

Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020

Characterization of patients diagnosed with autoimmune hepatitis in a fourth level hospital from Cali, 2014-2020

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez,^{1*}  Diego Jiménez,²  Diana Escobar,³  Carlos Vargas,⁴  Carlos Rojas,⁵  Nelson Rojas.⁶ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Díaz-Ramírez GS, Jiménez D, Escobar D, Vargas C, Rojas C, Rojas N. Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):2-11. <https://doi.org/10.22516/25007440.907>

¹ Hepatólogo, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

² Hepatólogo, jefe del servicio de hepatología, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

³ Hepatóloga, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

⁴ Médico residente de medicina interna. Universidad ICESI, Cali, Colombia.

⁵ Gastroenterólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

⁶ Médico general, asistente de investigación. Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

*Correspondencia:

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez.
sebastiandiazr@gmail.com

Fecha recibido: 06/06/2022

Fecha aceptado: 17/01/2023



Resumen

Introducción: la hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado poco identificada por los clínicos, al punto de detectarse en estadios tardíos. Es poco frecuente, aunque hay falta de datos epidemiológicos. El diagnóstico temprano tiene implicaciones en los desenlaces y aparición de enfermedad hepática avanzada. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, así como los tratamientos recibidos y la respuesta a estos, y los desenlaces de interés de los pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis autoinmune atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Cali, Colombia. **Materiales y métodos:** estudio observacional de cohorte histórica que incluyó a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de HAI con puntaje definitivo atendidos en los servicios de urgencias, consulta externa, cuidado intensivo y hospitalización en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili entre enero de 2014 y diciembre de 2020. **Resultados:** un total de 81 pacientes cumplió los criterios de inclusión. El 86% de los pacientes eran mujeres, la mediana de edad fue de 49 años (de 30 a 61) y hubo presencia de enfermedad autoinmune como comorbilidad en el 28,4%. Sobre el tratamiento farmacológico, prednisolona y azatioprina fueron los medicamentos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de inducción y mantenimiento. El esquema de prednisolona o prednisolona con azatioprina se aplicó en el 79%. Cuatro pacientes fueron llevados a trasplante hepático y no se presentaron casos de insuficiencia hepática aguda. Se presentó un solo caso de mortalidad no relacionada con la HAI durante el tiempo de seguimiento. **Conclusión:** los pacientes con HAI definitivo son en su mayoría adultos de mediana edad y mujeres, similar a lo encontrado en la literatura, con un bajo porcentaje de cirrosis y en estadios más tempranos, baja mortalidad y requerimiento de trasplante hepático. El bajo porcentaje de biopsia hepática es la limitante más importante en el diagnóstico y, por ende, en los desenlaces de los pacientes no diagnosticados.

Palabras clave

Hepatitis, autoinmune, Cali.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, con amplio espectro de presentación clínica, cuya naturaleza progresiva es consecuencia de la actividad necroinflamatoria hepatocelular y de la fibrosis secundaria, como describió Waldestrom en 1950⁽¹⁾.

La patogenia está mediada por una reacción inmune contra autoantígenos de la membrana del hepatocito y pérdida de la tolerancia inmunológica, con un potencial aumento de riesgo de presentación de cirrosis, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática aguda. Clásicamente se han descrito dos tipos de hepatitis autoinmune, el 80% de los casos se diagnostica como tipo 1, con una proporción

Abstract

Introduction: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease of the liver, rarely identified by clinicians to the point of being detected in late stages. It is rare, although there is a lack of epidemiological data. Early diagnosis has implications for the outcomes and development of advanced liver disease. This study describes sociodemographic, clinical, and laboratory characteristics, treatments received and their response and outcomes of interest in adult patients diagnosed with AIH treated at a university hospital in Cali, Colombia. **Materials and methods:** This observational historical cohort study included patients over 18 years of age of both sexes diagnosed with definitive AIH treated in the emergency services, outpatient clinic, intensive care, and hospitalization at the Fundación Valle del Lili University Hospital between January 2014 and December 2020. **Results:** 81 patients met the inclusion criteria; 86% were women. The median age was 49 (30–61), and autoimmune disease was comorbidity in 28.4%. Regarding pharmacological treatment, prednisolone and azathioprine were the most frequently used for induction and maintenance. The regimen of prednisolone or prednisolone with azathioprine was used in 79%. Four patients underwent liver transplantation, with no acute liver failure cases. There was only one case of mortality not related to AIH during follow-up. **Conclusion:** Patients with definitive AIH are mostly middle-aged adults and women, as found in the literature, with a low percentage of cirrhosis and, in earlier stages, low mortality and liver transplantation requirement. The low percentage of liver biopsy is the most critical limitation in the diagnosis and, therefore, in the outcomes of undiagnosed patients.

