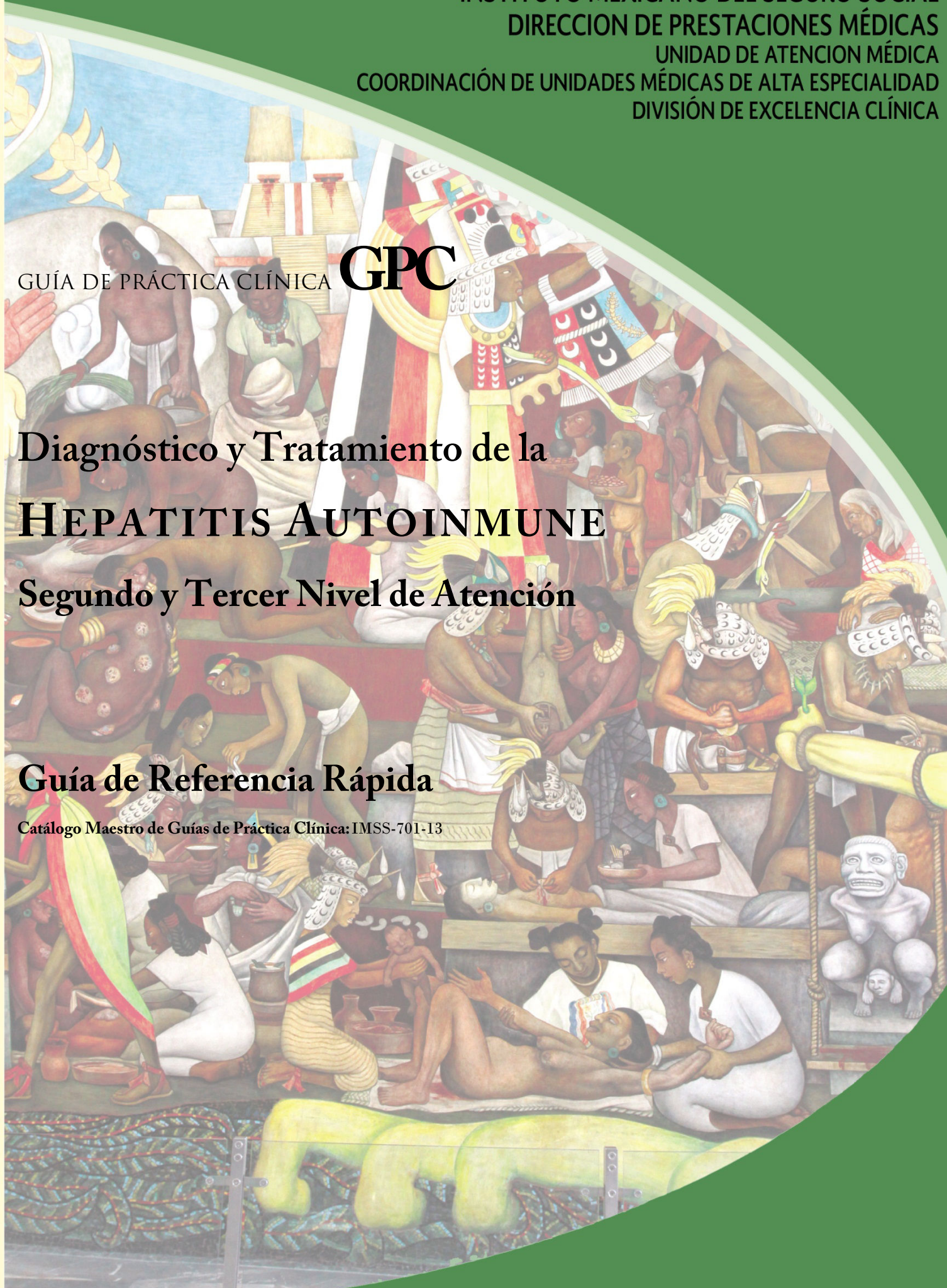


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento de la **HEPATITIS AUTOINMUNE** Segundo y Tercer Nivel de Atención

