestro estudio fue realizada en todos los pacientes, siendo lo más habitual no encontrar hallazgos significativos en la misma (en el 62,35% de los casos fue normal). Entre los hallazgos patológicos más relevantes encontrados a nivel ecográfico fueron la hepatomegalia, esplenomegalia, signos ecográficos de hepatopatía crónica y ascitis. En 35 casos (

20,58%), en la ecografía inicial ya se detectaron datos de cirrosis desde un punto de vista ecográfico.

Características histológicas de la HAI en la Región de Murcia.

La biopsia hepática es necesaria para contribuir al diagnóstico de la enfermedad, aunque los hallazgos histológicos no sean patognomónicos. En las series mundiales (Tabla 36) la biopsia hepática se realizó en más del 70% de los pacientes incluidos, coincidiendo con nuestro estudio, donde se realizó en el 74,70% de los pacientes. Los pacientes no biopsiados que fueron incluidos en el estudio cumplieron otras características que facilitaron el diagnóstico de la HAI. La respuesta al tratamiento esteroideo empírico, fue la principal causa de no biopsiar a los pacientes con sospecha de HAI. Entre los hallazgos histológicos típicos de HAI, la hepatitis de interfase fue el hallazgo más frecuente en las series publicadas (Tabla 36), seguido del infiltrado linfoplasmocitario y la presencia de rosetas. En nuestro estudio, el hallazgo más frecuente fue el infiltrado linfoplasmocitario (86,60%) seguido de la hepatitis de interfase (52,10%), siendo la presencia de rosetas minoritario (5%), en comparación este último dato con otras series mundiales como el estudio de Joshita S et al. (132), donde la presencia de rosetas alcanza el 52%. La escasa presencia de rosetas en nuestro estudio no lo consideramos relevante, puesto que es un diagnóstico descriptivo de la disposición de los hepatocitos que puede que esté presente en mayor porcentaje del mostrado, pero no ha sido recogido de forma rutinaria. En una minoría de casos (Tabla 36), el informe anatomopatológico fue de cilindro hepático normal. Esto se puede explicar por la aleatoriedad de la toma de la muestra donde no se incluyeron alteraciones o que el momento de la biopsia fue en una fase precoz sin evidencia de

cambios sugerentes de HAI. En cualquier caso, se cumplieron otros criterios que permitieron el diagnóstico de HAI en estos casos.

La presencia de cirrosis a nivel histológico oscila en las series publicadas entre un 5,4-85%, con bastante variabilidad, según los índices histológicos empleados en los diversos estudios (Tabla 36). En nuestro trabajo la cirrosis histológica fue detectada en el 11,80% de las biopsias óptimas para su análisis, hecho que contrasta con los pacientes considerados cirróticos según datos clínicos y/o analíticos y/o ecográficos antes mencionado (20,58%). En los estudios de Minuk GY et al. (127) y Zolfino T et al. (131) se evidencia una discrepancia en los datos de cirrosis según los criterios utilizados (clínico y/o analíticos y/o ecográficos vs histológicos), observando en ambos estudios un mayor porcentaje de pacientes cirróticos si se tienen en cuenta criterios anatomopatológicos. En nuestro estudio sucede lo contrario, detectándose más pacientes cirróticos si se siguen criterios clínicos y/o analíticos y/o ecográficos. Consideramos que esto se debe a que el objetivo fundamental de la biopsia hepática en los pacientes con sospecha de HAI es la búsqueda de datos histológicos compatibles con esta entidad que afiancen el diagnóstico, más que datos relacionados con la fibrosis, no reflejándose en los informes de anatomía patológica de la mayoría de hospitales de la Región de Murcia puntuaciones de clasificaciones objetivas que reflejen el grado de fibrosis o cirrosis.

Sistemas de puntuación Revisado y Simplificado.

La ausencia de datos patognomónicos de diagnóstico de la HAI ha llevado a la caracterización de la enfermedad mediante los Sistemas de Puntuación, permitiendo unificar todas las características típicas o atípicas de los pacientes con sospecha de HAI en un valor numérico que contribuya a realizar el diagnóstico de HAI de una forma más objetiva. Si empleamos el Sistema de Puntuación Revisado pretratamiento, la mediana

de puntuación de nuestros pacientes permite catalogarlos como HAI probable, mientras que si se evalúa dicho score tras tratamiento permite catalogarlos como HAI definitiva. Por otro lado, si se aplica el Sistema de Puntuación Simplificado, la mediana obtenida en nuestro estudio no permite clasificarlos como HAI probable o definitiva, al obtener un valor < 6 (mediana en nuestro estudio del Sistema de Puntuación Simplificado 5,50) (Tabla 82). Es por ello que consideramos de especial importancia para llegar al diagnóstico de esta entidad, evaluar la respuesta al tratamiento, pues es el factor que marca la diferencia en el Sistema de Puntuación Revisado y que no se evalúa en el Sistema de Puntuación Simplificado. En las principales series mundiales (Tabla 40), el Sistema de Puntuación Revisado es utilizado en la mayoría de estudios, siendo diagnóstico de HAI probable o definitiva en el 100% de los pacientes de muchos de ellos (65, 115, 121, 125, 126, 130-132). La aplicación del Sistema Simplificado se utilizó menos frecuentemente, obteniendo puntuaciones de HAI probable o definitiva muy variables (52-100%). En nuestro estudio, con el Sistema de Puntuación Revisado podemos catalogar a todos nuestros pacientes como HAI probable o definitiva, mientras que con el Sistema de Puntuación Simplificado el 50% de los pacientes de nuestra muestra podría quedarse sin diagnosticar de HAI. Consideramos que el Sistema de Puntuación Revisado permite mejorar el diagnóstico de pacientes con HAI, frente al Sistema de Puntuación Simplificado, al evaluar la respuesta al tratamiento como un factor de peso para el diagnóstico de HAI.

Características del tratamiento de la HAI en la Región de Murcia

Los fármacos de primera línea indicados en el tratamiento de la HAI son los corticoides y la azatioprina (Tabla 63). En cuanto a la estrategia empleada en la fase de inducción, existe una variabilidad en los estudios entre monoterapia con corticoides o

tratamiento combinado de corticoides y azatioprina. No obstante se ha demostrado similar eficacia de ambas estrategias. En los estudios de Zolfino T et al. (131), Haider AS et al. (117) y Toda G et al. (62) la estrategia predominante fue la monoterapia con corticoides, frente a otros trabajos como el de Díaz-Ramírez GS et al. (119), Delgado JS et al. (113) o Kil JS. et al. (124), donde la estrategia preferida fue el tratamiento combinado. En nuestro trabajo, las estrategias iniciales terapéuticas fueron bastante similares. El 58,39% de los paciente inició tratamiento con corticoides en monoterapia, frente al 41,61% que inició tratamiento combinado. En los pacientes en los que se optó por tratamiento combinado, el tiempo medio de inicio de la azatioprina fue de 12 meses tras el inicio de los corticoides cuando la dosis media de los mismos fue de 16,98 mg/d. Este dato llama la atención, pues según las últimas recomendaciones de la EASL (100), la azatioprina debería ser iniciada a las pocas semanas del inicio de los corticoides. Posiblemente este hallazgo refleje una actitud terapéutica más flexible en la práctica real, adaptándose a la respuesta completa con corticoides antes de iniciar la azatioprina como terapia de mantenimiento.

En lo que respecta al tratamiento de mantenimiento, los estudios analizados la reflejan de forma menos destacada que la estrategia terapéutica de inducción aunque el tratamiento de mantenimiento empleado (monoterapia con corticoides o azatioprina o combinado con corticoides y azatioprina) busca la menor dosis de corticoides o su eliminación. El tratamiento de mantenimiento más empleado fue la monoterapia con azatioprina (45,94%), seguido del monoterapia con corticoides (33,34%) y combinado de corticoides y azatioprina (17,12%).

Respecto al uso de budesonida como estrategia de primera línea, fue empleada en el 6,25% de los pacientes tratados, indicándose únicamente como tratamiento de mantenimiento en el 3,60%. El uso de budesonida es un dato irregularmente recogido en

los estudios sobre HAI, destacando el estudio de Delgado JS et al (113), donde se emplea en el 10,2% de su muestra. Este dato puede reflejar una introducción más tardía en la literatura médica de la budesonida y la inercia de los médicos a tratar de forma más clásica la HAI.