Keywords

Hepatitis, autoimmune, Cali.

de compromiso mujer-hombre de 3,6:1^(2,3), e incidencia y prevalencia mundial de 1,37 y 17,44 por 100 000 habitantes, respectivamente, por lo que no se puede considerar infrecuente. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, así como los tratamientos recibidos y la respuesta a estos, y los desenlaces de interés de los pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis autoinmune atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Cali, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte histórica que incluyó a pacientes mayores de 16 años de ambos sexos con diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) atendidos en los servicios de urgencias, consulta externa, cuidado intensivo y hospitalización del Hospital Universitario Fundación Valle del Lili entre enero de 2014 y diciembre de 2020. Se realizó una búsqueda en el sistema institucional de *software* de historias clínicas SAP de los pacientes con diagnóstico CIE-10 K754 reportado en la correspondiente historia clínica de ingreso y posterior tamizaje (Figura 1) hasta obtener a los pacientes con diagnóstico definitivo de HAI, para lo cual se utilizó el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) de 2008⁽⁴⁾, de acuerdo con la Tabla 1. En los casos de síndrome de solapamiento se agregaron aquellos que cumplieran con las características bioquímicas, el perfil de autoanticuerpos, los hallazgos histológicos hepáticos y los hallazgos colan-

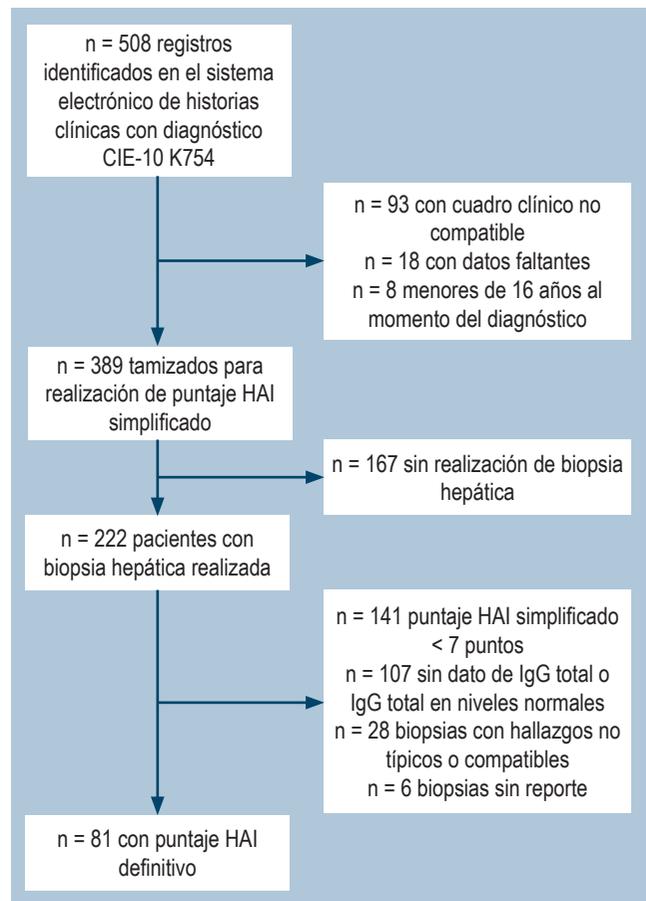


Figura 1. Diagrama de tamizaje del estudio. Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Criterios simplificados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Variable	Punto de corte	Puntuación
ANA o SMA	≥ 1:40	1
ANA o SMA	≥ 1:80	2
Anti-LKM	≥ 1:40	2*
Anti-SLA	Positivo	2*
IgG sérica	> límite superior de normalidad	1
	> 1,10 veces el límite superior de normalidad	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis como condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmune	1
	Típica de hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
≥ 6 puntos: hepatitis autoinmune probable		
≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definida		
Histología típica de hepatitis autoinmune: hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis, formación de rosetas		
Histología compatible con hepatitis autoinmune: hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune.		

