



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Hepatitis Autoinmune en pacientes pediátricos del
HIMFG

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Alfredo Yeudiel Martínez Vázquez.

TUTOR DE TESIS

M. en C. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS
 DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN DEL
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



MÉXICO, D. F

Febrero 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



M. en C. Rodrigo Vázquez Frías
Departamento de Gastroenterología y Nutrición
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Tutor de Tesis

DEDICATORIAS

Agradezco a mis padres por su apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mis abuelos por ser mi inspiración y ejemplo a seguir.

A mis hermanos por estar conmigo en los momentos menos esperados.

A dios por haberme permitido estar con estas personas tan importantes para mi por haberme permitido ayudar a contribuir a la salud de los niños, espero poder seguir haciéndolo cada día mejor.

A la familia Ortal Vite por abrirme las puertas de su casa y confiarme uno de sus dos grandes tesoros, les prometo no les fallare.

A Penélope x regalarme su sonrisa, confió en que seguirá por mucho tiempo haciéndome feliz y alentándome a ser mejor.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Al Dr. Rodrigo Vázquez Frías por enseñarme con su ejemplo, el gastroenterólogo y pediatra que un día me gustaría ser, gracias amigo por haberme apoyado durante mi formación.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
ANTECEDENTES	6
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
A) DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	
B) POBLACIÓN Y MUESTRA	
C) VARIABLE INDEPENDIENTE	
D) VARIABLE DEPENDIENTE	

E) CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN

F) VALIDEZ EXTERNA

CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
REFERENCIAS	39

HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HIMFG

ANTECEDENTES

La hepatitis autoinmune (HAI) es una inflamación hepatocelular que se presenta cuando el sistema inmunológico actúa frente a los hepatocitos y se caracteriza por hallazgos histológicos (Hepatitis de interfase con afección periportal, infiltración de células plasmáticas y necrosis), bioquímicos (incremento de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia) y autoinmune (presencia de autoanticuerpos).¹⁻³

Se clasifica de acuerdo a su perfil serológico en tipo 1 con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) o ambos y tipo 2, con positividad para anticuerpos antimicrosoma de hígado-riñón (LKM -1).

El tipo 1 es más frecuente en mujeres jóvenes en la tercera y cuarta década de la vida. La tipo 2 es más frecuente en la edad pediátrica y suele tener peor pronóstico por evolucionar de forma más rápida a cirrosis.¹⁻³

MARCO TEÓRICO

La Hepatitis autoinmune es una inflamación del hígado que afecta pacientes de todas las edades, sexo y rasas. Es un desorden inflamatorio progresivo caracterizado por elevación de transaminasas e inmunoglobulina G (Ig G) con presencia de autoanticuerpos con características histológicas de hepatitis en ausencia de una etiología establecida. Se asocia a enfermedades de las vías biliares típicamente colangitis esclerosante (conocido en conjunto como síndrome de colangitis esclerosante autoinmune).⁴⁻⁸

La Hepatitis autoinmune se divide en 2 tipos de acuerdo al tipo de anticuerpos presentes. Tipo 1 con ANA (antinucleares) o SMA (antimúsculo liso) positivos. Y tipo 2 el cual es positivo para anti-LKM-1 (anticuerpos contra hígado y riñón). De no ser tratado progresa rápidamente a cirrosis e insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 18 años, 75% son niñas, el pico de incidencia es antes de la pubertad. La epidemiología es desconocida sin embargo la HAI tipo 1 representa dos tercios de los casos y se presenta en jóvenes y durante la infancia.

Tiene un predominio por sexo femenino en ambos tipos (HAI tipo 1 y tipo 2). Los pacientes con LKM1 (HAI tipo 2) positivo la enfermedad se presenta de manera más aguda y a una edad más joven y comúnmente presentan deficiencia parcial de IgA, larga duración de síntomas antes del diagnóstico, signos clínicos, historia familiar de autoinmunidad, presencia de desordenes autoinmunes asociados. Los desordenes autoinmunes del hígado se caracterizan histológicamente por un denso infiltrado no nuclear en el tracto portal y serológicamente por la presencia de anticuerpos específicos y niveles elevados de transaminasas e IgG en ausencia de etiología conocida. En niños la presentación por lo común es aguda y mas agresiva que en adultos.

La Hepatitis autoinmune tipo 1 representa dos tercios de los casos y es una enfermedad que afecta a niños y adultos, mientras que la HAI tipo 2 afecta principalmente a niños, la severidad es similar en los dos tipos de HAI así como en ambos hay un predominio del sexo femenino (75-85%). Anti LKM-1 los pacientes son mas jóvenes con tendencia a presentar insuficiencia hepática aguda, sin embargo la duración de síntomas antes del diagnóstico, frecuencia de hepatoesplenomegalia son similares en ambos grupos. Ambos presentan una alta frecuencia de desordenes autoinmunes asociados (20%) y una historia familiar de enfermedades autoinmunes (40%), Desordenes autoinmunes asociados incluyen tiroiditis, CUCI, Crohn, vitíligo, diabetes insulino dependiente, síndrome

nefrótico. Hepatitis autoinmune tipo 2 puede ser asociada a poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica (APECED).

APECED: es un desorden monogénico con un fenotipo variable. Alrededor del 20% de los pacientes debutan con AHI (generalmente tipo 2). Esta condición también se conoce como síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1, que es un desorden autosómico recesivo caracterizado por mutación en el gen AIRE1 caracterizado por una variedad de enfermedades autoinmunes la más común es el hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenocortical la cual se acompaña de candidiasis mucocutánea.

La HAI deberá ser sospechada y buscada en todos los niños con evidencia de enfermedad hepática después de la exclusión de etiologías metabólicas e infecciosas. La HAI tiene una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor y el tratamiento deberá de ser iniciado pronto para prevenir la progresión de la enfermedad, la meta del tratamiento es reducir o eliminar la inflamación hepática, inducir remisión mejorar los síntomas y prolongar la supervivencia. La remisión y rapidez de respuesta al tratamiento depende de la severidad de la enfermedad y presentación. Aunque se encuentra cirrosis entre el 44 y 80% de los niños al momento del diagnóstico la mortalidad es baja y la mayoría de los niños a su remisión se encuentran clínicamente estables con un adecuado estilo de vida. Con excepción de la presentación fulminante con encefalopatía. Hepatitis autoinmune responde satisfactoriamente al tratamiento inmunosupresor con un reporte de remisión superior al 80%.