En nuestro estudio, definimos el tipo de respuesta en completa y subóptima. De este modo la respuesta subóptima engloba una respuesta incompleta, fallo del tratamiento o efectos secundarios que obligan a modificar tratamiento de primera línea, del mismo modo que Czaja A (148). En las series mundiales (Tabla 63), la respuesta completa se alcanzó en la mayoría de los estudios en más del 70% de los pacientes (62, 112, 115, 117, 119, 120, 122-125, 132,134) y en nuestro estudio esta respuesta completa ocurrió en el 75% de los casos. Del mismo modo, las tasas de respuesta incompleta (11,3%) y fallo al tratamiento (3,8%) de nuestra serie fueron similares a otras series mundiales (62, 112, 115, 119, 120,122,124). En un intento de averiguar si el tipo de respuesta al tratamiento tenía implicaciones epidemiológicas, clínicas o pronósticos, se identificó que el grupo de pacientes con respuestas subóptimas tenían otras enfermedades autoinmunes asociadas, niveles más elevados de Ig G y presencia de cirrosis. Del mismo modo, la necesidad de TOH y probabilidad de muerte fue mayor en el grupo de pacientes con respuestas subóptimas.

Las suspensión de todo el tratamiento se intentó y se logró en el 40% de los pacientes que iniciaron tratamiento en un periodo medio de 45,60 meses desde el inicio del tratamiento, es decir por encima de los 3 años, como indica la EASL (100) en su última actualización. La recaída después de la retirada del tratamiento se observó en el 29,20% de los casos, produciéndose en una media de 12 meses tras el cese del tratamiento, siendo en el estudio de García Torres ML et al. (68) cifras muy similares

(31,5%). La mayoría de los pacientes recibieron corticoides y azatioprina tras la recaída. Las recaídas en otros estudios mundiales, oscila entre 4-54% (Tabla 63).

Características evolutivas de la HAI en la Región de Murcia

Los cambios evolutivos de los pacientes con HAI no han sido ampliamente analizados en los estudios existentes. Por este motivo fue nuestro interés evaluar la evolución de los parámetros analíticos, clínicos y el desarrollo de complicaciones tras el diagnóstico de HAI.

La evolución de los parámetros analíticos desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el final del seguimiento, ($99,95 \pm 68,32$ meses) experimentó en nuestro trabajo una notable mejoría tras el inicio del tratamiento. En concreto, se produjo un marcado descenso de las cifras de GOT, GPT, FA, GGT y bilirrubina, así como ascenso de las cifras de actividad de protrombina, los cuales tras lograr la remisión bioquímica se mantuvieron en niveles normales o próximos a la normalidad. La cifra de plaquetas fue la única variable que experimentó un descenso progresivo a lo largo del periodo de seguimiento, no obstante su valor final se mantuvo dentro del rango normal.

Respecto a los parámetros clínicos y en particular el desarrollo de cirrosis, ascitis o encefalopatía, en las tres variables se experimentó un descenso en su incidencia tras el inicio del tratamiento, siendo menor el porcentaje de dichas alteraciones a los 3 años, manteniéndose esta tendencia en la aparición de ascitis y encefalopatía al final del seguimiento. Por otro lado llama la atención que el desarrollo de cirrosis aumentó al final del seguimiento, lo cuál nos puede indicar que a pesar de lograr una respuesta bioquímica se mantenga cierta actividad histológica que haga que progrese la enfermedad sin que se evidencie clínicamente descompensación al final del

seguimiento, hecho que puede llevarnos a que probablemente sea necesario mantener el tratamiento durante más tiempo. No obstante, habría que evaluar un periodo de seguimiento más amplio para determinar si efectivamente esa progresión de la cirrosis se acaba manifestando como una cirrosis descompensada.

Respecto a las complicaciones desarrolladas por los pacientes con HAI, destaca el desarrollo de CHC y las complicaciones derivadas de la cirrosis en fases terminales. En las principales series mundiales seleccionadas (Tabla 41), el desarrollo de CHC oscila entre 0,8-4,9%, siendo similares los datos en nuestro estudio (desarrollo de CHC en 2,35%). Por otro lado la necesidad de TOH fue en nuestro serie del 5,90% de los casos, siendo la causa más frecuente la presencia de hepatopatía terminal seguida del fallo del tratamiento. Este hallazgo contrasta con la necesidad de TOH en el estudio Wong RJ et al. (121) que asciende hasta el 19,8%.

Factores pronósticos relacionados con la HAI y supervivencia.

La identificación de factores pronósticos fue otro de los objetivos iniciales de nuestro estudio. Las dificultades que en muchos casos plantea el diagnóstico de la HAI hace que se retrase el diagnóstico y el inicio del tratamiento y por tanto, se favorezca la progresión del proceso inflamatorio hacia la fibrosis y cirrosis, lo que conlleva un empeoramiento en el pronóstico de estos pacientes.

En nuestros pacientes, la presencia de cirrosis en el momento del diagnóstico fue un factor común relacionado con una respuesta subóptima al tratamiento, la necesidad de TOH y que se produjese el fallecimiento. La cirrosis como factor de mal pronóstico se ha identificado también en otros estudios como el de Lim KN et al. (128), donde la cirrosis alcanzó el 85% de los pacientes de raza afroamericana con una peor supervivencia. Tener otras enfermedades autoinmunes asociadas a la HAI y niveles elevados de Ig G también se relacionó con una respuesta subóptima en nuestra serie.

La supervivencia global de los pacientes con HAI fue elevada (próxima al 90%), objetivándose un descenso progresivo con el paso del tiempo (5-10-15 años). Una edad avanzada al diagnóstico (mayor de 60 años), cirrosis en el momento del diagnóstico, pacientes con respuesta subóptima al tratamiento y el debut como enfermedad hepática crónica fueron los relacionados con una menor supervivencia.

Limitaciones y Fortalezas del estudio

Las limitaciones que plantean los estudios descriptivos observacionales son que el factor a estudiar, en nuestro caso “ los pacientes con HAI en la Región de Murcia”, no es asignado por el investigador, sino que nos hemos dedicado a observar, medir y analizar una serie de variables sin tener un control directo de las mismas en la investigación, lo que puede generar gran heterogenicidad a la hora de establecer comparaciones con otros estudios existentes. No obstante, nos ha parecido de gran importancia conocer las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y evolutivas de nuestros pacientes, dado la falta de información al respecto a nivel nacional sobre la HAI en España y contribuir a las grandes series mundiales que también abordan este tema (Tabla 99).

Tabla 99. Posicionamiento del estudio sobre HAI en la Región de Murcia.

Posición	Autor	n	País
1	Takahashi A et al. (120)	1682	Japón
2	Van Gerven et al. (110)	1313	Holanda
3	Gordon V et al. (133)	1267	Reino Unido
4	Toda G et al. (62)	496	Japón
5	Kim BH et al. (122)	343	Corea
6	Díaz Ramírez GS et al. (119)	278	Colombia
7	Czaja AJ et al. (129)	267	Brasil/EEUU
8	Wong RJ et al. (121)	183	EEUU
9	Lee JH et al. (123)	172	Corea
10	Gallego Pérez B	170	España

Sobre las grandes series mundiales que analizan de forma global las características de los pacientes con HAI, las que cuentan con mayor número de pacientes son mayoritariamente series asiáticas, existiendo series de casos españoles como el de Garcia-Torres ML et al. (68) con menor número de casos y una descripción mucho menos extensa de esta enfermedad que el presente estudio. Es por ello, que a pesar de las limitaciones antes mencionadas, este estudio aporta información valiosa sobre la HAI en nuestro país por cuatro motivos fundamentales:

1. Es la serie más extensa de casos confirmados de HAI en nuestro medio.
2. Se aborda la HAI desde todos sus aspectos, desde la epidemiología de la enfermedad, características clínicas, analíticas, radiológicas, serológicas, histológicas y evolutivas.
3. Reúne un gran número de casos de HAI seronegativas, sin evidenciar diferencias relevantes con respecto a los pacientes con HAI tipo 1 y tipo 2. Esto demuestra que no se debe delegar exclusivamente en la presencia de anticuerpo para llegar al diagnóstico, sino que se debe hacer un balance conjunto de todos los datos característicos de la HAI para llegar al diagnóstico correcto de esta entidad, entre ellos la biopsia hepática.
4. Se evalúan factores relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

7. CONCLUSIONES.

1. La incidencia y prevalencia de la HAI aunque parecida, es inferior a la descrita en otras series a nivel mundial, europeo y en España, no obstante se advierte un incremento del número de casos de HAI en el tiempo.
2. Las mujeres con HAI tuvieron más enfermedades autoinmunes asociadas que los hombres con HAI.
3. Los pacientes que fueron diagnosticados de HAI con edad superior a los 60 años tenían más cirrosis hepática y por tanto un peor pronóstico con mayor riesgo de fallecimiento.
4. La hipertransaminemia fue el hallazgo más frecuente detectado al inicio del diagnóstico de HAI, siendo la ecografía la principal prueba de imagen solicitada.
5. Más de la mitad de los pacientes del estudio mostraron algún síntoma en el momento del diagnóstico, siendo la forma de presentación más frecuente como hepatitis aguda. La segunda forma de presentación clínica fue como asintomática seguida del debut como hepatitis crónica.
6. En nuestro estudio un 28,20% de los pacientes no presentaron anticuerpos convencionales de HAI. El perfil de anticuerpos asociados a la HAI o la ausencia de anticuerpos no tuvo implicaciones pronósticas.