*La sumatoria máxima para los puntos de los autoanticuerpos es 2. ANA: anticuerpos antinucleares. LKM: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón; SLA: anticuerpos contra antígeno hepático soluble D; SMA: anticuerpos antimúsculo liso. Fuente: Hennes EM, et al.⁽⁴⁾

geográficos⁽⁵⁾. Se recogieron variables demográficas, clínicas, serológicas, histológicas y de tratamiento y desenlaces como aparición de cirrosis o cambio en el puntaje Child-Pugh, trasplante y muerte (relacionada o no con HAI).

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas como media y desviación estándar si siguen una distribución normal o mediana, y rango intercuartílico (RIC) si no siguen una distribución normal. Esta investigación se acoge a los acuerdos internacionales en investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y a la Resolución 8430 de 1993 de Colombia. Este estudio se clasifica como “sin riesgo”, por lo que no requiere de consentimiento informado. Los investigadores se comprometen a guardar la debida confidencialidad y privacidad de los sujetos de estudio.

Según la forma de presentación clínica, al momento del diagnóstico se clasificaron como asintomáticos con alteración de la bioquímica hepática a pacientes con ausencia de síntomas y presencia de anomalía bioquímica del perfil hepático. Síntomas inespecíficos: astenia, anorexia, prurito, pérdida de peso y dolor abdominal con evidencia de

alteración bioquímica hepática. Hepatitis aguda: dolor en el hipocondrio derecho, náuseas e ictericia, con un patrón de daño hepatocelular evidenciado en los laboratorios. Cirrosis hepática: presencia de signos clínicos de cirrosis (ginecomastia, telangiectasias, eritema palmar, circulación colateral, ascitis, y encefalopatía), bioquímicos (hipoalbuminemia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina). Insuficiencia hepática aguda: clínica de hepatitis aguda con coagulopatía y desarrollo de encefalopatía en las primeras 26 semanas después del inicio de la ictericia, de acuerdo con la definición descrita por O’Grady y colaboradores⁽⁶⁾. Hepatitis autoinmune *de novo*: pacientes con historia de trasplante hepático (sin diagnóstico de HAI pretrasplante) y que desarrollaron HAI en el período postrasplante.

El grado de fibrosis hepática por biopsia se evaluó según el puntaje METAVIR o por elastografía transitoria cuando fue realizada, con graduación de F0 a F4, en la que F0 indica ausencia de fibrosis y F4 fibrosis avanzada con cirrosis; asimismo, las características histológicas se clasificaron como no compatible, compatible o típica de HAI. En la evaluación de la respuesta al tratamiento se consideró

como *remisión bioquímica* a la normalización de transaminasas y de inmunoglobulina G (IgG); *remisión parcial* a la mejoría clínica y descenso de transaminasas, pero sin alcanzar normalización de las mismas, y como *no respuesta* a los que no alcanzaron a disminuir al menos un 25% los niveles de transaminasas tomando como referencia el nivel con las que inició el tratamiento. *Recaída* se definió como la elevación de ALT mayor de 3 veces el límite superior de normalidad y la elevación de IgG o empeoramiento de los hallazgos histológicos después de haber alcanzado la remisión con el tratamiento farmacológico.

MANEJO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó la plataforma BD Clinic protegida por contraseña y con servidores seguros para la consulta, descarga y almacenamiento de los datos recogidos. Solo las personas vinculadas al estudio tuvieron acceso a esta base de datos. A cada paciente que ingresó al estudio se le asignó un ID del estudio para asegurar el anonimato.

Para evaluar la calidad de los datos se tomó aleatoriamente el 10% de estos y se compararon los datos digitados con los documentos fuente. En caso de evidenciarse incongruencias, se tomaría otro 10% aleatorio y en caso de persistir las incongruencias se revisaría toda la base de datos.

RESULTADOS

Un total de 81 pacientes cumplió los criterios de inclusión (**Figura 1**). El 80,2% de los pacientes eran mujeres, con una mediana de edad de 49 años (RIC: 30-61). Con respecto a las comorbilidades de autoinmunidad asociadas, el 28,4% las presentaba; entre este subgrupo la enfermedad tiroidea autoinmune fue la más frecuente (14,8%), seguida del síndrome de Sjögren (6,2%), artritis reumatoide (3,7%), lupus eritematoso sistémico (2,5%) y un caso de esclerosis sistémica. A la consulta de primera vez a la institución, la forma de presentación inicial más frecuente fue la hepatitis aguda (43,2%) y la alteración bioquímica como manifestación inicial se dio en el 24,7%; no se presentó debut con insuficiencia hepática aguda. La cirrosis hepática (tanto clínica como por métodos no invasivos) como presentación inicial se dio en el 17,3% de los pacientes, y al final del seguimiento pasó a 22,2% de la población; de ellos, el 72,2% estaba en estadio Child-Pugh A. El síndrome de solapamiento hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria (HAI-CBP) se presentó en 13 pacientes (**Tabla 2**).