Guía de Referencia Rápida

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-701-13



Índice

1. CLASIFICACIÓN DE LA HEPATITIS AUTOIMUNE.....	3
2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LA HEPATITIS AUTOIMUNE.....	3
3. HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS AUTOIMUNE	4
4. ESCALA DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA	10
5. DIAGRAMA DE FLUJO	18

1. Clasificación de la Hepatitis Autoinmune

CIE- 10: K75.4 Hepatitis Autoinmune

GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune

2. Definición y Contexto de la Hepatitis Autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica y progresiva de etiología desconocida, que se caracteriza desde el punto de vista histológico por una hepatitis de interfase e infiltración portal de células plasmáticas; a nivel sérico por hipergamaglobulinemia (en su mayoría de la clase IgG) y por la presencia de autoanticuerpos circulantes

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, de causa desconocida, que se produce en niños y adultos de todas las edades. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia con relación a los hombres (razón 3.6:1) y ocurre predominantemente en personas jóvenes (20-30 años), aunque hasta el 23% de los casos se presentan en mayores de 60 años. Los ancianos tienden a presentar cirrosis al momento de la presentación (33% vs 10%). Se postula que factores ambientales, un fracaso de los mecanismos de tolerancia inmune y una predisposición genética colaboran para inducir un ataque inmune mediado por células T contra antígenos del hígado dando lugar a un proceso necroinflamatorio y fibrosis progresiva en el hígado.

El cuadro clínico es insidioso y con síntomas inespecíficos, entre los que destacan fatiga, letargo, pérdida del apetito, náusea, dolor abdominal, prurito y artralgias. La exanimación clínica puede ser completamente normal, pero pueden estar presentes signos de cirrosis, como telangiectasias, ictericia, esplenomegalia o encefalopatía hepática. Sin embargo, el espectro clínico es amplio y puede variar desde una presentación asintomática a una enfermedad aguda grave. Derivado de lo anterior, el diagnóstico de la HAI, se basa en alteraciones histológicas, hallazgos clínicos y de laboratorio, particularmente niveles anormales de globulinas séricas y la presencia de uno o más autoanticuerpos característicos. Es necesaria la exclusión de otros factores causales, entre ellos hepatopatía inducida por fármacos, por virus hepatotóxicos, y otras causas autoinmunes de lesión hepática debido a que pueden dar lugar a errores de clasificación. (Manns MP, 2010). Estudios genéticos han mostrado que el polimorfismo HLA DR3 y DR4 incrementan la susceptibilidad para la HAI para la población Europea y Norteamericana, mientras que el HLA DR4 es más común en pacientes Japoneses y en la población mexicana se identifica con mayor frecuencia el polimorfismo DRB1*0404.

Debido a las importantes dificultades que se planteaban en el diagnóstico de la HAI, en 1992 el Grupo Internacional de Hepatitis (IAIHG), creó un sistema de puntuación para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. Este sistema presentaba una alta sensibilidad (97-100%) pero una especificidad baja, por lo que en 1999 estos criterios fueron revisados por este panel de expertos, configurando finalmente un sistema de puntuación en el que se evalúan 13 variables del paciente y permite clasificar a los pacientes como HAI ausente, probable o definitiva. Estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad y, son útiles en los casos atípicos y los casos de sobreposición, sin embargo, no aportan información sobre la gravedad de la enfermedad o su pronóstico y se trata de una escala poco útil en la práctica clínica diaria por su complejidad. Por este motivo, la IAIHG publicó criterios diagnósticos simplificados que evalúan solo

cuatro parámetros clasificándola en probable o definitiva. Estos criterios simplificados tienen una alta especificidad (97%) pero una baja sensibilidad (88%).

Con relación a la evolución de la enfermedad, algunos estudios han mostrado que hasta el 40% de los pacientes pueden presentar insuficiencia hepática aguda severa y que el 40% de los no tratados con enfermedad severa mueren dentro de un periodo de 6 meses, de hecho se ha observado un inicio más agresivo, tanto bioquímica como histológicamente y una mayor prevalencia de cirrosis en la población hispana.