7. Infiltrado linfoplasmocitario y hepatitis de interfase fueron los hallazgos histológico más frecuentes en la biopsia hepática de nuestros pacientes con HAI.
8. El Sistema de Puntuación Revisado permitió clasificar a todos los pacientes de nuestro estudio como HAI probable o definitiva, mientras que el Sistema de Puntuación Simplificado dejó al 50% de los pacientes sin diagnóstico de HAI, por lo que la evaluación de la respuesta al tratamiento, solamente contemplado en el primer sistema, resulta crucial para un adecuado diagnóstico.
9. La monoterapia con corticoides o el tratamiento combinado de corticoides y azatioprina son las estrategias terapéuticas de inducción más empleadas como tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de HAI, siendo la azatioprina en monoterapia el tratamiento más frecuentemente empleado en la fase de mantenimiento.
10. La respuesta completa al tratamiento se alcanzó en la mayoría de los pacientes. La respuesta subóptima al tratamiento se asoció con mayor necesidad de TOH y fallecimientos.
11. El tratamiento de la HAI se mantuvo durante más de 3 años, produciéndose la recaída en aproximadamente en el 30% de los pacientes a los que se suspendió el tratamiento.

12. La cirrosis en el momento del diagnóstico fue el único factor independiente de mal pronóstico, relacionándose con respuesta subóptima al tratamiento, necesidad de TOH y fallecimiento.

13. La supervivencia global de los pacientes con HAI está próxima al 90%. Los factores relacionados con una menor supervivencia fueron tener una edad al diagnóstico superior a 60 años, la cirrosis al diagnóstico de la enfermedad, el debut como hepatitis crónica y tener una respuesta subóptima al tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Waldenström J. Lever, Blutproteine und Nahrungseiweiss. Dtsch Ges Verdau Stoffwechselkr. 1950;150–61.
2. Himsworth HP. Lectures on the Liver and its Diseases. Oxford: Blackwell. 1947;158–61.
3. Baker MH, Capps RB, Allen F. Chronic hepatitis in the Mediaterranean theatre. JAMA. 1945;120:635–59.
4. Wood IJ, King We. Non-suppurative hepatitis; a study of acute and chronic forms with special reference to biochemical and histological changes. Med J Aust [Internet]. 1948 Feb 28 [cited 2018 Apr 10];1(9):249–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18862481>
5. Kunkel HG, Labby D. Chronic liver disease following infectious hepatitis. II. Cirrhosis of the liver. Ann Intern Med. 1950;32:433–50.
6. Liebowitz S. Virus hepatitis implication of its chronic stages. J Insur Med. 1950;5:10–8.
7. Kunkel HG, Ahrens EH, Eisenmenger WJ, Bongiovanni AM SR. Extreme hipergamma globulinemia in Young woman with liver disease. J Clin Invest. 1951;30:654.
8. Saint EG, King We, Joske Ra, Finch Es. The course of infectious hepatitis with special reference to prognosis and the chronic stage. Australas Ann Med [Internet]. 1953 Nov [cited 2018 Apr 10];2(2):113–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13115293>
9. Zimmerman HJ, Heller P, Hill RP. Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. N Engl J Med [Internet]. 1951 Feb 15 [cited 2018 Apr 10];244(7):245–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195102152440702>
10. Joske RS, King WE. The L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. Lancet (London, England) [Internet]. 1955 Sep 3 [cited 2018 Apr 10];269(6888):477–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13252894>
11. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. Lancet (London, England) [Internet]. 1956 ;271(6957):1323–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13386250>
12. Holborow EJ, Asherson GL, Johnson GD, Barnes RD, Carmichael DS. Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases. Br Med J [Internet]. 1963 Mar 9 [cited 2018 Apr 10];1(5331):656–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13961261>
13. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. Ann Intern Med [Internet]. 1967 May [cited 2018 Apr 10];66(5):924–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4225883>
14. Last PM. The treatment of active chronic infectious hepatitis with ACTH (corticotrophin) and cortisone. Med J Aust [Internet]. 1957 May 18 [cited 2018 Apr 10];44(20):672–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13430072>
15. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2008;
16. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis [Internet]. 2002 Nov [cited 2018 Apr 10];22(4):317–24. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-35702>
17. Invernizzi P, Mackay I-R. Autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol [Internet]. 2008 Jun 7

- [cited 2018 Apr 10];14(21):3290–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528925>
18. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* [Internet]. 1993 Oct [cited 2018 Apr 10];18(4):998–1005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8406375>
 19. Mackay IR. Toward diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 1993 Oct [cited 2018 Apr 10];18(4):1006–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8406346>
 20. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1999 Nov [cited 2018 Mar 20];31(5):929–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580593>
 21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2018 Apr 12];48(1):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537184>
 22. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2018 Apr 10];21(1):60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574080>
 23. Czaja AJ. Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2013;27(9):531–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3956012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. [Autoimmune hepatitis]. *An Med Interna* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Apr 15];21(7):340–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15347241>
 25. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2018 Apr 15];1(1):113–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.1.1.113>
 26. Jadue N GI. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(4):464–72.
 27. Rodriguez M. HLA y enfermedad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(supl 1):91–3.
 28. Czaja AJ. Genetic Factors Affecting the Occurrence, Clinical Phenotype, and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2018 Apr 15];6(4):379–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328791>
 29. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2018 Nov 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385083>
 30. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2002 Oct [cited 2018 Nov 12];47(10):2139–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12395884>
 31. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene

- polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2000 Jan [cited 2018 Apr 16];31(1):49–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510310110>
32. Miyake Y, Ikeda F, Takaki A, Nouse K, Yamamoto K. +49A/G polymorphism of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene in type 1 autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Apr 16];41(2):151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269385>
33. Hiraide A, Imazeki F, Yokosuka O, Kanda T, Kojima H, Fukai K, et al. Fas Polymorphisms Influence Susceptibility to Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2018 Apr 16];100(6):1322–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929764>
34. Czaja AJ, Sievers C, Zein NN. Nature and behavior of serum cytokines in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Nov 12];45(5):1028–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795772>
35. Fan L-Y, Tu X-Q, Zhu Y, Pfeiffer T, Feltens R, Stoecker W, et al. Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005 May 14 [cited 2018 Nov 12];11(18):2768–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15884119>
36. Montoya CJ, Velilla PA RM. Caracterización de las células T reguladoras por citometría de flujo: estado del arte y controversias. *Biomédica*. 2010;30(suple I):37–44.
37. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2018 Apr 16];176(7):4484–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547287>
38. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4+CD25+ regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Apr 16];41(1):31–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246204>
39. Heydtmann M, Lalor PF, Eksteen JA, Hübscher SG, Briskin M, Adams DH. CXC chemokine ligand 16 promotes integrin-mediated adhesion of liver-infiltrating lymphocytes to cholangiocytes and hepatocytes within the inflamed human liver. *J Immunol* [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2018 Nov 12];174(2):1055–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634930>
40. Ajuebor MN, Aspinall AI, Zhou F, Le T, Yang Y, Urbanski SJ, et al. Lack of chemokine receptor CCR5 promotes murine fulminant liver failure by preventing the apoptosis of activated CD1d-restricted NKT cells. *J Immunol* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2018 Nov 12];174(12):8027–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944310>
41. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2018 Mar 15];21(1):60–83. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i1/60.htm>
42. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Nov 13];34(1):7–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841109001103>
43. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CAM. Autoimmune hepatitis: the role of environmental