La histología correspondiente a hallazgos típicos se observó en 50 pacientes. Se obtuvo 29,6% de grado de fibrosis 0 o 1 a la valoración por el método histológico o por elastografía.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Edad*	49 (30-61)	
Sexo		
- Femenino	65	80,2
- Masculino	16	19,8
Enfermedades autoinmunes concomitantes		
- Ninguna	58	71,6
- Enfermedad tiroidea autoinmune	12	14,8
- Síndrome de Sjögren	5	6,2
- Artritis reumatoide	3	3,7
- Lupus eritematoso sistémico	2	2,5
- Esclerosis sistémica	1	1,2
Forma de presentación inicial		
- Hepatitis aguda	35	43,2
- Asintomático, solo alteración bioquímica	20	24,7
- Cirrosis	14	17,3
- Síntomas inespecíficos	12	14,8
- Insuficiencia hepática aguda	0	0,0
Cirrosis durante tiempo de seguimiento		
- No	63	77,8
- Sí	18	22,2
Estadio de cirrosis (puntaje Child-Pugh) n = 18		
- A	13	72,2
- B	5	27,8
- C	0	0,0
Síndrome de solapamiento		
- No	68	84,0
- Con CBP	13	16,0

CBP: cirrosis biliar primaria. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, se obtuvieron niveles de aspartato-aminotransferasa (AST): 154 U/L (75,5-711,5), alanina-aminotransferasa (ALT): 150 U/L (79,5-509), bilirrubina total: 1,6 mg/dL (0,71-5,0), fosfatasa alcalina: 162 UI/L (100-280), IgG total: 20 g/L (17,1-28,8); el 88,9% tuvo positividad de anticuerpos anti-

nucleares mayor o igual a 1:80 diluciones y el 43,2% tuvo positividad para ASMA. No se presentó positividad de anticuerpos SLA o LKM en los 3 casos de pacientes dentro del tamizaje inicial en los que fueron evaluados (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características de patología y laboratorio de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Histología (n = 81)		
- Hallazgos típicos	50	61,7
- Hallazgos compatibles	31	38,3
Grado de fibrosis por biopsia o elastografía FibroScan (METAVIR index)		
- Grado 0	24	29,6
- Grado 1	24	29,6
- Grado 2	10	12,3
- Grado 3	5	6,3
- Grado 4 o cirrosis instaurada	18	22,2
Parámetros de laboratorio		
- AST (UI/L)*	154 (75,5-711,5)	
- ALT (UI/L)*	150 (79,5-509)	
- Bilirrubina total (mg/dL)*	1,6 (0,71-5,0)	
- Fosfatasa alcalina (UI/L)*	162 (100-280)	
- IgG total (gr/L)*	20 (17,1-28,8)	
Anticuerpos antinucleares (diluciones)		
- Negativos	9	11,1
- 1:80	19	23,5
- Mayor de 1:80	53	65,4
Anticuerpos antimúsculo liso (diluciones)		
- Negativos	46	56,8
- 1:40	15	18,5
- 1:80	5	6,2
- Mayor de 1:80	6	7,4
Anticuerpos LKM o SLA		
- Negativos o no realizados	81	100,00
- Positivos	0	0,00

*Mediana y rango intercuartílico. Fuente: elaboración propia.

La combinación de prednisolona más azatioprina fue la más frecuentemente utilizada como terapia de inducción, así como de mantenimiento hasta el tiempo de seguimiento de los pacientes. En el 7,4% de pacientes no se reportó el inicio de la terapia de inducción. Se llegó a requerir terapias de segunda línea (específicamente micofenolato de mofetilo) en 4 pacientes. El 87% presentó criterios de respuesta y las recaídas se presentaron en 13,6% (**Tabla 4**). Se presentó un solo desenlace fatal, no relacionado directamente con el diagnóstico de HAI (bacteriemia en una paciente diagnosticada a los 26 años, con cirrosis Child-Pugh B durante la terapia de mantenimiento con prednisolona). Cuatro pacientes se llevaron a trasplante hepático y otros 5 pacientes estaban en la lista de trasplante durante el tiempo de seguimiento evaluado. Se presentó un cambio en el Child-Pugh o progresión a cirrosis en 19 pacientes (**Tabla 5**).