El diagnóstico y la terapia inmunosupresora controla la actividad de la enfermedad en casi todos los pacientes afectados reportándose en varias series de casos una expectativa de vida normal o casi normal, con un adecuado diagnóstico y tratamiento. Sin embargo en pacientes no tratados se presenta una mortalidad a 5 años del 50%. Actualmente no se ha establecido un sistema simple para diagnosticarla. En 1993 el Grupo Internacional de Hepatitis autoinmune propuso criterios diagnósticos de los cuales

se realizó una revisión en 1999. Sin embargo estos criterios eran complejos e insuficientemente validados ya que incluían una variedad de parámetros con escaso valor diagnóstico. Por esto el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune decidió realizar un sistema simple el cual se aplicara de rutina en la práctica clínica basado en datos obtenidos de pacientes con diagnóstico bien establecido.

ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

La etiología de la HAI es desconocida por lo que se entiende que factores genéticos y ambientales se encuentran presentes en su expresión.

Potenciales desencadenantes:

La patogénesis de hepatitis autoinmune postula un agente ambiental que desencadena una cascada de eventos mediados por células T convirtiendo los antígenos hepáticos en un huésped genéticamente predispuesto a esta enfermedad llevando a una progresiva necroinflamación y proceso fibrótico en el hígado.

Los agentes ambientales que se asume inducen hepatitis autoinmune no han sido identificados completamente pero incluyen virus. El hallazgo molecular de reactividad cruzada entre epítopes de virus y ciertos antígenos hepáticos suma créditos a esta hipótesis de ser ciertos virus potenciales desencadenantes, esto puede ser parte de un fenómeno llamado “hit and run” en el cual la inducción ocurre muchos años antes de que se presente la hepatitis autoinmune, el identificar el agente infeccioso puede resultar imposible. Se ha encontrado evidencia que implica herpes virus, hepatitis virus, citomegalovirus y VEB como iniciadores de la enfermedad, la evidencia mas convincente se relaciona con virus de hepatitis.

Ciertos medicamentos que incluyen oxifenistatina, metildopa, nitrofurantoina, diclofenaco, interferon, femolina, minociclina y atrovastatina pueden inducir daño hepático que simula hepatitis autoinmune. También se ha sugerido que ciertos agentes herbales como “black cohosh” y “dai-saiko-to” pueden desencadenar la enfermedad. Aun se desconoce si los medicamentos y hierbas desenmascaran o inducen hepatitis autoinmune o simplemente causan una hepatitis inducida por medicamentos acompañado de características autoinmunes.

CUADRO CLÍNICO

Existen tres presentaciones clínicas:

- 40% de los pacientes la presentación es indistinguible de la presentación de una hepatitis viral (síntomas inespecíficos de malestar, náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal seguido por ictericia, coluria y acolia), algunos niños particularmente anti LKM-1 positivos inician con una insuficiencia hepática aguda grado II a IV cursando con encefalopatía 2 a 8 semanas posterior al inicio de los síntomas.
- 25-40% de los pacientes el inicio es insidioso con inicio de síntomas progresivos, fatiga, ictericia, cefalea, anorexia, pérdida de peso con una duración de meses hasta a años previo a su diagnóstico.
- 10% de pacientes no existe historia de ictericia y el diagnóstico se realiza por la presencia de complicaciones de hipertensión portal como esplenomegalia, hematemesis secundaria a varices esofágicas, sangrado de diathesis, diarrea crónica y pérdida de peso.

Sin embargo el curso de la enfermedad puede ser fluctuante con recaídas y remisión espontánea cursando con un patrón que puede resultar en un diagnóstico difícil.

DIAGNÓSTICO

En 1993 los Criterios diagnósticos del grupo internacional sobre la hepatitis autoinmune estableció el diagnóstico de la HAI basándose en un sistema de puntuación sobre características clínicas, anatomopatológicas, bioquímicas y serológicas. Los cuales fueron revisados y actualizados en 1999.²¹ Ver tabla 1.

TABLA 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

CATEGORIA	FACTOR	PUNTACIÓN
Sexo	Femenino	+2
Cociente FA/AST (o ALT)	<1.5	+2
	1.5-3.0	0
	>3.0	-2
Valor por encima de referencia de Inmunoglobulinas o IgG	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
Títulos de ANA,AML o anti LKM 1	>1.80	+3
	1:80	+2
	1.40	+1
	<1.40	0
AMA	Positivos	-4

Marcadores de infección viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Fármacos Hepatotóxicos	Si	-4
	No	+1
Alcohol	< 25g/día	+2
	>60g/día	-2
HLA	DR3 o DR4	+1
Otras enfermedades autoinmunes	Tiroiditis	+2
	Colitis	
	Sinovitis, otras.	
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, LC1, ASGPR, Panca, antiactina	+2
Hallazgos Histológicos	Hepatitis de interfase	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Nada de lo previo	-5
	Cambios biliares	-3
	Otros cambios	-3
Respuesta al tratamiento	Completa	+2
	Recaída	+3
Puntos antes del tratamiento		
Diagnostico definitivo	>15	
Diagnostico probable	10-15	
Puntos posterior al		

tratamiento		
Diagnostico definitivo	>17	
Diagnostico probable	12-17	

La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnostico. En adición a la histología típica otro criterio positivo incluye transaminasas elevadas, niveles de IgG y presenciad e ANA, SMA o anti LKM-1. Se ha realizado un score simplificado más fácil de usar en la práctica clínica con base a autoanticuerpos, IgG, histología y exclusión de hepatitis viral.(Ver tabla 2).

Los anticuerpos detectados en HAI tipo 1 y tipo 2 son mutuamente excluyentes y en las raras ocasiones en las que se presentan simultáneamente el curso es parecido para aquellos de HAI tipo 2. Es importante recalcar que los anticuerpos positivos no son suficientes para el diagnóstico de HAI ya que pueden estar presentes usualmente en títulos menores en otros desordenes hepáticos como hepatitis viral, enfermedad de Wilson y esteatohepatitis.

Los pacientes pediátricos con HAI con anti LKM-1 o ANA/SMA positivos, se ha detectado deficiencia parcial del componente de complemento C3 de HLA III lo cual se encuentra genéticamente determinado. Los pacientes con Anti LKM-1 positivo presentan niveles mas elevados de bilirrubina y transaminasas a la presentación que aquellos en los que son ANA/SMA positivos y se presentan significativamente más frecuente con insuficiencia hepática fulminante.

A excepción de la insuficiencia hepática fulminante que es mas común en pacientes con anti LKM-1 positivo, los pacientes con ANA/SMA positivos es mas frecuente encontrar en ellos las funciones de síntesis hepática implicadas como son el tiempo de protrombina prolongado e hipoalbuminemia. La gran mayoría de pacientes presentan niveles de IgG

elevados sin embargo el 20% de ellos no lo presentan lo que nos indica que la presencia de valores normales de IgG no excluye el diagnóstico de HAI. La deficiencia parcial de IgA es significativamente más común en pacientes con LKM positivos que en los ANA/SMA positivos.