La terapia inmunosupresora primaria para la HAI, se basa en corticoesteroides y azatioprina o la combinación de ambas. Estos esquemas de tratamiento tienen una eficacia similar e inducen la remisión clínica, de laboratorio e histológica, en el 65% en los pacientes con hepatitis autoinmune en un tiempo promedio de 18 meses y en 80% en un tiempo promedio de 3 años. Se ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia en pacientes tratados con corticoesteroides, que incluso puede revertir la fibrosis hepática o prevenir su progresión al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad, de hecho el inicio del tratamiento inmunosupresor ha permitido que el rango de supervivencia a 10 años de los pacientes con HAI sea del 80 al 93%. En general la HAI es una indicación relativamente rara de trasplante y no ocurre en más del 5% de los casos. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda fulminante el trasplante se puede considerar en etapas tempranas, con una supervivencia del 87 al 90% al año y del 74-76% a los 5 años.

Debido a que la HAI constituye una enfermedad crónica inflamatoria hepática, que con frecuencia evoluciona a cirrosis, insuficiencia hepática y muerte, es prioritario realizar un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento en forma oportuna, con el propósito de mejorar la supervivencia y/o prevenir en forma temprana la aparición de complicaciones.

3. Historia Natural de la Hepatitis Autoinmune

Diagnóstico

La HAI se presenta en niños y adultos, en todas las razas y áreas geográficas. Es tres veces más frecuente en mujeres (75%). Tiene una distribución bimodal, con un pico en los últimos años de la adolescencia y un segundo pico alrededor de los 50 años de edad. (ver cuadro 1)

La HAI se presenta en tres patrones clínicos: aguda, insidiosa y crónica.

La presentación aguda es indistinguible de la hepatitis viral aguda (síntomas inespecíficos como malestar general, náusea, vómito, anorexia y dolor abdominal, seguido por ictericia, coluria y cambio de coloración en las heces). Es factible encontrar necrosis hepática en la zona centrolobulillar.

La presentación insidiosa se caracteriza por fatiga progresiva, recaídas de ictericia, cefalea, anorexia y pérdida de peso, pudiendo pasar meses o años antes de establecer el diagnóstico.

En la presentación crónica algunos pacientes no tienen historia de ictericia y el diagnóstico sigue a la presentación de complicaciones de hipertensión portal tales: como esplenomegalia, hematemesis por varices esofágicas, diátesis hemorrágicas, diarrea crónica y pérdida de peso.

Habitualmente los pacientes con enfermedad asintomática o leve, son hombres que muestran alteración de transaminasas, hiperglobulinemia, hepatitis interfase leve o cirrosis con inflamación leve.

Los pacientes >60 años en comparación a los pacientes <30 años tienen una mayor frecuencia de cirrosis al momento de la presentación de la enfermedad (33% versus 10%, $p=0.03$).

La asociación con otras enfermedades autoinmunes se presenta entre el 15 a 34%, entre las que se incluyen enfermedad tiroidea autoinmune, sinovitis, enfermedad celiaca, diabetes mellitus y CUCI. La más frecuente es el hipotiroidismo. (ver cuadro 2)

En todos los pacientes con hepatitis autoinmune y cirrosis, se recomienda investigar la presencia de carcinoma hepatocelular con determinación de α feto proteína sérica y realización de ultrasonido hepático.

En pacientes con HAI, los factores de riesgo para hepatocarcinoma son: sexo masculino, antecedentes de transfusiones de sangre, hipertensión portal, empeoramiento de las pruebas de laboratorio durante el tratamiento con cortico esteroides, tratamiento inmunosupresor ≥ 3 años y cirrosis con duración ≥ 10 años.

En pacientes adultos, las principales manifestaciones clínicas de HAI al momento del diagnóstico fueron: fatiga (69%), ictericia (47%), dolor abdominal (33%), prurito (14%), fiebre (11%) y, ascitis (7%).

Entre las principales alteraciones bioquímicas en los pacientes con diagnóstico de HAI, destaca el incremento en los niveles de transaminasas, bilirrubinas, gamma globulina y de la IgG.

Entre los principales hallazgos durante la exploración física del paciente con HAI, destacan: ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis e hipersensibilidad epigástrica.

El diagnóstico de HAI se establece con base en alteraciones histológicas, características clínicas y de laboratorio, elevación de globulinas séricas y la presencia de uno más autoanticuerpos específicos (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti musculo liso (SMA) anticuerpos microsomales hígado-riñón tipo 1 (anti - LKM1) o anti- citosol hepático tipo 1 (anti – LC1).