- risk factors: a population-based study. *Hepatol Int* [Internet]. 2013 Jul 17 [cited 2018 Apr 16];7(3):869–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201924>
44. Sorin B, Pineton de Chambrun M, Haroche J, Freund Y, Miyara M, Charlotte F, et al. Hépatite auto-immune induite par la nitrofurantoïne : une complication rare à connaître. *La Rev Médecine Interne* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Nov 13];37(2):131–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404522>
45. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2018 Apr 16];40(8):757–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940892>
46. Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Apr 16];15(8):921–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867804>
47. Wolters LMM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Apr 16];17(5):589–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827453>
48. Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a Cause of Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Report of Four Cases and Comparison With Autoimmune Hepatitis. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2018 Apr 16];114(4):591–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11026106>
49. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ* [Internet]. 1996 Jan 20 [cited 2018 Apr 16];312(7024):169–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8563540>
50. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti Muda A, Priori R, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2018 Apr 16];64(10):1519–20. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2004.032821>
51. Sánchez M, Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Pérez-Yeboles J, Mendibil L, et al. Autoimmune Hepatitis (Immune-Mediated Liver Injury) Induced By Rosuvastatin. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jul 15];41(5):311–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570517301334>
52. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado M-J, Khamashta MA, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jul 16];9(3):188–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854301>
53. Moreno-Otero R, García-Buey L, García-Sánchez A, Trapero-Marugán M. Autoimmune hepatitis after long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Curr Drug Saf* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Nov 15];6(3):197–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122395>
54. Aguilera I, Sousa JM, Praena JM, Gómez-Bravo MA, Núñez-Roldán A. Choice of calcineurin inhibitor may influence the development of de novo immune hepatitis associated with anti-GSTT1 antibodies after liver transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jul 16];25(2):207–

12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0012.2010.01221.x>
55. Aguilera I, Sousa JM, Gómez-Bravo MA, Núñez-Roldán A. De novo autoimmune hepatitis after interferon treatment in a liver transplant recipient with common variable immunodeficiency. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Jul 16];46(7):663–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865814002825>
56. deLemos A, Foureau D, Jacobs C, Ahrens W, Russo M, Bonkovsky H. Drug-Induced Liver Injury with Autoimmune Features. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2014 May 31 [cited 2018 Nov 13];34(02):194–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879983>
57. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2004 Jan [cited 2018 Apr 16];3(1):61–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997203000533>
58. Tanaka H, Tujioka H UH. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World J Gastroenterol*. 2005;11(38):6069–71.
59. Berry P-A, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Apr 21 [cited 2018 Apr 16];13(15):2238–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465509>
60. Shantha S, Thyagarajan SP, Premavathy RK, Sukumar RG, Mohan KVK, Palanisamy KR, et al. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. [cited 2018 Apr 16];20(1):12–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657016>
61. Vento S, Cainelli F, Ferraro T, Concia E. Autoimmune hepatitis type 1 after measles. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1996 Dec [cited 2018 Apr 16];91(12):2618–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8947001>
62. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1997 Jun [cited 2018 Apr 20];26(6):1207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210605>
63. Lee YM, Teo EK, Ng TM, Khor C, Fock KM. Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Apr 17];16(12):1384–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851837>
64. Gupta R, Agarwal SR, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Autoimmune hepatitis in the Indian subcontinent: 7 years experience. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2018 Apr 18];16(10):1144–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686842>
65. Koay L-B, Lin C-Y, Tsai S-L, Lee C, Lin C-N, Sheu M-J, et al. Type 1 Autoimmune Hepatitis in Taiwan: Diagnosis Using the Revised Criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2006 Nov 7 [cited 2018 Apr 17];51(11):1978–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053960>
66. Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. [Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Sagunto (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet].

- 2004 Apr [cited 2018 Jul 15];27(4):239–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056409>
67. Primo J, Maroto N, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A, Giner R, et al. Incidence of adult form of autoimmune hepatitis in Valencia (Spain). *Acta Gastroenterol Belg* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jul 15];72(4):402–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163033>
68. García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A, et al. [A clinical study of adult autoimmune hepatitis in Valencia, Spain]. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2008 Jul [cited 2018 Jul 15];100(7):400–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808286>
69. Vilaseca Arroyo B, Plasín Rodríguez M, Muñoz Rodríguez F, Erice Muñoz E, Fernández Luque A L Z C. Descripción de los casos de hepatitis autoinmune atendidos en un hospital comarcal. *Rev Clínica Española*. 2016;1(216 (Espc Congr)):472.
70. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Victoria Bovo M, Quintero Bernabeu J, Juampérez Goñi J, et al. Accuracy of the 2008 Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2018;21(2):118–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713609>
71. Ruiz P, Sastre L, Crespo G, Blasi A, Colmenero J, García-Valdecasas JC, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with autoimmune hepatitis on the liver transplantation waiting list. *Clin Transplant* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Jul 15];31(7):e13001. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.13001>
72. Ibáñez-Samaniego L, Salcedo M, Vaquero J, Bañares R. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation: A focus on glutathione S-transferase theta 1. *Liver Transplant* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Nov 15];23(1):75–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.24652>
73. Salvado M, Vargas V, Vidal M, Simon-Talero M, Camacho J, Gamez J. Autoimmune-like hepatitis during masitinib therapy in an amyotrophic lateral sclerosis patient. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Sep 28 [cited 2018 Nov 15];21(36):10475–9. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i36/10475.htm>
74. Aguilera I, Martinez-Bravo MJ, Sousa JM, Pozo-Borrego AJ, Núñez-Roldán A. IgG subclass profile among anti-Glutathione S-transferase T1 antibodies in post-transplant de novo immune hepatitis. *Clin Transplant* [Internet]. 2016 Mar [cited 2018 Jul 15];30(3):210–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.12675>
75. Stephens C, Castiella A, Gomez-Moreno EM, Otazua P, López-Nevot M-Á, Zapata E, et al. Autoantibody presentation in drug-induced liver injury and idiopathic autoimmune hepatitis. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Jul 16];26(9):414–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-201609000-00002>
76. Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, Del Fresno-Valencia MR, Germán-Díaz M, Urruzuno P, et al. Acute Liver Failure: Outcome and Value of Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Pediatric Cases. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2016 Sep 30 [cited 2018 Nov 15];34(6):409–12. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006565-201806000-00009>
77. Dieli-Crimi R, Núñez C, Estrada L, López-Palacios N. An autoimmune polyglandular syndrome

- complicated with celiac disease and autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* [Internet]. [cited 2018 Jul 16];15(4):588–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236159>
78. Gil-Farina I, Di Scala M, Salido E, López-Franco E, Rodríguez-García E, Blasi M, et al. Transient Expression of Transgenic IL-12 in Mouse Liver Triggers Unremitting Inflammation Mimicking Human Autoimmune Hepatitis. *J Immunol* [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2018 Jul 16];197(6):2145–56. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1600228>
79. Hadzic N, Hierro L. Autoimmune liver disease: novelties in management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Jul 16];38(3):273–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210740114000709>
80. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* [Internet]. 2014 Apr 27 [cited 2018 Jul 15];6(4):160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799984>
81. Gómez Cabeza de Vaca V, Bernal Bellido C, Alamo Martínez JN, Suárez Artacho G, Marín Gómez LM, Serrano Díaz-Canedo J, et al. Liver transplantation due to fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jul 16];44(7):2076–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134512007658>
82. González Estrada A, García-Morillo S, Gómez Morales L, Stiefel García-Junco P. Chronic elevation of liver enzymes in acute intermittent porphyria initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. *Int J Hepatol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 15];2011:392049. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijh/2011/392049/>
83. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, García-Bengoechea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Nov 15];55(4):820–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811001711>
84. Prieto-González S, Cardellach F, Estruch R, Miquel R, Grau JM, Cid MC. Type 1 autoimmune hepatitis in a patient with microscopic polyangiitis: challenges in diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011 Mar 26 [cited 2018 Nov 15];136(8):345–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775310010377>
85. Morillas RM, Sala M PR. Criterios clásicos frente a simplificados en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune. Vol. 9, GH continuada. 2010.
86. Serra I, Marín I, Morillas RM, Domènech E. [Visceral leishmaniasis in a patient with autoimmune hepatitis on combined immunosuppressant therapy]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Feb 20 [cited 2018 Jul 16];134(5):234–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775309004941>
87. Primo J, Michavila J, Jiménez I. [Efalizumab-induced autoimmune hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jul 16];33(1):69–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570509004828>
88. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Jul 15];22(5):847–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028367>
89. Salcedo M, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Sainz C, Rincón D, Alvarez E, Vicario JL, et al. Risk