TABLA 2. Sistema de puntuación simplificado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Variable	Punto de corte	Puntos
ANA o SMA	≥1:40	1
ANA o SMA	≥1:80	
o LKM	≥1:40	2
o SLA	Positivo	
IgG	> Limite normal superior	1
	>1.10 veces arriba del limite	2
	normal	
Histología hepática	Compatible con HAI	1
(evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Típico de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral		2

Puntuación ≥6: Diagnóstico probable; ≥7: Diagnóstico definitivo.

HISTOLOGÍA

La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico de HAI, la histología típica incluye un denso infiltrado mononuclear y de células plasmáticas en las áreas porta que se expanden en los lóbulos hepáticos, destrucción de hepatocitos en la periferia del lóbulo con erosión de la placa limitante, con tejido conectivo colapsado que resulta de la

muerte de hepatocitos y expansión de áreas portales en el lóbulo, con regeneración hepática formando “rosetas”.

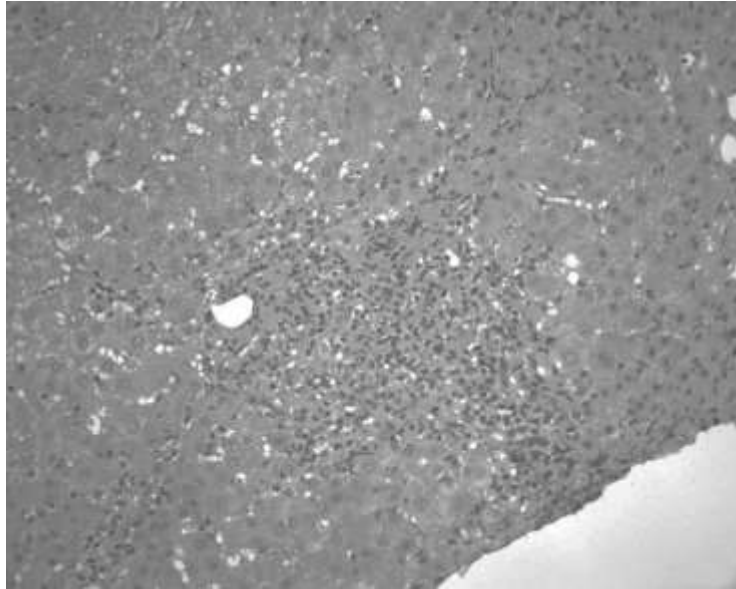


Figura 3. Infiltrado mononuclear a nivel del area periportal y ruptura de la placa limitante

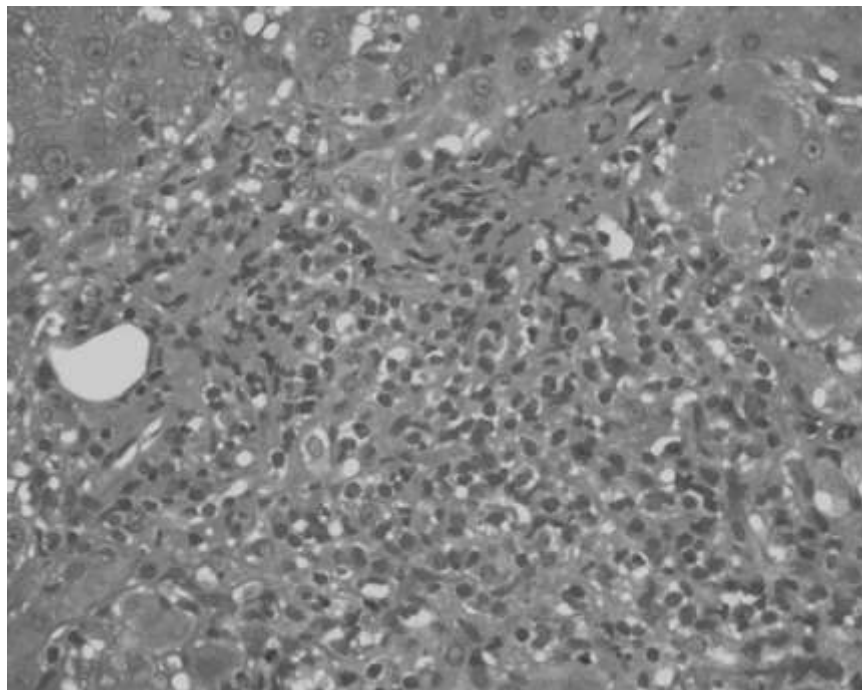


Figura 4. Microfotografía de luz a mayor aumento en la que se observa Infiltrado mononuclear a nivel del area periportal y ruptura de la placa limitante

La técnica básica para la prueba de rutina de autoanticuerpos relevantes para la HAI es la inmunofluorescencia indirecta en un substrato preparado de roedor que puede incluir riñón, hígado y estomago para permitir la detección de ANA, SMA anti LKM-1 así como anti citosol tipo1.

El reconocimiento e interpretación de los patrones de inmunofluorescencia para reconocer los anticuerpos no siempre es confiable ya que es un reporte operador dependiente. Aunado a esto la relativa rareza de HAI ocasionalmente lleva a errores en el reporte de anticuerpos particularmente para esos menos frecuentemente encontrados como anti LKM-1, los que son regularmente confundidos con AMA. Los problemas en el reporte de laboratorio y la interpretación de resultados no solo dependen de la insuficiente estandarización de la prueba si no también de la poca familiarización de algunos clínicos con la enfermedad. Un importante concepto es que los títulos diagnósticos difieren en adultos y niños.

En los niños sanos la reactividad de anticuerpos es infrecuente por lo que los títulos de 1/20 para ANA y SMA y 1/10 para anti-LKM-1 son clínicamente relevantes.

ANA es detectable en la mayor parte de los casos para HAI pero no en todos el patrón es homogéneo. Para una clara y fácil definición de el patrón nuclear, las células HEP2 que tienen un núcleo prominente pueden ser utilizados, sin embargo estas células no deben usarse para propósitos de screening ya que ya reactividad nuclear de las células HEP2 es frecuente a baja dilución sérica (1/40) en la población normal. La reactividad de anticuerpos ANA es no específica a HAI ya que es detectable en hepatitis B crónica y especialmente en hepatitis C en bajos títulos así como en enfermedades autoinmunes no hepáticas.