El diagnóstico de HAI se debe considerar en todo paciente con hepatitis aguda o crónica de causa no determinada, incluyendo aquellos pacientes con hepatitis aguda grave.

Para establecer el diagnóstico de HAI, se requiere un conjunto de signos y síntomas clínicos asociados, la presencia de alteraciones de laboratorio (elevación de AST o ALT en suero e incremento de IgG sérica total), de hallazgos serológicos (anticuerpos antinucleares, anti-SMA, anti LKM-1 o anti-LC1) y de la presencia de características histológicas (hepatitis de interfase).

La hepatitis autoinmune no tiene características clínicas, de laboratorio e histológicas patognomónicas, por lo que se deben excluir otras enfermedades crónicas del hígado, incluyendo hepatitis alcohólica, viral, colestasis, inducida por fármacos y trastornos metabólicos.

Ante el paciente con HAI y enfermedad endocrina múltiple, se debe excluir el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), mediante la identificación de la mutación en el gen AIRE (proteína de la regulación autoinmune). (ver cuadro 3).

La HAI se clasifica en dos tipos, con base en la presencia de ciertos anticuerpos: a) tipo 1: anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y b) tipo 2: anticuerpos anti-microsomal de

hígado y riñón (anti-LKM1) y anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1). Esta clasificación puede ser usada para indicar las características clínicas o la homogeneidad serológica en las investigaciones clínicas. (ver cuadro 4)

Los anticuerpos anti-SLA son altamente específicos (99%) para HAI, se asocian con el alelo HLA DRB1*03 y son predictores de recaída y gravedad.

La HAI tipo 2 se presenta con mayor frecuencia en población pediátrica y jóvenes.

Los anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles (anti-SLA) o frente al antígeno hígado-páncreas (anti-LP) se asocian con la recaída posterior al retiro de corticoesteroides y pueden ser de utilidad como marcadores de pronóstico.

En los pacientes con sospecha de HAI que son negativos a los auto anticuerpos convencionales, se debe solicitar anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (anti-SLA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA).

El IAIHG estableció un sistema de puntuación para establecer el diagnóstico de HAI, en el que se consideran parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos en conjunto con la respuesta a tratamiento. Este sistema permite clasificar a los pacientes en dos grupos: a) HAI definitiva: puntuación pretratamiento ≥ 15 puntos (sensibilidad de 95%, especificidad del 97% y exactitud diagnóstica del 94%) y, b) HAI probable: puntuación pretratamiento ≥ 10 puntos o puntuación post-tratamiento ≥ 12 puntos (sensibilidad del 100%, especificidad del 73% y exactitud diagnóstica del 67%). (ver cuadro 5)

El sistema de puntuación original tiene un mejor desempeño diagnóstico en pacientes con pocas manifestaciones o bien con características atípicas de HAI, mientras que el sistema simplificado es mejor en excluir el diagnóstico ante enfermedades con manifestaciones inmunológicas concurrentes.

El sistema de puntuación simplificado se incluyen cuatro componentes (naturaleza y nivel de auto anticuerpos, nivel de IgG, presencia de las características típicas o compatibles histológicas y, la ausencia de marcadores virales) y 12 posibles grados, con el que se clasifica a los pacientes en: a) HAI probable: sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $\geq 95\%$, y b) HAI definitiva: sensibilidad del 88% y especificidad del 99%. (ver cuadro 6)

El sistema de puntuación simplificado detecta un menor número de casos de HAI en comparación al sistema original (menor sensibilidad (95% frente a 100%), pero tiene una mayor especificidad (90% vs 73%) y precisión (92% vs 82%).

Se recomienda el uso de los criterios revisados del IAIHG, en los pacientes con pocas manifestaciones o bien con características atípicas de HAI, especialmente en pacientes con enfermedad hepática criptogénica o hepatitis crónica con auto anticuerpos negativos, mientras que el sistema simplificado es mejor para excluir el diagnóstico ante enfermedades con manifestaciones inmunológicas concurrentes.