Tabla 4. Tratamientos de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Terapia de inducción		
- Ninguno	6	7,4
- Prednisolona	10	12,3
- Prednisolona + azatioprina	64	79,0
- Otro	1	1,2
Respuesta		
- No	10	12,3
- Sí	71	87,7
Recaída		
- No	70	86,42
- Sí	11	13,58
Terapia de mantenimiento		
- Prednisolona	7	8,6
- Azatioprina	25	30,9
- Prednisolona + azatioprina	36	44,4
- Otros	4	4,9
- SD	9	11,1
Terapias de segunda línea		
- No se utilizó	77	95,1
- Micofenolato de mofetilo	4	4,9

SD: sin datos. Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Desenlaces de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Muerte durante el seguimiento		
- No	80	98,8
- Sí	1	1,2
Trasplante hepático		
- No	77	95,1
- Sí	4	4,9
En lista de trasplante durante el seguimiento		
- No	76	93,8
- Sí	5	6,2
Cirrosis o cambio en el Child-Pugh inicial a la última valoración		
- No	62	76,5
- Sí	19	23,5

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Se presenta un predominio de presentación de HAI en mujeres, similar a lo reportado en la literatura mundial^(7,8), y altamente consistente con otros estudios latinoamericanos^(9,10), por encima del 80%. Al menos una comorbilidad autoinmune se presentó en el 28,4% de los casos, menos que lo reportado por Karakaya y colaboradores⁽¹¹⁾, aunque con una proporción muy similar de enfermedad tiroidea autoinmune, la cual es la más frecuente en estudios relacionados^(12,13), y que puede aparecer antes de la HAI o de forma concomitante. La hepatitis aguda y la presentación asintomática fueron las más frecuentes, hallazgo consistente con lo reportado en los estudios de Czaja⁽¹⁴⁾ y Feld⁽¹⁵⁾. Se describió en el 24,7% una alteración del perfil bioquímico hepático (predominio de transaminasas en HAI y fosfatasa alcalina en síndromes de solapamiento), superior a lo detectado por Díaz y colaboradores⁽⁹⁾, por lo que el diagnóstico diferencial sigue siendo amplio a pesar de la ausencia de clínica.

La cirrosis como curso clínico es variable entre estudios; en nuestro estudio se presentó en el 17,3%, mientras que en una cohorte japonesa la fibrosis de grado 4 (en casos definitivos) se detectó en 8,3%⁽¹⁶⁾. Otros estudios reportan consistentemente un tercio de pacientes con cirrosis al diagnóstico (sin discriminar entre la clasificación por puntaje)^(17,18).

Las guías clínicas establecen un papel vital de la histología hepática para la confirmación diagnóstica, estadificación del grado de fibrosis, establecimiento del pronóstico

clínico y descarte de diagnósticos diferenciales. El 57% de los pacientes correspondientes al tamizaje inicial tuvieron una valoración histológica con biopsia (por laparoscopia o guiada por ecografía), de los cuales el 84,7% de estas mostraron hallazgos compatibles o típicos de HAI; en 34 pacientes, a pesar de que les fue realizada una biopsia, los cambios histológicos no fueron sugestivos, faltó el reporte definitivo o la muestra fue insuficiente. Solo el 20,8% del total tamizado tenía un puntaje simplificado de 7 puntos o superior para confirmar el diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune; lo anterior evidencia el persistente infradiagnóstico en países de bajos a medianos ingresos. Aunque el resto de parámetros incluidos en los puntajes permiten lograr el diagnóstico de acuerdo con las guías más recientes^(19,20), optamos por utilizar como criterios de inclusión el puntaje definitivo en pacientes con biopsia hepática realizada con reporte de características compatibles o típicas. A partir del tamizaje inicial se obtuvieron 50 pacientes con puntaje probable con biopsia realizada y 55 pacientes con HAI probables sin reporte de biopsia. Son estas mismas limitaciones las que dificultan una valoración seriada y apropiada del estado de fibrosis, aspecto que tiene implicaciones en la mortalidad⁽²¹⁾. La frecuencia de sobreposición HAI-CBP es similar a lo descrito en la literatura⁽²²⁾, y también se ha encontrado una mayor frecuencia (con base en los criterios de París)⁽²³⁾ en los pacientes de ascendencia hispánica que en los no hispánicos (31% frente al 13%).