- factors for developing de novo autoimmune hepatitis associated with anti-glutathione S-transferase T1 antibodies after liver transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jul 15];15(5):530–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21721>
90. Cuadrado A, Aresti S, Cortés MA, Gómez-Ortega JM, Salcines JR. Autoimmune hepatitis and agranulocytosis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Jul 15];41(7):e14–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865808000261>
91. Mallo-González N, López-Rodríguez R, Campos-Franco J, Abdulkader I, Otero-Antón E, Alende-Sixto MR. [The autoimmune hepatitis–primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a case report]. *An Med Interna* [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Jul 15];25(3):122–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560679>
92. Núñez O, de Andrés C, Alvarez E, García-Monzón C, Clemente G. [Autoimmune hepatitis in patients with a diagnosis of multiple sclerosis]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2018 Jul 15];27(9):521–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15544737>
93. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Jul 15];17(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12492728>
94. del Pozo D, Cano A, Peña E, Miquel J, Valer M, Alemán S, et al. [Autoimmune hepatitis with prolonged IGM antibodies to HAV. Are serological markers reliable in ruling out a diagnosis of autoimmune hepatitis?]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2018 Jul 15];24(8):387–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11674957>
95. Primo J, Ramos M, Julve R. [The remission of autoimmune hepatitis during pregnancy]. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2018 Jul 15];23(1):24–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726381>
96. Garduño E, Rebollo M, Asencio MA, Carro J, Pascasio JM, Blanco J. Splenic abscesses caused by *Actinomyces meyeri* in a patient with autoimmune hepatitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Jul 15];37(3):213–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904195>
97. Steegmann JL, Requena MJ, García-Buey ML, Granados E, Romero R, Fernández-Rañada JM, et al. Severe autoimmune hepatitis in a chronic myeloid leukemia patient treated with interferon alpha and with complete genetic response. *Am J Hematol* [Internet]. 1998 Sep [cited 2018 Jul 15];59(1):95–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723586>
98. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Apr 17];25(6):689–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117635>
99. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2002 Aug [cited 2018 Apr 17];6(3):635–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12362572>
100. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Apr 12];63(4):971–1004. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815004584>
101. Bjarnason I, Magnusson B BS. Idiopathic chronic active hepatitis in Iceland. *Acta Med Scand*. 1982;211:305–7.

102. Hodges JR, Millward-Sadler GH, WR. Chronic active hepatitis: the spectrum of disease. *Lancet*. 1982;1:550–2.
103. Tanner AR, DA. Chronic active hepatitis: a sixteen year survey at a district general hospital. *Postgrad Med J*. 1989;65:725–8.
104. Ritland S. The incidence of chronic active hepatitis in Norway. A retrospective study. *Scand J Gastroenterol*. 1985;20(Suppl 107):58–60.
105. Berdal JE, Ebbesen J, Rydning A. [Incidence and prevalence of autoimmune liver diseases]. *Tidsskr Nor Laegeforen* [Internet]. 1998 Nov 30 [cited 2018 Apr 17];118(29):4517–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9889636>
106. 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* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Apr 17];33(1):99–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489916>
107. Olsson R, Lindberg J, Weiland O, Nilsson. Chronic active hepatitis in Sweden. The etiologic spectrum, clinical presentation, and laboratory profile. *Scand*. 1988;23:463–70.
108. Werner M, Prytz H, OB et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:1232–40.
109. Danielsson Borssén Å, Marschall H-U, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, Kechagias S, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 31 [cited 2018 Jul 16];52(9):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562110>
110. Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, Van Erpecum KJ, Van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2018 Apr 17];49(10):1245–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123213>
111. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Apr 17];60(3):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326217>
112. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley K V. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska natives. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Apr 17];97(9):2402–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358264>
113. Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: A multicenter study of 15 years. *J Dig Dis* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Apr 17];14(11):n/a-n/a. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815477>
114. Jalihal A, Telisinghe PU, Chong VH. Profiles of autoimmune hepatitis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Apr 17];8(6):602–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007077>
115. Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatol Res* [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Apr 17];46(9):878–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670542>

116. 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* [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Apr 17];25(10):1681–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880179>
117. Haider AS, Kaye G, Thomson A. Autoimmune hepatitis in a demographically isolated area of Australia. *Intern Med J* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Apr 17];40(4):281–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-5994.2009.02041.x>
118. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2018 Apr 16];21(1):60–83. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i1/60.htm>
119. 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* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Apr 20];41(2):87–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126693>
120. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 8 [cited 2018 Mar 24];52(5):631–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27722997>
121. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Apr 20];46(2):155–61. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004836-201202000-00012>
122. Kim BH, Kim YJ, Jeong S-H, Tak WY, Ahn SH, Lee YJ, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Nov 16];28(1):128–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2012.07292.x>
123. Lee JH. Current state of autoimmune hepatitis in Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2004;10((Supple 5)):21–3.
124. 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* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Nov 16];25(1):54–60. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2010.25.1.54>
125. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamaoto R, Ikeda H, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Nov 16];43(6):951–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827805004320>
126. Murtatori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Apr 20];50(6):1210–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395113>
127. 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* [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Apr 20];22(10):829–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925307>

128. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2018 Apr 20];96(12):3390–4. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2001.05272.x>
129. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado ELR, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Apr 20];37(3):302–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175624>
130. Roye-Green K, Willis R, Mc Morris N, Dawson J, Whittle D, Barton E, et al. Autoimmune hepatitis in a Jamaican cohort spanning 40 years. *Hum Antibodies* [Internet]. 2013 Jun 23 [cited 2018 Apr 20];22(3–4):87–93. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/HAB-140275>
131. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* [Internet]. 2002 May [cited 2018 Apr 20];50(5):713–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950822>
132. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 23 [cited 2018 Nov 16];53(9):1079–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-018-1444-4>
133. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, Das D, Day J, Delahooke T, et al. Diagnosis, presentation and initial severity of Autoimmune Hepatitis (AIH) in patients attending 28 hospitals in the UK. *Liver Int* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Nov 16];38(9):1686–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13724>
134. Fujiwara K, Fukuda Y, Seza K, Saito M, Yasui S, Nakano M, et al. Long-term observation of acute-onset autoimmune hepatitis presenting clinically and radiologically as acute hepatitis. *Hepatol Int* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2018 Nov 16];12(2):191–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-018-9848-z>
135. Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2018 Apr 18];62(9):2277–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-017-4675-y>
136. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2009 Aug 12 [cited 2018 Apr 20];29(3):315–30. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1233530>
137. 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* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Apr 20];48(1):140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023911>
138. Heneghan MA. Autoimmune hepatitis in men: examining the gender gap. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2018 Apr 20];97(8):1870–2. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2002.05897.x>
139. D’Souza R, Sinnott P, Glynn MJ, Sabin CA, Foster GR. An unusual form of autoimmune hepatitis in young Somalian men. *Liver Int* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Apr 21];25(2):325–30. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780057>

140. Miyake Y, Yamamoto K. Current status of autoimmune hepatitis in Japan. *Acta Med Okayama* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Apr 20];62(4):217–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766204>

141. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Apr 20];46(6):1828–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21884>

142. Zeniya M, Takahashi H. Characteristics of autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific Region: historical review. *Hepatol Int* [Internet]. 2012 Jan 18 [cited 2018 Apr 20];6(1):342–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-011-9313-8>

143. Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim K-A, Jang ES, Jeong S-H. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. Yu M-L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2018 Nov 19];12(8):e0182391. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28771543>

144. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Apr 21];51(6):2193–213. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513004>

145. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Mar 23 [cited 2018 Apr 21];10(2):177. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934884>

146. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2018 Apr 21];35(1):75–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12080231>

147. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2018 Apr 21];1(1):129–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072441>

148. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Apr 12];19(1):57–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454297>

149. Czaja AJ. Acute and Acute Severe (Fulminant) Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2013 Apr 23 [cited 2018 Apr 21];58(4):897–914. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090425>

150. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamoto R, Ikeda H, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2018 Mar 24];43(6):951–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143423>

151. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Apr 22];19(1):81–97. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326114000877>

152. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* [Internet]. 1998 Aug [cited 2018 Apr 22];28(2):360–5. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510280210>

153. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Apr 22];44(1):85–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21229>

154. Muratori L, Cassani F, Pappas G, Guidi M, Mele L, Lorenza V, et al. The hepatic/cholestatic "overlap" syndrome: an Italian experience. *Autoimmunity* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Apr 22];35(8):565–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765484>

155. Yao Q, Jin Q TC. Autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome: current trends in diagnosis and treatment. *J gastroenterol Liver Dis*. 2016;1(1):1–9.

156. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* [Internet]. 1998 Aug [cited 2018 Apr 22];28(2):296–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510280203>

157. Lohse AW, zum Büschenfelde K-HM, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes H-P. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Apr 22];29(4):1078–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094950>

158. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2018 Apr 22];19(6):699–706. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2004.03372.x>

159. Günsar F, Akarca US, Ersöz G, Karasu Z, Yüce G, Batur Y. Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatogastroenterology* [Internet]. [cited 2018 Apr 22];49(47):1195–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239904>

160. Bonder A, Retana A, Winston DM, Leung J, Kaplan MM. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Apr 22];9(7):609–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356511003168>

161. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Apr 12];51(2):237–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827809003092>

162. 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* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Apr 22];8(6):530–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356510002491>

163. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Apr 22];35(2):409–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.30902>

164. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap

- syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Apr 22];54(2):374–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827810008172>
165. Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis--autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Apr 22];33(4):661–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11059874>
166. Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Dec 10 [cited 2018 Apr 22];1(2):329–40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.1.2.329>
167. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Apr 22];39(4 Suppl 2):S83-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758665>
168. Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Apr 22];38(4):343–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12381>
169. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. [Autoimmune hepatitis]. *An Med Interna* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Apr 23];21(7):340–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15347241>
170. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Apr 23];55(3):636–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811000262>
171. Bogdanos D, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their Antigens in Autoimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2009 Aug 12 [cited 2018 Apr 24];29(03):241–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675997>
172. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Mar 23 [cited 2018 Apr 12];10(2):177–203. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15352>
173. Bogdanos D-P, Invernizzi P, Mackay I-R, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jun 7 [cited 2018 Apr 24];14(21):3374–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528935>
174. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Apr 24];55(8):2144–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464491>
175. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Mar 21 [cited 2018 Apr 24];57(3):610–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-011-2017-z>
176. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Nov 27];19(1):81–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326114000877>
177. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2018 Nov 27];1(1):129–43. Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.1.1.129>

178. Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A, Navarro VJ, Rossi S, Rubin R, et al. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Apr 24];7(1):98–103. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356508009385>

179. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu J, Clinical practice guidelines panel J, Wendon J, Panel members FS, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Apr 12];66(5):1047–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816307085>

180. Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2018 Apr 25];56(12):3421–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-011-1769-9>

181. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2007 Sep 7 [cited 2018 Apr 25];52(9):2433–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-006-9665-4>

182. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns MP, Tillmann HL. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2018 Apr 25];47(5):417–23. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1109146>

183. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Apr 25];23(9):1410–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2008.05365.x>

184. Bernal W, Ma Y, Smith HM, Portmann B, Wendon J, Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2018 Apr 25];47(5):664–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827807003157>

185. Hiramatsu A, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, et al. Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Apr 25];23(8 Pt 1):1216–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2008.05402.x>

186. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Dec 24 [cited 2018 Apr 25];43(12):951–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-008-2254-x>

187. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 Apr 25];25(3):263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697247>

188. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure

- as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Apr 25];2(7):625–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224287>
189. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2018 Apr 25];5(8):898–907. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356507005885>
190. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Apr 25];47(2–3):63–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878284>
191. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl Surg* [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 Apr 25];3(4):359–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346764>
192. Sanjeevi A, Lyden E, Sunderman B, Weseman R, Ashwathnarayan R, Mukherjee S. Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: a single-center study of 71 patients. *Transplant Proc* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Apr 25];35(8):2977–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697954>
193. Heneghan MA, Zolfino T, Muiesan P, Portmann BC, Rela M, Heaton ND, et al. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Apr 25];9(9):921–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jlts.2003.50165>
194. Segura Grau A, Valero López I, Díaz Rodríguez N, Segura Cabral JM. [Liver ultrasound: focal lesions and diffuse diseases]. *Semergen* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Apr 25];42(5):307–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359314004432>
195. Marín Serrano E, Segura-Cabral JM. Usefulness of ultrasonography for the diagnosis of diffuse liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Apr 25];103(5):227–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619385>
196. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Apr 26];9(1):57–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356510007779>
197. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 May [cited 2018 Apr 27];120(6):1502–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313321>
198. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol* [Internet]. 2017 May 20 [cited 2018 Apr 27];30(5):773–83. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.2016.267>
199. de Boer YS, van Nieuwkerk CMJ, Witte BI, Mulder CJJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* [Internet]. 2015 Feb [cited 2018 Apr 27];66(3):351–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.12558>
200. Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int* [Internet]. 2010 May 19 [cited 2018 Apr 27];4(2):475–93.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-010-9183-5>

201. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Nov [cited 2018 Apr 12];48(5):1540–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18924244>
202. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Apr 12];50(2):538–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23042>
203. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Apr 12];54(2):340–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056494>
204. Abdollahi MR, Somi MH, Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jun 21 [cited 2018 Apr 12];19(23):3629–33. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i23/3629.htm>
205. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Apr 12];31(7):1013–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2011.02524.x>
206. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Apr 27];48(5):599–641. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424278>
207. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2018 Apr 27];136(5):E359–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
208. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration T, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2018 Apr 27];3(12):1683–91. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.3055>
209. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Apr 27];60(5):1767–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24839253>
210. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* [Internet]. [cited 2018 Apr 27];8(6):1679–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2461338>
211. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 Apr 27];48(3):863–70. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752332>

212. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Apr 27];103(8):1944–51. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2008.01922.x>
213. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Apr 27];47(1):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861275>
214. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* [Internet]. 1997 Feb [cited 2018 Apr 27];112(2):463–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024300>
215. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1981 Nov 21 [cited 2018 Apr 27];2(8256):1129–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118576>
216. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* [Internet]. 2012 May 21 [cited 2018 Apr 28];47(5):569–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-011-0519-2>
217. Chagas AL, Kikuchi LOO, Oliveira CPMS, Vezozzo DCP, Mello ES, Oliveira AC, et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Apr 28];42(10):958–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787150>
218. Chiesa R, Donato F, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Nardi G, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Apr 28];9(2):213–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10698484>
219. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2018 Apr 28];136(1):138–48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850801679X>
220. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Oct 15 [cited 2018 Apr 28];24(8):1197–205. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2006.03113.x>
221. Ryder SD, Koskinas J, Rizzi PM, McFarlane IG, Portmann BC, Naoumov N V, et al. Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis: role of hepatitis C virus. *Hepatology* [Internet]. 1995 Sep [cited 2018 Apr 28];22(3):718–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657274>
222. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 Apr 28];46(4):1138–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21787>

223. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 Dec [cited 2018 Apr 28];105(6):1824–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8253358>
224. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2008 May 8 [cited 2018 Apr 28];7(3):319–33. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.7.3.319>
225. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Nov 16 [cited 2018 Apr 28];103(22):1686–95. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djr395>
226. Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J cancer* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2018 Apr 28];120(7):1555–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.22509>
227. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res* [Internet]. 2006 Nov [cited 2018 Apr 28];36(3):201–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386634606002658>
228. Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2018 Apr 28];58(6):1459–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-012-2525-5>
229. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 1989 Jul [cited 2018 Apr 28];10(1):39–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2737603>
230. Leung J, Dowling L, Obadan I, Davis J, Bonis PA, Kaplan MM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 Nov 18 [cited 2018 Apr 28];55(11):3218–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-010-1145-1>
231. Adams B, Lazarchick J, Medina AM, Willner IR, Neville B, Murphy E, et al. Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disease of the Hodgkin lymphoma-like variant in a patient treated with mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis. *Am J Hematol* [Internet]. 2010 Aug 3 [cited 2018 Apr 28];85(8):627–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.21753>
232. Lillis J, Ceilley RI, Nelson P. Merkel cell carcinoma in a patient with autoimmune hepatitis. *J Drugs Dermatol* [Internet]. [cited 2018 Apr 28];4(3):357–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898293>
233. Kondo H, Watanabe J, Iwasaki H. T-large granular lymphocyte leukemia accompanied by an increase of natural killer cells (CD3-) and associated with ulcerative colitis and autoimmune hepatitis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Apr 28];41(1–2):207–12. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428190109057973>
234. De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Michielsens PP, Bogers JJ, Van Marck EA, et al. Autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, and gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient: a case