SMA es detectada en riñón estomago e hígado, en el substrato renal es posible visualizar reactividad a nivel de vasos (V), glomérulo (G) y túbulos (T). Los patrones VG y

VGT son los patrones más frecuentemente detectados en HAI. El patrón VGT corresponde al también llamado patrón “F actina” o microfilamento observado usando cultivo de fibroblastos como sustrato.

Existen otros autoanticuerpos menos utilizados pero con importancia diagnóstica en HAI pediátrica los cuales incluyen LC-1 (citosol hepático tipo 1) ANCA (anti citoplasma de neutrófilo) y SLA (antígeno soluble hepático).

Existe una pequeña proporción de niños con HAI sin autoanticuerpos detectables, la prevalencia y las características clínicas de estas formas raras seronegativas que responden de igual manera al tratamiento inmunosupresivo aun esta por definirse.

Encontrar al diagnóstico cirrosis en la toma de biopsia inicial es más frecuente en HAI tipo 1 que en la HAI tipo 2 lo que sugiere un curso más crónico. Encontrar un patrón multiacinar o con colapso panacinar sugiere un daño hepático agudo lo cual se observa más frecuentemente en HAI tipo 2. La progresión a cirrosis durante el tratamiento es más frecuente en HAI tipo 1.

TRATAMIENTO

Tratamiento estandarizado

La respuesta al tratamiento depende de la severidad de la enfermedad a la presentación, todos los tipos de presentación excepto la insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía responden al tratamiento con prednisolona con o sin azatioprina.

El tratamiento convencional consiste en prednisolona a 2mg/kg/di (máximo 40 a 60mg/dia) se deberá realizar un decremento gradual en un periodo de 4 a 8 semanas con un decremento de niveles de transaminasas con una dosis de mantenimiento de 2.5 a 5mg/dia. En la mayoría de pacientes se detecta un 80% de decremento en los niveles de

aminotransferasas, pero su completa normalización puede llevar varios meses. Durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento se deberá tomar PFH semanalmente para realizar ajustes en la dosis evitando así efectos adversos severos de los esteroides.

El tiempo de uso de azatioprina como potencializador de esteroide varía de acuerdo a los protocolos usados en diferentes centros de estudio. En algunos casos se utiliza solo en presencia de serios efectos adversos de esteroide o si los niveles de transaminasas dejan de disminuir con el tratamiento esteroide solo, empezando con una dosis de 0.5mg/kg/di la cual se incrementa en ausencia de signos de toxicidad con una dosis máxima de 2 a 2.5mg/kg/di. En otras ocasiones la azatioprina se administra a una dosis de 0.5 a 2mg/kg/di después de pocas semanas de tratamiento esteroideo cuando los niveles séricos de aminotransferasas comienza a disminuir. No importando que protocolo se siga, el 85% de los pacientes eventualmente requieren la adición de azatioprina. En algunos centros de estudio se utiliza la combinación de esteroides con azatioprina desde el inicio de diagnóstico, esta combinación se recomienda que se utilice con precaución ya que la azatioprina puede ser hepatotóxica particularmente en pacientes severamente ictericos. La medición de los niveles séricos de tiopurinametiltransferasa antes del inicio de la terapia con azatioprina ha sido utilizado para predecir el metabolismo y toxicidad de esta. La medición de metabolitos de azatioprina como 6 tioguanina y 6 metilmercaptipurina ha sido reportado en ayudar a identificar la toxicidad.

Tratamiento alternativo

La inducción a la remisión ha sido obtenida en el tratamiento con Ciclosporina A sola, por seis meses posteriormente se adiciona al tratamiento prednisona y azatioprina, un mes después la ciclosporina se suspende. La ciclosporina A se usa a dosis de 4mg/kg/di en 3 dosis incrementando la dosis cada 2 a 3 días hasta obtener una concentración de 250+/-50ng/mL por los siguientes 3 meses antes de discontinuarlo. Sin embargo esta modalidad de tratamiento tiene que ser aun evaluado en estudios controlados.

Tratamiento en casos refractarios

Micofenolato mofetil es la prodroga del ácido micofenólico. Su efecto en la síntesis de purinas lleva a un decremento en la proliferación de linfocitos T y B. Esta se utiliza en pacientes en los cuales no se puede llevar a cabo una remisión estable (10%) o en los pacientes que son intolerantes a la azatiopina a dosis de 20mg/kg/di en conjunto con prednisolona. Si no hay respuesta o se encuentra intolerancia a micofenolato mofetil (diarrea, cefalea, náusea, pérdida de cabello y neutropenia) se debe considerar el uso de inhibidores de calcineurina. Como medicamento de segunda línea se debe valorar el uso de tacrolimus en combinación con prednisolona.

Duración de tratamiento y pronóstico

La duración óptima del tratamiento inmunosupresivo, el retiro de tratamiento es exitoso solo si existe resolución histológica de la inflamación. La suspensión del tratamiento es necesario considerarlo si la biopsia hepática muestra cambios mínimos o no muestra cambios inflamatorios después de 1 a 2 años de presentar PFH normales o niveles normales de IgG y niveles negativos o disminuidos de autoanticuerpos. Sin embargo es recomendable no suspender el tratamiento antes de 3 años del diagnóstico o durante o inmediatamente después de la pubertad cuando la recaída es más común. Se ha reportado que el 20% de los pacientes con HAI tipo 1 se ha retirado exitosa y permanentemente el tratamiento, lo cual se ha reportado raramente en la Hepatitis autoinmune tipo 2. El tratamiento prolongado se requiere en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico para los pacientes con HAI que responden al tratamiento inmunosupresivo es generalmente bueno con una supervivencia prolongada con excelente calidad de vida y bajas dosis de esteroide. El desarrollo de insuficiencia hepática que requiere trasplante a pesar del tratamiento se ha reportado después de 8 a 14 años después del diagnóstico en 8.5% de los niños con HAI.

El trasplante hepático está indicado en pacientes que debutan con hepatitis fulminante (con encefalopatía) y aquellos que desarrollan hepatitis en último estadio. Aproximadamente el 10 al 20% de niños con HAI requieren trasplante; después del trasplante la recurrencia de HAI se desarrolla en 20% de los casos, lo cual puede suceder años después por lo que es recomendable el uso de esteroides de mantenimiento a altas dosis.