La biopsia hepática permite conocer el tipo y la extensión de las alteraciones histopatológicas que, en conjunto con las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen, establecen las bases para el diagnóstico específico de diferentes padecimientos. La biopsia hepática también ha sido utilizada para conocer la evolución del daño, establecer el pronóstico y conocer la respuesta al tratamiento.

Las indicaciones de la biopsia en hepatitis crónicas son:

- 1) Apoyo diagnóstico en casos de marcadores virales e inmunológicos negativos.
- 2) Evaluación de la gravedad del daño en casos de hepatitis crónica viral o autoinmune.

3) Eficacia del tratamiento.

La biopsia hepática está indicada como elemento complementario para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune.

La característica histológica de la hepatitis autoinmune es la hepatitis de interfase, sin embargo el espectro histológico se ha ampliado para incluir las fases agudas de la enfermedad (necrosis de la zona 3 centrolobulillar), así como alteraciones coincidentes (lesión o pérdida del conducto biliar), que suelen ser transitorio y no se expresa como un fenotipo colestásico.

Las condiciones clínicas con las que es más probable confundir a la HAI, incluyen: la enfermedad de Wilson, la lesión hepática inducida por fármacos y la hepatitis viral crónica, especialmente, por el virus de la hepatitis C.

Se sugiere realizar biopsia hepática en los pacientes con sospecha hepatitis autoinmune (HAI), siempre y cuando sus condiciones clínicas lo permitan, no sólo para la confirmación histológica sino también para identificar la presencia de otras enfermedades hepáticas que pueden simular bioquímica y/o serológicamente una hepatitis autoinmune.

Se sugiere considerar la realización de biopsia hepática previo al cese del tratamiento inmunosupresor, debido a que los hallazgos apoyan en la identificación de la actividad de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes que reciben terapia de mantenimiento y se decide la suspensión temporal o definitiva de la terapia.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la HAI es lograr la remisión completa de la enfermedad, mejorar los síntomas y prolongar la supervivencia de los pacientes.

Se recomienda el inicio de tratamiento inmunosupresor en: pacientes con HAI con inflamación moderada o grave (AST o ALT >10 veces lo normal), o bien pacientes con elevación de transaminasas >5 veces lo normal con globulinas séricas >2 veces lo normal y/o características histológicas de necrosis en puente o necrosis multiacinar. (ver cuadro 7)

Se debe proporcionar tratamiento inmunosupresor a todo paciente con HAI moderada o grave, a los pacientes jóvenes, a aquellos con enfermedad sintomática, en aquellos con cirrosis y en aquellos con actividad histológica leve.

Se debe considerar el inicio de tratamiento inmunosupresor en pacientes sin síntomas y con cambios histológicos y de laboratorios leves, sin embargo la decisión debe individualizarse y considerar los riesgo y beneficio del tratamiento.

No se recomienda el inicio de tratamiento inmunosupresor en pacientes con actividad mínima o nula de la enfermedad o en pacientes con cirrosis inactiva. En este grupo de pacientes, se recomienda seguimiento de las pruebas de función hepática, entre 3 a 6 meses.

No se recomienda el inicio de tratamiento, en pacientes con comorbilidad pre-existente grave o descompensada (compresión vertebral, psicosis, diabetes mellitus o hipertensión arterial descontrolada), o en aquellos con intolerancia conocida a prednisona.

La administración de prednisona en monoterapia y la combinación de prednisona o prednisolona más azatioprina constituyen opciones de tratamiento viables para inducir la remisión de la enfermedad en pacientes naïve con hepatitis autoinmune y en aquellos en recaída.

El tratamiento inicial de la hepatitis autoinmune debe incluir prednisona más azatioprina, debido a la menor frecuencia de efectos secundarios.

Se recomienda indicar prednisona en dosis inicial de 30 mg/día (reduciendo a 10 mg/día a las 4 semanas) asociado con azatioprina en dosis de 50 mg/día ó 1-2 mg/kg/día.

En pacientes adultos con hepatitis autoinmune, se puede emplear prednisona en dosis inicial de 40-60 mg/día y realizar reducción gradual a 20 mg/día en el transcurso de 4 semanas.

El tratamiento estándar se debe continuar hasta la normalización del nivel sérico de transaminasas, de la concentración de bilirrubina total, del nivel de globulina o de IgG y que la histología hepática no exhiba actividad inflamatoria.