El tratamiento temprano es indispensable dado que hasta el 17% de los pacientes no tratados con hepatitis de interfase a la histología diagnóstica evolucionan a cirrosis a 5 años, y aquellos con necrosis en puentes en 82% a 5 años y con mortalidad cercana a 40%-50%, mientras que con tratamiento temprano tienen una expectativa de vida similar a la de los pacientes sin HAI⁽²⁴⁾. Para el tiempo del seguimiento del presente estudio, el tratamiento de inducción estaba basado en la combinación de prednisolona con azatioprina (de similar efecto benéfico frente a monoterapia con prednisolona)⁽²⁵⁾, pero con menor tasa de efectos adversos⁽²⁶⁾, que incluyen diabetes, obesidad, osteoporosis, hipertensión o labilidad emocional⁽²⁷⁾. En nuestro estudio se presentó un caso de pancitopenia por azatioprina con posterior fallecimiento.

Con respecto a la terapia de mantenimiento, los datos fueron mucho más heterogéneos, con 75,3% de pacientes con régimen basado en azatioprina (en monoterapia o en combinación con dosis mínimas de prednisolona) y uso de terapias de segunda línea en 4 pacientes (específicamente, micofenolato de mofetilo). Según la guía más reciente de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) de 2019⁽¹⁹⁾, no hay cambios importantes en la farmacoterapia que hayan incidido en un cambio de tendencias de tratamiento en nues-

tro estudio. El porcentaje de recaída fue similar al de otro estudio colombiano⁽⁹⁾ (también principalmente por abandono y mala adherencia a la terapia), en su gran mayoría se presentaron en los primeros 24 meses, similar a lo descrito por Czaja y colaboradores⁽²⁸⁾. Los factores relacionados adicionales incluyen la duración del tratamiento adherente y del tiempo de enfermedad inactiva antes de la retirada de los fármacos, estrés psicológico⁽²⁹⁾, enfermedad autoinmune concurrente, polifarmacia⁽³⁰⁾, niveles de ALT e IgG a la retirada y la monoterapia con prednisolona, que propenden a mayores tasas de desarrollo de cirrosis, muerte y necesidad de trasplante hepático⁽³¹⁾. Aquellos son factores a identificar y evaluar durante el seguimiento de los pacientes (especialmente en países con dificultades en acceso a tratamientos y consultas especializadas).

Se trasplantaron cuatro pacientes (4,9%) con HAI definitivo, todos con edad menor de 40 años; no se presentaron casos de mortalidad ni de insuficiencia hepática aguda durante el seguimiento evaluado. El único caso de muerte de esta población fue no relacionado con HAI en un paciente cirrótico. De los 389 pacientes del tamizaje inicial murieron 25 (6,4%): 11 tuvieron casos relacionados con complicaciones de cirrosis (4 con hemorragia varicosa, 4 por infecciones asociadas con peritonitis bacteriana espontánea [PBE] y bacteriemia, 1 síndrome hepatorenal, 1 insuficiencia hepática aguda y 1 hepatocarcinoma metastásico). Se presentaron 14 muertes no relacionadas con HAI (6 asociadas con infecciones bacterianas y fúngicas no asociadas con PBE, 3 asociadas con neoplasias no hepatocarcinoma, 2 infecciones graves por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 [SARS-CoV-2], uno con sangrado masivo en el postrasplante hepático inmediato, uno con disfunción aguda de injerto en menos de 48 horas postrasplante y uno con hemorragia no varicosa). No se presentaron muertes de etiología cardiovascular, a diferencia del estudio de Borssen⁽³²⁾, que reportó un 22% de esta etiología. Tres pacientes fallecieron por complicaciones tempranas postrasplante (dos por complicaciones de sangrado masivo con requerimiento de reintervención y uno con disfunción hiperaguda de injerto con indicación de urgencia cero de retrasplante).