La remisión se define como la recuperación clínica completa, niveles normales de transaminasas, IgGs y niveles negativos o muy bajos de autoanticuerpos y resolución histológica de inflamación. Después de una media de 4 años de tratamiento mejora la inflamación porta la cual es observada en 95% de los casos y es acompañada por una mejoría en los niveles de fibrosis. La recaída es caracterizada por un incremento de niveles de aminotransferasas después que se ha documentado la remisión. La remisión durante el tratamiento es común ocurriendo en aproximadamente 40% de pacientes requiriendo un incremento temporal de esteroide. La no adherencia a tratamiento juega un importante papel en la remisión la cual es común en adolescentes. Otra causa de recaídas sucede cuando los esteroides se administran en días alternados, lo cual se realiza en casos en los cuales se quiere tener menos efectos negativos en el crecimiento del niño, con respecto a esto es mejor otorgar dosis pequeñas diario las cuales no afectan la talla final.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HAI es una entidad que se ve con relativa frecuencia en nuestro servicio. Se conocen las manifestaciones clínicas, paraclínicas e histopatológicas de nuestro grupo de pacientes pediátricos con HAI, así como las diferencias entre los tipos de HAI. Sin embargo no contamos con un registro actual donde podamos observar

Derivado de lo anterior nos hacemos las siguientes **preguntas de investigación**:

En los pacientes con HAI vistos en el HIMFG:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas iniciales?

¿Cuál es la experiencia en el diagnóstico de acuerdo a las dos escalas de criterios utilizadas?

¿Cuáles son los hallazgos histológicos iniciales?

¿Cuál es el manejo inicial de los pacientes?

¿Cuál es la proporción de pacientes con recaída?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un instituto nacional de salud, hospital de referencia a nivel nacional para este tipo de padecimientos. A pesar de la gran experiencia que tenemos como equipo de gastroenterología en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes no tenemos información agrupada de nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

Dada la naturaleza descriptiva del estudio no se requiere de formulación de hipótesis.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, laboratoriales e histológicas de los pacientes con HAI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En los pacientes pediátricos con HAI atendidos en el HIMFG:

1. Establecer su frecuencia.
2. Determinar la proporción de cada uno de los tipos de HAI (HAI 1 y 2)
3. Establecer la proporción de sexo
4. Mencionar la edad de presentación
5. Enumerar las características clínicas de presentación
6. Enumerar las características para-clínicas de presentación
7. Describir los hallazgos histológicos
8. Establecer el tipo de tratamiento instaurado
9. Establecer la proporción de respuesta a tratamiento

METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Observacional, descriptivo, retrolectivo.

Universo de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico establecido de HAI que son vistos en nuestra institución.

Muestreo:

Por conveniencia de casos consecutivos

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Edad entre 0 y 18 años.
2. Diagnóstico de HAI mediante los criterios amplios y simplificados del Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune o bien mediante los criterios simplificados.
3. Que cuenten con determinación de globulinas, inmunoglobulina G total y autoanticuerpos al momento del diagnóstico.
4. Que cuenten con biopsia hepática (por Tru-Cut o en Cuña) al momento del diagnóstico

Criterios de exclusión:

1. Expediente incompleto

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó determinación de estadísticos de centralización y dispersión para variables cualitativas y de frecuencia y proporciones para variables cualitativas. De forma exploratoria se hicieron correlaciones de variables ordinales mediante Rho de Spearman, diferencia de medianas de variables continuas mediante U de Mann-Whitney ya que no cumplían con criterios de normalidad, así como prueba exacta de Fisher para establecer diferencias entre variables dicotómicas.

VARIABLES

Demográficas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO
Edad	Tiempo cronológico entre el nacimiento y el momento actual (o de algún suceso en específico)	Tiempo desde el nacimiento expresado en meses (años)	Meses (años)	Cuantitativa discreta
Sexo	Corresponde al sexo fenotípico	Sexo fenotípico	Masculino o femenino	Cualitativa dicotómica
Tipo de Hepatitis autoinmune	Tipo de Enfermedad mediada inmunológicamente en la cual el sistema inmunológico del paciente reacciona contra el hígado, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia y hallazgos histopatológicos compatibles.	Tipo de HAI de acuerdo al perfil de autoanticuerpos que presenta: 1: Antinucleares o antimúsculo liso 2: Anti LKM-1 (Anticuerpos microsomas de hígado y riñón; por sus siglas en inglés)	1 o 2	Cualitativa dicotómica
Forma de presentación de enfermedad hepática	Se refiere a la temporalidad como se presentó la enfermedad hepática al diagnóstico	Se refiere a la temporalidad como se presentó la enfermedad hepática al diagnóstico	Aguda, crónica, fulminante, hallazgo	Cualitativa nominal

Características Clínicas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO
Ictericia	Tinte icterico en piel y mucosas producido por la acumulaci3n de pigmentos biliares en la sangre.	Tinte icterico en la piel y mucosas	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Ascitis	Hidropesía del vientre, ocasionada por acumulaci3n de serosidad en la cavidad del peritoneo	Presencia de líquido a nivel abdominal determinado por la exploraci3n física o algùn método diagnóstico de gabinete (ultrasonido)	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Hepatomegalia	Aumento del tamaño del hígado.	Aumento del tamaño del hígado identificado mediante la exploraci3n física o algùn método diagnóstico de gabinete (ultrasonido)	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo	Aumento del tamaño del hígado identificado mediante la exploraci3n física o algùn método diagnóstico de gabinete (ultrasonido)	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Coluria	Pigmentaci3n por sales biliares de orina.	Coloraci3n anormalmente amarillenta de la orina	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Hipoc3lia	Hipopigmentaci3n de evacuaciones por falta de acidos biliares.	Heces disminuidas en su coloraci3n normal (tonalidad amarillo pálido o blancas) de acuerdo a la escala de pigmentaci3n de heces	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica
Red venosa colateral	Dilataci3n de vasos a nivel de la piel de la pared abdominal, secundaria a fuga del flujo de la vena porta hepática.	Presencia de dilataci3n de vasos a nivel de la pared abdominal	Presente o Ausente	Cualitativa dicot3mica