Durante el tratamiento se debe vigilar la mejoría en los niveles séricos de transaminasas (AST y ALT), en la concentración de la bilirrubina total y, en el nivel de globulina o IgG. A intervalos de 3 a 6 meses.

Previo al inicio del tratamiento, se recomienda vacunación contra el virus de la hepatitis A y B, en los pacientes sin vacunación previa o con susceptibilidad de infección.

En los pacientes con hepatitis autoinmune que no responden o responden lentamente, se puede emplear pulsos de metilprednisolona (dosis de 500 a 1 g por día por tres días) combinada con azatioprina (2 mg/kg/día).

Los pacientes que presentan respuesta incompleta al tratamiento estándar, deben continuar prednisona más azatioprina, en dosis ajustada para asegurar la ausencia de síntomas y alteraciones de laboratorio.

Cuando existe tolerancia al tratamiento estándar, se recomienda continuar prednisolona en dosis de 5 – 10 mg/día más azatioprina en dosis de 1 mg/kg/día, por al menos dos años y al menos 12 meses después de la normalización de las transaminasas.

La intolerancia a los medicamentos secundaria a toxicidad, se debe manejar con reducción de la dosis del fármaco asociado o bien mediante la suspensión.

En aquellos pacientes que fallan al tratamiento estándar, posterior a dos años de alcanzar la remisión de la enfermedad, pueden continuar prednisona (5 – 10 mg/día) más azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día y repetir la biopsia hepática después de 12 a 18 meses.

No se recomienda indicar azatioprina en los pacientes con citopenia grave (leucocitos $<2.5 \times 10^9/L$ o trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$ e incluso en aquellos con deficiencia conocida a la actividad de tiopurina metiltransferasa.

La administración de prednisona más azatioprina y azatioprina en monoterapia son superiores a prednisolona en monoterapia como intervenciones terapéuticas para mantener la remisión de la enfermedad.

La tasa de recaída posterior al retiro de prednisona se puede reducir mediante la continuación de azatioprina en monoterapia en dosis de mantenimiento mayor a 2 mg/kg/día.

La primera recaída posterior al retiro del tratamiento estándar, se debe iniciar nuevamente con la combinación de prednisolona más azatioprina, en las misma dosis del tratamiento inicial, posteriormente continuar con monoterapia:

- a) azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día como terapia de mantenimiento de largo plazo o bien,
- b) prednisona en dosis de 10 mg/día, en los pacientes intolerantes a azatioprina.

El retiro gradual de azatioprina y de prednisona, como intervenciones terapéuticas de mantenimiento, se debe intentar después de al menos 24 meses de tratamiento con niveles de transaminasas normales y únicamente después de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio en pacientes con antecedente de recaída.

Los pacientes con HAI que han mejorado posterior a 24 meses de tratamiento, son candidatos para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de azatioprina en monoterapia o en combinación con prednisona, dependiendo de la tolerancia a los fármacos.

Se recomienda la administración de ácido micofenólico asociado con prednisolona, como alternativa terapéutica de segunda línea en el tratamiento de pacientes con hepatitis autoinmune intolerantes a azatioprina.

No se recomienda el uso de ácido micofenólico en pacientes con hepatitis autoinmune que no responden a azatioprina, debido a que incrementa el riesgo de falla a tratamiento.

La probabilidad de una respuesta subóptima (falla, respuesta incompleta, toxicidad al tratamiento y recaída) previo al inicio del tratamiento, es mayor en los pacientes jóvenes, con enfermedad de presentación grave, necrosis multilobular o cirrosis y presencia de los anticuerpos anti-SLA.

Los pacientes con respuesta incompleta, son candidatos a recibir terapia de mantenimiento indefinida con azatioprina en monoterapia o prednisona en dosis bajas.

La presencia de toxicidad al tratamiento justifica la suspensión del fármaco responsable o una reducción de la dosis. Es posible mantener la terapia con el fármaco tolerado, ya sea prednisona o azatioprina, en dosis ajustada para prevenir el deterioro o empeoramiento de las características clínicas y de laboratorio.