El solo diagnóstico de hepatitis autoinmune confiere riesgos estadísticamente significativos de enfermedad cardiovascular, enfermedades hepáticas y malignidad extrahepática a largo plazo⁽⁸⁾. La ausencia de tratamiento tiene implicación pronóstica en la supervivencia (del 50% a 5 años y de 10% a 10 años), el uso de inmunosupresión permite la remisión completa en el 90% de los pacientes⁽³³⁾. A pesar del beneficio del diagnóstico temprano, la detección en la juventud se ha catalogado como una variable independiente de respuesta incompleta al tratamiento⁽³⁴⁾.

Entre tanto, la presencia de cirrosis al diagnóstico mantiene una discrepancia como factor pronóstico independiente para falta de respuesta, es relevante en las cohortes alemana⁽³⁵⁾ y canadiense⁽¹⁵⁾, y estadísticamente no significativa en una cohorte⁽³⁶⁾; y esto parece estar relacionado con factores geográficos y genéticos de las poblaciones estudiadas. Para diciembre de 2020 estaban en lista para trasplante hepático 15 pacientes.

Llamativamente, los pacientes catalogados con puntaje definitivo tuvieron menores porcentajes de cirrosis a la presentación, alto porcentaje de respuesta bioquímica, baja recaída y menor mortalidad; lo anterior puede corresponder al impacto del uso de la histología temprana como método diagnóstico y guía del tratamiento, además del pronto inicio de inmunosupresión en el alto porcentaje de pacientes no cirróticos al diagnóstico. Al comparar este grupo con los pacientes con puntaje probable las características son similares, hallazgos semejantes al estudio de Fujita y colaboradores, en el que no reportaron diferencias pronósticas significativas al comparar a los pacientes con clasificación definitiva frente a la probable y, por ende, deberían de manejarse de la misma manera⁽¹⁶⁾.

La poca presencia de pacientes con puntajes definitivos con los datos disponibles al seguimiento podría explicarse por varias razones: antes de la consulta inicial muchos ya venían con tratamiento de mantenimiento y niveles de IgG total normalizados de manera sostenida (consistentes con respuesta clínica) o sin datos de la IgG total inicial, deficiente especificidad de los autoanticuerpos (en 31 de 188 pacientes con biopsia hepática con hallazgos típicos o compatibles los ANA y ASMA fueron negativos). Adicionalmente, aunque la literatura es clara acerca del valor de la biopsia de hígado con fines diagnósticos y de pronóstico, en el 43% de los pacientes tamizados para la realización del puntaje HAI simplificado no se les realizó, debido a una baja probabilidad pretest al valorar los otros componentes del puntaje (llamativamente 35 pacientes con biopsias típicas o compatibles, pero con IgG normal y autoanticuerpos negativos), contraindicaciones clínicas para el procedimiento, respuesta clínica de larga data a pesar de la ausencia de biopsia e incluso casos de dificultades administrativas.

La biopsia no se utiliza de manera rutinaria para la evaluación de la remisión y seguimiento de fibrosis⁽³⁷⁾, lo cual manifiesta la necesidad de usar métodos no invasivos como la elastografía hepática y, más recientemente, la medición de marcadores inflamatorios como herramienta rápida. La elastografía transitoria se correlaciona positivamente con el estadio de fibrosis histológica con una precisión similar a la de otras enfermedades hepáticas crónicas, aunque con el inconveniente de la inflamación hepática como confu-