Hallazgos de laboratorio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO
Globulinas	Proteína del suero, de mayor peso molecular que la albúmina.	Determinación sérica de globulinas en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL®	g/dL	Cuantitativa Continua
IgG (Inmunoglobulina G)	Inmunoglobulina mas abundante encargada de respuesta humoral.	Determinación sérica de inmunoglobulina G Total en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL®	mg/dL	Cuantitativa Continua
Albúmina	Proteína mas abundante en el plasma, con funciones de transporte y capacidad oncótica	Determinación sérica de albúmina en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL®	g/dL	Cuantitativa Continua
Inversión Alb/Glob	Índice que se obtiene de dividir el valor de albúmina sobre el valor de globulinas	Cociente algebraico entre los niveles séricos de albumina sobre los de globulinas	Sin unidades	Cuantitativa Continua
TP (Tiempo de protrombina)	Medición específica de la vía extrínseca de la <u>coagulación</u> sanguínea	Medición del tiempo de protrombina mediante analizador de mesa automatizado CoaLab 1000®	Segundos	Cuantitativa Continua
TTP (Tiempo de Tromboplastina parcial)	Medición específica de la vía intrínseca de la coagulación sanguínea	Medición del tiempo de tromboplastina parcial mediante analizador de mesa automatizado CoaLab 1000®	Segundos	Cuantitativa Continua
INR (Índice Normalizada Internacional)	Término adoptado por la OMS para expresar el resultado de la TP en todo el mundo. Es el resultado entre el TP y el TP de control, elevado al índice de sensibilidad internacional.	Determinación del INR, que representa el cociente del TP del paciente entre el TP del testigo elevado al índice de sensibilidad internacional y determinado por el analizador de mesa automatizado CoaLab 1000®	Sin unidades	Cuantitativa Continua
AST (aspartato-aminotransferasa)	Enzima implicada en los procesos de transaminación de aspartato en varios tejidos principalmente a nivel hepático	Determinación sérica de AST en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL®	U/L	Cuantitativa Continua
ALT (alanino-aminotransferasa)	Enzima implicada en los procesos de transaminación de alanina en varios tejidos	Determinación sérica de ALT en analizador de química clínica automatizada	U/L	Cuantitativa Continua

	principalmente a nivel hepático	Dimensión RXL ®		
BD (Bilirrubina directa)	Producto de la degradación del grupo heme de la hemoglobina, producida a nivel hepático mediante la glucuronización	Determinación sérica de BD en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL ®	mg/dL	Cuantitativa Continua
BI (bilirrubina indirecta)	Producto de la degradación del grupo heme de la hemoglobina que se une a la albúmina antes de ser metabolizado a nivel hepático	Determinación sérica de BI en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL ®	mg/dL	Cuantitativa Continua
FA (Fosfatasa alcalina)	Enzima hepática que interviene en varios procesos metabólicos	Determinación sérica de FA en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL ®	U/L	Cuantitativa Continua
GGT (Gamma-glutamil-transferasa)	Enzima hepática que interviene en varios procesos metabólicos, principalmente a nivel de las células de conductos biliares	Determinación sérica de GGT en analizador de química clínica automatizada Dimensión RXL ®	U/L	Cuantitativa Continua

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Variable	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	Escala	Tipo
Actividad	Se refiere a la presencia de células inflamatorias a nivel del tejido hepático	Escala de magnitud de la actividad presente en el espacio periportal a nivel hepático, de acuerdo a visualización directa por patólogo en microscopio	0-4	Cualitativa ordinal
Fibrosis	Se refiere a la presencia de tejido fibroso a nivel del tejido hepático	Escala de magnitud de la fibrosis presente en el espacio periportal a nivel hepático de acuerdo a visualización directa por patólogo en microscopio	0-III	Cualitativa ordinal
Ruptura placa limitante	Invasión de células inflamatorias en la interfase del espacio portal y el lobulillo hepático	Invasión de células inflamatorias en la interfase del espacio portal y el lobulillo hepático	Si/No	Dicotómica
Presencia de Células Plasmáticas	Hallazgo de células del sistema inmunológico derivadas de los linfocitos B, caracterizadas por la	Visualización en tejido hepático a nivel periportal de células plasmáticas	Si/No	Dicotómica

	presencia de núcleo excéntrico con cromatina en disposición de rueda de carreta, con citoplasma anfófilo e imagen negativa del aparato de Golgi.			
Presencia de Eosinófilos	Presencia de células del sistema inmunológico del tipo de granulocitos caracterizadas por citoplasma eosinofílico, involucradas en la defensa contra parásitos, mediación inmunoalérgica y metabolismo de medicamentos	Visualización de eosinófilos a nivel periportal	Si/No	Dicotómica

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza retrolectiva del estudio, de que no se realizó ninguna maniobra que pudiera representar un perjuicio al paciente y de que en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes ingresados, es un estudio sin riesgo, por lo que no requiere cartas de consentimiento y asentimiento por parte de los familiares o del paciente.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplican

RESULTADOS

De acuerdo a los registros del archivo general del HIMFG y al registro de consultas otorgadas del departamento de Gastroenterología y Nutrición, se lograron identificar 57 casos de pacientes pediátricos que fueron atendidos en el HIMFG en los últimos 13 años con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune. De estos pacientes se excluyeron 23 pacientes 6 de los cuales el expediente estaba incompleto o extraviado en bodega y 17 que no cumplieron con los criterios de ingreso.

El 80% corresponde al sexo femenino. La edad media al diagnóstico fue de 8.9 ± 4.2 años (mediana de 8, intervalo 2.5-16.5).

El 8.8% de los pacientes tienen antecedente de familiar con enfermedad autoinmune. Tienen antecedente de seroconversión para VHA 32% (n=11). Ninguno de los pacientes presentó serología positiva para VHB, VHC, CMV y VEB. En 10 pacientes existe antecedente de enfermedad inmunológica, seis con LES, 3 con EII y uno con artritis idiopática juvenil. En un paciente se tiene el antecedente de colestasis neonatal.

En la tabla 3 se enumeran las características clínicas de presentación y sus frecuencias, ninguno de los pacientes debutó con sangrado de tubo digestivo.

En cuanto a los estudios de laboratorio se encontró que 15 pacientes presentaban hipoalbuminemia, la media y DE de la albúmina fue de 3.37 ± 0.68 g/dL (Mediana 3.55, Intervalo 2-5.2) y 23 pacientes presentaba hiperglobulinemia, con media y DE de las globulinas de 4.9 ± 1.55 (Mediana 4.59, Intervalo 2.8-8.9). Existe inversión de la relación albúmina/globulina en 76% con una media y DE de 0.76 ± 0.36 . El 87% presentó hipergammaglobulinemia al momento del diagnóstico; la media de la IgG sérica fue de 2976 ± 1454 , con una mediana de 2540 (intervalo de 1180-6200). Diecinueve (63.3%) pacientes presentaron patrón colestásico al diagnóstico. El 94% de los pacientes se presentó elevación de la alaninoaminotransferasa, con una media de 390 ± 445 (mediana 208; intervalo 44-1872).

Tabla 3. Signos y síntomas presentes al momento del diagnóstico de HAI.

SIGNO O SINTOMA	n	Porcentaje
Fatiga	9	26
Malestar General	13	38.2
Anorexia	8	23.5
Nausea	4	11.8
Dolor abdominal	12	35.3
Artralgia	1	2.9
Acolia	15	44
Hepatomegalia	20	58.8
Esplenomegalia	9	26.5
Ictericia	27	79.4
Ascitis	2	5.9
Red venosa	4	13.3
Prurito	1	2.9

Presentaron serología para CMV positiva 5 de los 34 pacientes a los que se les realizó.