- report. *J Diabetes Complications* [Internet]. [cited 2018 Apr 28];14(2):116–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959074>
235. Begley CG, Mackay IR, Bhathal PS. Another immune-mediated disease associated with hairy cell leukemia: chronic active hepatitis. *Acta Haematol* [Internet]. 1985 [cited 2018 Apr 28];73(2):104–5. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/206291>
236. Ariad S, Song E, Cohen R, Bezwoda WR. Interferon-alpha induced autoimmune hepatitis in a patient with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with cytogenetically normal T lymphocytes. *Mol Biother* [Internet]. 1992 Sep [cited 2018 Apr 28];4(3):139–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1445668>
237. Steegmann JL, Requena MJ, García-Buey ML, Granados E, Romero R, Fernández-Rañada JM, et al. Severe autoimmune hepatitis in a chronic myeloid leukemia patient treated with interferon alpha and with complete genetic response. *Am J Hematol* [Internet]. 1998 Sep [cited 2018 Apr 28];59(1):95–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9723586>
238. Ko KF, Ho T, Chan KW. Autoimmune chronic active hepatitis and polymyositis in a patient with myasthenia gravis and thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 Apr 28];59(5):558–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530953>
239. Han YS, Kim BH, Kim TH, Dong SH, Kim HJ, Chang YW, et al. Autoimmune hepatitis in a patient with myasthenia gravis and thymoma--a report on the first case in Korea. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Apr 28];15(2):151–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992731>
240. Asakawa H, Kashihara T, Fukuda H, Yamamoto M. A patient with thymoma and four different organ-specific autoimmune diseases. *Neth J Med* [Internet]. 2002 Aug [cited 2018 Apr 28];60(7):292–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12430577>
241. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Apr 28];29(6):816–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2008.01904.x>
242. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Apr 28];37(6):748–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445414>
243. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Apr 29];42(1):53–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20732>
244. Czaja A, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2002 Aug [cited 2018 Apr 29];36(2):479–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12143059>
245. Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2018 Apr 28];3(3):269–91. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/egh.09.15>
246. Morillas RM BA. Hepatitis autoimmune. *Semin Fund Esp Reum*. 2008;9:166–73.
247. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active

- chronic hepatitis. *Q J Med* [Internet]. 1971 Apr [cited 2018 Apr 29];40(158):159–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4933363>
248. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* [Internet]. 1972 Nov [cited 2018 Apr 29];63(5):820–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4538724>
249. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, Drenth JPH. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Apr 29];53(1):191–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827810001893>
250. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* [Internet]. 2005 Aug [cited 2018 Apr 29];25(4):728–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998422>
251. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1973 Apr 7 [cited 2018 Apr 29];1(7806):735–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4121073>
252. Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* [Internet]. 1982 Jun [cited 2018 Apr 29];2(2):95–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176845>
253. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang M-H, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Apr 29];49(2):158–64. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-200908000-00002>
254. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1994 Dec [cited 2018 Apr 29];8(6):585–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7696446>
255. MP. Soto Escribano, ML. Rodríguez Peálvarez, V. García Sánchez, E. Iglesias Flores, F. Gómez Camacho, C. Llamaza Torres, JM. Benítez Cantero, J. Jurado García JDV. La determinación de la TPMT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Es una estrategia coste-efectiva en pacientes que comienza tratamiento con tiopurinas? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(3):219.
256. Summerskill WH, Korman MG, Ammon H V, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* [Internet]. 1975 Nov [cited 2018 Apr 29];16(11):876–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1104411>
257. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* [Internet]. [cited 2018 Apr 29];4(4):622–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6745850>
258. Penn I. Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 1979 Mar [cited 2018 Apr 29];11(1):1047–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/377608>
259. Aguilar HI, Burgart LJ, Geller A, Rakela J. Azathioprine-induced lymphoma manifesting as fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 Apr 29];72(7):643–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611635702>

260. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Apr 29];102(5):1005–12. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2007.01153.x>
261. Verma S. In type 1 autoimmune hepatitis (AIH), should remission be redefined as normalization of transaminases? *J Hepatol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2018 Apr 29];44(4):819–20; author reply 820–1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827806000122>
262. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* [Internet]. 1972 Nov [cited 2018 Apr 27];63(5):820–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4538724>
263. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Baggenstoss AH, Taswell HF. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology* [Internet]. 1983 Sep [cited 2018 Apr 29];85(3):713–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6192038>
264. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Apr 29];4(4):202–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404588>
265. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2002 Aug [cited 2018 Apr 29];36(2):479–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.34944>
266. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Apr 29];102(5):1013–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2007.01147.x>
267. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-Treated Chronic Active Hepatitis in Remission. *N Engl J Med* [Internet]. 1981 Jan 1 [cited 2018 Apr 29];304(1):5–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7432437>
268. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 29];25(3):219–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331074>
269. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 1987 Jan [cited 2018 Apr 29];92(1):215–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3781190>
270. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* [Internet]. 2002 Apr [cited 2018 Apr 29];35(4):890–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.32485>
271. Van Gerven NMF, De Boer YS, Mulder CJJ, Van Nieuwkerk CMJ, Bouma G. Auto immune hepatitis. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. 2016.
272. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* [Internet]. 2000 Sep



- [cited 2018 Apr 29];33(3):371–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019991>
273. Abdo AA. Mycophenolate mofetil (CellCept) in patients with autoimmune hepatitis. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. [cited 2018 Apr 29];12(1):38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858585>
274. Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1994 Dec [cited 2018 Apr 29];21(6):1040–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699225>
275. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2018 Apr 29];94(1):241–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.1999.00807.x>
276. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Apr 29];38(9):805–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365410>
277. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2018 Apr 29];13(23):3232–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589903>
278. Trapero Marugán M, García-Buey L MOR. Estrategia terapéutica en hepatitis autoinmune. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29 (Supl 1):43–8.
279. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1998 May [cited 2018 Apr 29];13(5):490–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9641646>
280. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2018 Apr 22];38(1):52–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s005350300006>
281. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Apr 29];139(4):1198–206. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510009054>
282. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, Flemming P, Melter M, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* [Internet]. 2004 Feb [cited 2018 Apr 30];18(1):62–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108772>
283. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Apr 30];59(3):1144–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716201>
284. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Apr

- 30];64(2):433–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597456>
285. Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplant Proc* [Internet]. 1997 [cited 2018 May 1];29(1–2):496. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9123100>
286. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 1998 Dec 27 [cited 2018 May 1];66(12):1645–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884253>
287. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 1999 Jul 27 [cited 2018 May 1];68(2):253–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440397>
288. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl* [Internet]. 2002 Jun [cited 2018 May 1];8(6):505–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jlts.2002.33485>
289. Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation-when non-self becomes self. *Hepatology* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 May 1];32(4 Pt 1):868–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2000.19149>
290. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 May 1];101(6):1370–8. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2006.00586.x>
291. Cattan P, Berney T, Conti F, Calmus Y, Homberg JC, Houssin D, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in autoimmune hepatitis according to subtypes. *Transpl Int* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2018 May 1];15(1):34–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s00147-001-0376-7>
292. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, Abdo A, Helmy A, Medhat Y, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc* [Internet]. 2007 May [cited 2018 May 1];39(4):1166–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134507001522>
293. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O’Grady JG, et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 May 1];16(4):461–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.22018>
294. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transplant* [Internet]. 2008 Sep [cited 2018 May 1];14(9):1281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756454>
295. González-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2001 Apr [cited 2018 May 1];7(4):302–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jlts.2001.21449>
296. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, McFarlane-Ferreira Y, Rosh JR, LeLeiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1997 Jul [cited 2018 May 1];25(1):20–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226522>
297. Ratziu V, Samuel D, Sebah M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver

- transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2018 May 1];30(1):131–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927160>
298. Duclos-Vallée J-C, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* [Internet]. 2003 Jun [cited 2018 May 1];52(6):893–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740348>
299. Kerkar N, Hadzić N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Feb 7 [cited 2018 May 1];351(9100):409–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673697064787>
300. Spada M, Bertani A, Sonzogni A, Petz W, Riva S, Torre G, et al. A cause of late graft dysfunction after liver transplantation in children: de-novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* [Internet]. [cited 2018 May 1];33(1–2):1747–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267495>
301. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* [Internet]. 2001 Sep [cited 2018 May 1];34(3):464–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2001.26756>
302. Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2018 May 1];71(5):664–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292299>
303. <https://www.ine.es>
304. <https://murciasalud.es>

9. ANEXOS.

Anexo 1.