sor, que puede conducir a la sobreestimación de la rigidez hepática (a tener en cuenta en pacientes que reciben inmunosupresión). En general, los puntajes APRI, FIB-4 y AAR tienen baja precisión diagnóstica⁽³⁸⁾; sin embargo, se ha encontrado que la relación inmunoglobulina:plaquetas y el *ratio* linfocitos:plaquetas se asocian de forma independiente con el estadio de fibrosis hepática en HAI sin tratamiento previo⁽³⁹⁾. Se resaltan aún más estas controversias sobre el diagnóstico en el hecho de que en 63 pacientes a quienes no se les realizó biopsia hepática y en 6 pacientes con biopsia con hallazgos típicos, pero autoanticuerpos negativos se logró obtener un puntaje probable para HAI. Precisamente, los casos seronegativos son un reto diagnóstico dado que los pacientes pueden resultar con diagnóstico de HAI con el uso del puntaje clásico, pero negativo con el puntaje simplificado, como reportó Sherigar y colaboradores⁽⁴⁰⁾ (incluso llegando a descartarse HAI con este último método), además del efecto de la baja especificidad de los anticuerpos antinucleares en HAI; en la práctica clínica, muchos de estos se diagnostican como de etiología criptogénica.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con HAI definitivo son en su mayoría adultos de mediana edad y mujeres, similar a lo encontrado en la literatura. Se encontró un bajo porcentaje de cirrosis al momento del diagnóstico y en estadios más tempranos, lo anterior pudo incidir sobre la baja mortalidad y ausencia de insuficiencia hepática aguda, además de la baja tasa de requerimiento de trasplante hepático; sin embargo, se requieren tiempos de seguimiento más prolongados para tener una mejor estimación de los desenlaces. El bajo porcentaje de biopsia hepática es la limitante más importante en nuestro medio para el diagnóstico apropiado de HAI definitivo y, por ende, en los desenlaces clínicos, por lo cual es importante plantear alternativas diagnósticas no invasivas y de mayor disponibilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(6):673-87. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.08.003>
2. Puustinen L, Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, prevalence, and causes of death of patients with autoimmune hepatitis: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Dig Liver Dis.* 2019;51(9):1294-1299. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.01.015>
3. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(10):1676-1684. <https://doi.org/10.1111/jgh.14746>
4. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
5. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2051-2057. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05921.x>
6. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91818-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91818-7)
7. 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.* 2014;60(3):612-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020>
8. Sharma R, Verna EC, Söderling J, Roelstraete B, Hagström H, Ludvigsson JF. Increased Mortality Risk in Autoimmune Hepatitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2636-2647.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.006>
9. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JJ, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(2):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.003>
10. Estrada C. Caracterización clínica de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en una institución de salud de la región caribe colombiana. Barranquilla: Universidad Libre; 2019.
11. Karakaya F, Oztekin S, Ozturk Y, Kalkan C, Melekoglu Ellik Z, Elhan AH, et al. Clinical significance of concomitant extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease. *Hepatology Forum.* 2021;2(1):3-6. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0028>
12. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:25-35. <https://doi.org/10.1159/000440707>

13. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(5):531-534. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f95b>
14. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203. <https://doi.org/10.5009/gnl15352>
15. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology.* 2005;42(1):53-62. <https://doi.org/10.1002/hep.20732>
16. Fujita K, Oura K, Tadokoro T, Nakahara M, Tani J, Morishita A, et al. Prognosis of probable autoimmune hepatitis patients: a single-center study in Japan. *Intern Emerg Med.* 2021;16(8):2155-2162. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02720-0>
17. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol.* 2016;8(28):1157-1168. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i28.1157>
18. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:53-64. <https://doi.org/10.1159/000440747>
19. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
21. van den Brand FF, van der Veen KS, de Boer YS, van Gerven NM, Lissenberg-Witte BI, Beuers U, et al. Increased Mortality Among Patients With vs Without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):940-947.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.046>
22. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(3):603-611. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.010>
23. 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.* 1998;28(2):296-301. <https://doi.org/10.1002/hep.510280203>
24. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S100-S111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>
25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010;53(1):191-198. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.037>
26. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2005;25(4):728-733. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01121.x>
27. Sandusadee N, Sukeepaisarnjaroen W, Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020;6(4):e03767. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03767>
28. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci.* 2010;55(6):1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1243-0>
29. Srivastava S, Boyer JL. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(10):1439-1447. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02333.x>
30. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.009>
31. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2007;27(4):507-515. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01444.x>
32. Danielsson Borssén Å, Marschall HU, Bergquist A, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(9):1022-1028. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772>
33. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology.* 1988;95(2):448-453. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90503-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90503-3)
34. Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M, Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1078-1081. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.018>
35. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(5):1524-1535. <https://doi.org/10.1002/hep.27983>
36. Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2012;56(2):668-676. <https://doi.org/10.1002/hep.25658>

37. Gleeson D. Long-Term Outcomes of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(1):24-28. <https://doi.org/10.1002/cld.797>
38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
39. Yuan X, Duan SZ, Cao J, Gao N, Xu J, Zhang L. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1467-1474. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001437>
40. Sherigar JM, Yavgeniy A, Guss D, Ngo N, Mohanty S. Seronegative Autoimmune Hepatitis A Clinically Challenging Difficult Diagnosis. *Case Rep Med*. 2017;2017:3516234. <https://doi.org/10.1155/2017/3516234>