Solo a 6 pacientes se les realizó abordaje inicial completo para diagnóstico de Enfermedad de Wilson y solo a un paciente se le realizó como parte del abordaje diagnóstico colangiografía, la cual se encontró negativa.

De los 34 pacientes el 70.5% debutó como una hepatopatía crónica, el 11.7% debutó como una hepatitis fulminante, un paciente como hallazgo y el 14.7% debutó como una hepatitis aguda.

La tabla 4 muestra los hallazgos histopatológicos y la frecuencia de los mismos. La graduación de la actividad inflamatoria fue: 26.5% grado I, 26.5% grado II, 35.3% grado III y 11.8% grado IV. El estadio I de fibrosis se encontró en el 35.3%, estadio II en el 17.6% y estadio III en el 29.4 %.

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos en 34 pacientes.

HALLAZGO	n	Porcentaje
Infiltrado periportal	34	100
Invasión de la placa limitante	24	70.5
Células plasmáticas	22	64.7
Eosinófilos	4	11.8
Infiltrado lobulillar	25	73.5
Fibrosis	28	82

En cuanto al tipo de hepatitis autoinmunes, el 88.8% de los pacientes presentó HAI tipo 1 y el resto HAI tipo 2.

Tomando en cuenta únicamente los criterios ampliados creados en 1999 para el diagnóstico de HAI, el 35.2% de los pacientes cumplen criterios para establecer un diagnóstico definitivo, 58.8% para diagnóstico probable y un 6% no cumplían criterios. En cuanto a los criterios simplificados descritos en 2008, 50% cumplen criterios para establecer el diagnóstico definitivo, 38.2% cumplen criterios para un diagnóstico probable y un 12% de los pacientes no cumplen criterios. Ambos criterios presentan un coeficiente de correlación de Rho de Spearman de 0.264 con una p 0.131.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de forma inicial con prednisona y azatioprina. Como complicaciones del uso de prednisona 6 pacientes presentaron síndrome de Cushing, 2 hipertensión y uno catarata. Siete pacientes presentaron toxicidad por azatioprina manifestada por linfopenia. Doce pacientes recibieron como parte de su tratamiento micofenolato de metilo, 5 de estos se realizó el cambio por toxicidad por azatioprina y el resto cambio de por desabasto de azatioprina.

Diez pacientes presentaron recaída, de las cuales 8 se basó en criterios histológicos y 2 con elevación de aminotransferasas. Para el manejo de la recaída en 7 de estos pacientes se dio prednisona a dosis plena, a 2 se dieron bolos de metilprednisolona y uno con cambio a budesonida.

En la Tabla 5 se comparan las variables clínicas y paraclínicas entre los grupos de HAI y en la Tabla 6 se comparan los hallazgos histológicos entre ambos tipos de HAI. No hubo diferencia en la proporción de recaídas entre ambos tipos de HAI.

Tabla 5. Características clínicas y de laboratorio al diagnóstico

Tipo de Hepatitis Autoinmune	1	2	
PARÁMETRO	n=30	n=4	P
Edad al Diagnóstico (meses)	101.5	96	0.63
Sexo Femenino (%)	80	75	0.44
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune (%)	10	0	0.40
Acolia (%)	50	0	0.60
Ictericia (%)	87	25	0.02
Ascitis (%)	3	25	0.22
Hepatomegalia (%)	60	50	0.37
Esplenomegalia (%)	23	50	0.61
Albúmina g/dL (mediana)	3.55	3.45	0.08
Globulinas g/dL	4.7	4	0.32
Bilirrubina Directa mg/dL	4.77±5.07	2.50±3.30	0.13
ALT U/L (X±DE)	220	97	0.22
IgG mg/dL	2675	2075	0.64
C3	86.2	52.3	0.22
C4	9.9	8.05	0.77

Tabla 6. Características clínicas y de laboratorio al diagnóstico

Tipo de Hepatitis Autoinmune	1	2	p
PARÁMETRO, presencia de	30	4	
Infiltrado periportal (n)	30	4	1
Invasión de la placa limitante (n)	22	2	0.56
Células plasmáticas (n)	20	2	0.60
Eosinófilos (n)	4	0	0.48
Infiltrado lobulillar (n)	23	2	0.28
Fibrosis (n)	25	3	0.55

DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados existe una preponderancia del sexo femenino en una relación 4:1 sobre el sexo masculino, de forma similar a lo reportado por otros autores, siendo en algunos casos superior al 90%.^{1,3} La edad media al diagnóstico fue durante la edad escolar similar a lo reportado en otros artículos.

Una tercera parte de los pacientes tienen serología positiva para VHA IgM. Está bien establecido la asociación de infección por VHA y el desencadenamiento de fenómenos autoinmunes, principalmente con hepatitis autoinmune.

Las manifestaciones clínicas son similares a las reportadas en otras series, sin embargo la presentación de HAI de tipo hepatitis aguda está muy por debajo de lo referido. Quizás esto derivado de que no se hace un diagnóstico oportuno en el momento en que debuta el paciente con la sintomatología y se refiere de forma tardía, una vez que ha pasado la fase aguda, no fulminante, de la enfermedad y cumple criterios para hepatopatía crónica, la cual es la principal forma de presentación vista en nuestra serie de casos (casi el doble de lo reportado en la literatura).¹

La frecuencia de inversión de la relación albúmina/globulina fue alta, incluso por arriba de lo referido en la literatura. Aunque no sabemos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la hiperglobulinemia y de la inversión de la relación albúmina/globulina, estos dos hallazgos son muy sugestivos de HAI, por lo que se deben de tomar en cuenta en el momento de evaluar a un paciente con hepatopatía. De forma concomitante la hipergammaglobulinemia también es un hallazgo muy común en este grupo de pacientes.

Los estudios inmunológicos son parte esencial en el abordaje diagnóstico de los pacientes con HAI, a pesar de que representan autoanticuerpos contra ciertos componentes del cuerpo humano, no todos representan autoanticuerpos contra componentes del tejido hepático, de hecho solo una baja proporción de antígenos blanco se conocen en la HAI. De todas formas, la determinación de anticuerpos es necesaria para el diagnóstico de HAI y útil para clasificarla en sus dos formas principales. La positividad de AML fue baja cuando se compara con otras series internacionales (datos no

mostrados), sin embargo en esas series no se hace una clara separación de los ANA's y los AML, ya que siempre los identifican juntos. Esto debe hacernos llamar la atención, ya que a diferencia de otros lugares países, nuestros pacientes con HAI tipo II, clasificados así por la positividad a anti-LKM-1, presentan también ANA's y AML positivos.