ÁREA DE SALUD VII
MURCIA ESTE
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
REINA SOFÍA

INFORME DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D. Francisco Miguel González Valverde, presidente de la Comisión de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este

CERTIFICA


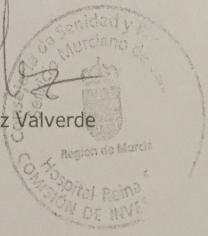
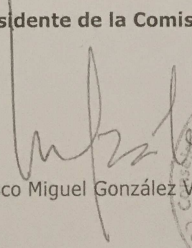
Que en la sesión celebrada hoy, 12 de noviembre de 2015, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este centro el proyecto: **Hepatitis autoinmune, análisis epidemiológico y de las características clínicas en la Región de Murcia**, que realizará, como investigadora principal, D.^a Blanca Gallego Pérez, facultativa de la especialidad de Aparato Digestivo en Hospital, y se considera que:

- o Se conoce el protocolo de actuación
- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad en relación con los objetivos del estudio.
- o El estudio no ocasiona ninguna interferencia en el seguimiento habitual de los pacientes incluidos en el mismo.
- o Las participaciones de los investigadores en este estudio no interferirán, en ningún caso, con sus labores asistenciales.
- o La capacidad del grupo de investigación y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio, habiéndose comprometido los investigadores a llevarlo a cabo de acuerdo con su contenido.
- o No están previstas compensaciones económicas.

Por lo que está Comisión de Investigación acepta que dicho estudio sea realizado en el ámbito del Hospital.

Murcia, 12 de noviembre de 2015

El Presidente de la Comisión de Investigación



Francisco Miguel González Valverde

Anexo 2.

Código paciente	
NHC	
HOSPITAL DE DIAGNÓSTICO	
HOSPITAL DE SEGUIMIENTO	
EDAD AL DIAGNÓSTICO	
AÑO DEL DIAGNÓSTICO	
FECHA NACIMIENTO	
LUGAR NACIMIENTO	
LUGAR RESIDENCIA	
SEXO	
SERVICIO PROCENDENCIA	
AF HAI	SI/NO
AF ENFERMEDADES AUTOINMUNES	SI/NO
	TIROIDITIS
	LUPUS
	CELIAQUIA
	DM TIPO 1
	OTROS
AP ALERGIA FÁRMACOS	
AP HTA	
AP DM	
AP DLP	
AP FUMADOR	
AP ALCOHOL	SI/NO <25g >60g
AF ENF. AUTOINMUNES	SI/NO
	TIROIDITIS
	COLITIS ULCEROSA
	LUPUS
	CELIQUIA
	AR
	DM TIPO 1
	SOJGREN
	VITILIGO
	SD NEFROTICO
	VASCULITIS
AH	
	OTROS
MOTIVO CONSULTA	HIPERTRANS
	COLESTASIS
	ICTERICIA
	ASCITIS
	HDA
	ENCEFALOPATIA
	FULMINANTE
	ALT IMAGEN
	OTROS
MANEJO	INGRESO/AMBULATORIO
	A B C
CLINICA	Asintomático
	Náuseas, Vómitos
	Anorexia
	Astenia
	D. abdominal
	Coluria
	Acolia
	Prurito
	Artralgias
	Pérdida de peso
	Amenorrea
	Cefalea
Otros	
EF	NORMAL
	PATOLOGICA
	Hepatomegalia

	Esplenomegalia
	Ictericia
	Ascitis
	Encefalopatía
	Otros
ECO	NORMAL
	PATOLOGICA
	Ascitis
	Hepatomegalia
	Esplenomegalia
	Cirrosis
	LOE
	HTP
Otros	
COLANGIORMN	VIA BILIAR NORMAL
	VIA BILIAR PATOLÓGICA
CU SERICO	
CUPRURIA 24 H	
CERULOPLASMINA	
HB	
HTCO	
VCM	
PLAQUETAS	
LEUCOCITOS	
AC. ÚRICO	
BILIRRUBINA	
BILIRRUBINA DIRECTA	
BILIRRUBINA INDIRECTA	
GOT	
FA:GOT	
GPT	
FA:GPT	
GGT	
HIPERGAMMAGLOBULINEMIA	SI/NO
IG G	
IGM	
ALBÚMINA	
CREATININA	
ACTIVIDAD PROTROMBINA	
INR	
FE	
FERRITINA	
IST	
ALFA 1 ANTI TRIPSINA	
COLESTEROL	
TIGLICÉRIDOS	
ALFA FETO PROTEINA	
T4	
TSH	
ANA	+
	-
ANA NIVEL	
SMA	+
	-
SMA NIVEL	
ANTI LKM1	+
	-
ANTI LKM1 NIVEL	
SLA	+
	-
LC1	+
	-
ASGPR	+
	-
ACTINA	+
	-
AC. TRASGLUTAMINASA	+
	-
AC TRASGLUTAMINASA NIVEL	

AMA	+
	-
AMA NIVEL	
SP100	+
	-
GP210	+
	-
OTROS	
CHILD PUNTUACIÓN	
CHILD CLASIFICACIÓN	A 5-6
	B 7-9
	C 10-15
MARCADORES VIRALES	+
	-
Ag Hbs	
Anti-Hbs	
Carga viral VHB	
Anti VHC	
RNA	
Genotipo	
VIH	
Fármacos hepatotóxicos	
Tipo Fármacos hepatotóxicos	
HLA	
TPMT	
HISTOLOGIA	NORMAL/PATOL
	H. INTERFASE
	INFILTRADO INFLAMATORIO
	ROSETAS
	ALTERACIÓN DE LOS CONDUCTOS BILIARES
	OTROS
	NINGUNO
REALIZACIÓN BIOPSIA HEPÁTICA	SI/NO
TRATAMIENTO INICIAL	CE
	CE +AZA
	BUDESO
	OTROS
DOSIS CE INICIO	
DOSIS AZA INICIO	
DOSIS CE MANT. INICIO	
DOSIS CE MANT. FINAL	
DOSIS AZA MANT. INICIO	
DOSIS AZA MANT. FINAL	
RESPUESTA TRATAMIENTO	COMPLETA
	INCOMPLETA
	FALLO
	E2°
SI E2° TRATAMIENTO	
CORTICODEPENDENCIA (CD)	
DOSIS CD	
TRATAMIENTO RESCATE	CICLOSPORINA
	TACRÓLIMUS
	OTROS
SUSPENSIÓN TRATAMIENTO	SI/NO
	SUSPENSIÓN SOLO DE CE
	SUSPENSIÓN CE Y AZA
CAUSA SUSPENSIÓN TRATAMIENTO	RESPUESTA COMPLETA
	E2° TTO
	OTROS
AÑO EN QUE SE INICIO TRATAMIENTO	
AÑO EN QUE SE FINALIZA TRATAMIENTO	
DURACIÓN EN AÑOS DEL TTO MANTENIMIENTO	
RECAIDA	SI/NO
TIEMPO EN PRODUCIRSE LA	

RECAIDA TRAS CESE TRATAMIENTO	
TIPO TRATAMIENTO EN RECAIDA	COMBINADO MONOTERAPIA OTROS
TIEMPO DE SEGUIMIENTO EN MESES O AÑOS	
SCORE AMPLIADO PRETTO	
SCORE AMPLIADO POSTTO	
SCORE SIMPLIFICADO	
TIPO HAI	1
	2
	INDETERMINADA
SD. SOLAPAMIENTO	NO
	HAI + CBP
	HAI + CEP
	HAI+ SD COLESTASICO
TOH	
RECIDIVA TRAS TOH	
TIEMPO EN PRODUCIRSE RECIDIVA	
EXITUS	SI/NO
	2° HEPATOPATIA
	OTROS