Es importante hacer mención que un diagnóstico diferencial importante de la HAI es la enfermedad de Wilson, si bien es cierto que no se les realizó todos los estudios para diagnosticarla a todos los pacientes y que este diagnóstico no es tan frecuente en nuestra población, ninguna de estas es causa suficiente para no hacer el mayor de los esfuerzos para descartarlo, ya que puede mimetizarse con la HAI y forma parte de los diagnósticos que se deben de descartar en todo paciente con sospecha de HAI⁶. Esta descrito la presencia de autoanticuerpos positivos en pacientes con enfermedad de Wilson.

Los hallazgos histológicos encontrados son similares a los reportados en la literatura médica.^{1,14,34} Sin embargo llama la atención la baja prevalencia de ruptura de la placa limitante. La presencia de células plasmáticas en dos tercios de las biopsias coincide con lo reportado en la literatura de cerca del 60%, por lo que se corrobora que la ausencia de células plasmáticas no descarta el diagnóstico de HAI. El diagnóstico de HIA no solo se debe de hacer en base a uno de los criterios histológicos, sino al conjunto, ya que la sensibilidad y especificidad de cada uno de los marcadores histológicos no es del 100%. Al comparar los criterios internacionales de 1999 y los simplificados de 2008, se observó que hay poca correlación en cuanto a identificar los casos probables, definitivos y sin criterios para HAI. Esta referido en la literatura que ambos criterios son igualmente útiles, los criterios simplificados no permiten diferenciar la HAI de la colangitis esclerosante, por lo que se sugiere realizar en todos los casos colangioresonancia para descartarla⁹.

Para los criterios establecidos en el 2009 por la NASPGHAN a ninguno de nuestros pacientes se les realizó abordaje completo para establecer el diagnóstico, solo un paciente con colangioresonancia.

La HAI tipo 1 es la mas frecuente a nivel mundial, se reporta hasta en un 90%. A diferencia de lo publicado en varias series^{3,14,15} no hay diferencias clínicas, bioquímicas, histológicas y de proporción de recaída entre los dos tipos de hepatitis autoinmune.

Esto falta de diferencia puede ser debida a la bajo proporción de pacientes con diagnóstico de HAI tipo 2.

Todos los pacientes recibieron el manejo estándar establecido para esta patología, que consiste en esteroides y azatioprina. Casi una tercera parte presentó recaída al tratamiento instaurado, identificado por elevación de aminotransferasas o criterios histológicos al continuar o aumentar el grado de actividad o fibrosis¹³.

Los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores se presentaron tanto para los esteroides, hasta en una tercera parte de los pacientes, siendo el síndrome de Cushing el más frecuente. La azatioprina presentó datos de toxicidad manifestada por leucopenia hasta en una quinta parte de los pacientes^{10, 11, 12}.

En algunos casos se tuvo que cambiar el tratamiento de azatioprina por micofenolato ante la falta de abastecimiento de la AZA en nuestro país.

CONCLUSIONES

1. La HAI se presenta preponderantemente en el sexo femenino.
2. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con HAI que se atienden en el HIMFG no difieren de las de otros países.
3. De acuerdo a nuestros resultados la ictericia es el único hallazgo clínico que se encuentra más frecuentemente en la hepatitis tipo 1 al compararla con la hepatitis tipo 2.
4. La hiperglobulinemia, la inversión de la relación albúmina/globulina y la hipergammaglobulinemia, cada uno por si solos, son hallazgos sugestivos de HAI.
5. Los hallazgos histológicos más frecuentemente encontrados son el infiltrado periportal y lobulillar.
6. Sólo una tercera parte de las biopsias presentan células plasmáticas en el espacio periportal.

CRONÓGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mar 12 - Oct 12	Nov 12	Dic 12 Mar 13	Abr 13	Mayo 13	Jun 13	Jul 13
Búsqueda Bibliográfica	X	X	X	X			
Realización de Hoja de Captura		X					
Recolección de datos			X				
Análisis de datos				X			
Redacción manuscrito					X		
Titulación Oportuna						X	
Publicación							X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mieli-Vergani, Diego Vergani. Autoimmune pediatric liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2008.14-21: 3360-3367.
2. Edward L. Krawitt. Autoimmune Hepatitis. *The new england journal of medicine* 2006. 345:54-66.
3. Paulo Lisboa Bittencourt, MD, PhD, Alberto Queiroz Farias. Frequency of Concurrent Autoimmune Disorders in Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:300–305.
4. F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi, L. Bianchi, A.K. Burroughs, Et. Al. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 31:929-938.
5. Elke M. Hennes, Mikio Zeniya, Albert J. Czaja, Et. Al. Simplified Criteria for the diagnosis of autoimmune Hepatitis. *American Association for the Study of Liver Diseases*. July 2008; 169-175.
6. Mieli-Vergani G, Heller RS, Jara P, et Al. Autoimmune Hepatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49:158-164.
7. Pietro Invernizzi, Ian r. Mackay. Autoimmune paediatric liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. June 2008; 14(21): 3360-3367.
8. Edward L.Krawitt. Autoimmune Hepatitis. *New England journal of Medicine*. Jan 2006; 354;1: 54-65.
9. Eitaro Hiejima, Haruki Komatsu, Tsuyoshi Sogo et Al. Utility of Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Children. *JPGN* Volume 52, Number 4, April 2011.
10. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1833–1838.
11. Claudia Della Cortea, Maria Rita Sartorellia, Carmen Donatella Sindonic et Al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current

- therapies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012, Vol 00 No 00.
12. Nguyen TM, Daubard M, Le Gall C, Larger M, Lachaux A, Boulieu R. Monitoring of azathioprine metabolites in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Ther Drug Monit.* 2010 Aug;32(4):433-7
 13. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Et Al; Dutch Autoimmune Hepatitis Working Group. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):141-7.
 14. Abu Faddan NH, Abdel-Baky L, Aly SA, Rashed HA; Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in Upper Egypt. *Arab J Gastroenterol.* 2011 Dec;12(4):178-83.
 15. Andrea A. Gossard • Keith D. Lindor. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* (2012) 47:498–503

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio y retrolectiva muchos de los datos no se pudieron recolectar de forma uniforme por lo que esto representa un sesgo de captura que puede impactar en la validez interna y externa de los resultados. Sin embargo permite generar varias hipótesis y líneas de investigación.

Además el conocimiento que se tiene de la enfermedad en cuanto a sus criterios diagnósticos han ido evolucionando a través del tiempo, por lo que la exactitud del diagnóstico puede estar en entredicho.