Entre las opciones para el tratamiento o prevención de la respuesta subóptima se incluyen: budesonida, mofetil micofenolato, tacrolimus y ciclosporina. (ver cuadro 8)

Los predictores de pobre desenlace e inadecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor incluyen raza negra, cirrosis y fibrosis hepática avanzada

En pacientes adultos con HAI, los factores asociados con mal pronóstico, muerte o trasplante, incluyen descompensación hepática, cirrosis en cualquier momento de la enfermedad, falta de normalización de los niveles de alanina aminotransferasa a los 12 meses de iniciar el tratamiento y más de cuatro recaídas en un el lapso de 10 años. ($p < 0.001$)

En pacientes con HAI tipo 1, el inicio de la enfermedad a edad temprana, la presentación aguda, la hiperbilirrubinemia y, la presencia de HLA DRB1 *03 son factores significativos que caracterizan a los pacientes con falla al tratamiento con corticoesteroides.

En caso de falla a tratamiento en adultos se debe iniciar retratamiento con prednisona en dosis de 60

mg diarios o prednisona en dosis de 30 mg en combinación con azatioprina 150 mg diarios, antes de considerar otros tratamientos.

En aquellos pacientes con falla al tratamiento de primera línea y segunda línea, se puede emplear ciclosporina, deflazacort, tacrolimus o ciclofosfamida, aunque su eficacia esta pobremente documentada.

La administración de budesonida en combinación con azatioprina, representa una opción de tratamiento en pacientes naïve con HAI, no cirróticos, con enfermedad no complicada y con riesgo medio para complicaciones con el uso de esteroide.

4. Escala de Clasificación Clínica

Cuadro 1. Características de la Hepatitis Autoinmune

Epidemiología	Distribuida mundialmente
Relación femenino: masculino	4-6:1
Edad de presentación	Cualquier edad (picos en la pubertad y entre la 4-6 ^a décadas)
Presentación clínica	Asintomática. Insidiosa: Astenia, adinamia, dolor en cuadrante inferior derecho, anorexia, náusea, prurito. Falla hepática aguda Falla hepática aguda en crónica Cirrosis (30% al diagnóstico). Hepatitis autoinmune <i>de novo</i> . Hepatitis autoinmune inducida por fármacos (principalmente nitrofurantoína y minociclina en 90% de los casos)
Examen físico	Variable, dependiendo del grado de avance de la enfermedad y el tipo de presentación.
Anticuerpos asociados	ANA, SMA, anti LKM-1, anti LC1, SLA/LP, pANNA

ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANNA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.

Fuentes: Zachou K, Muratori P, Koukoulis K, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoinmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:887-913.

Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 41:126-139.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6):3-31

Cuadro 2. Enfermedades Asociadas a Hepatitis Autoinmune

Enfermedad	Frecuencia
Tiroiditis	10-23%
Diabetes	7-9%
Enfermedad inflamatoria intestinal	2-8%
Artritis reumatoide	2-5%
Psoriasis	3%
Sjögren	1-4%
Enfermedades de tejido conjuntivo	2.5%
Otras: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad celiaca, glomerulonefritis, esclerosis múltiple	1-2% (cada una)

Fuentes: Zachou K, Muratori P, Koukoulis K, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887-913.

Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-139.

Cuadro 3. Autoanticuerpos de utilidad en el diagnóstico de Hepatitis autoinmune (HAI).

Anticuerpo	Antígeno Blanco	Enfermedad Hepática	Valor en la HAI
ANA*	Múltiples blancos incluyendo: - Cromatina - Ribonucleoproteínas - Complejos de ribonucleoproteínas	- HAI - CBP - CSP - DILI - VHC Crónica - VHB Crónica - NASH	Diagnóstico de HAI tipo 1
AML*	Microfilamentos (Filamentos de actina) y filamentos intermedios (Vimentina, desmina)	- HAI - CBP - CSP - DILI - VHC Crónica - VHB Crónica - NASH	Diagnóstico HAI tipo 1
LKM 1*	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	- HAI tipo 2 - VHC crónica	Diagnóstico de HAI tipo 2
LC 1*	Formiminitransferasa ciclo deaminasa (FTCD)	- HAI tipo 2 - VHC crónica	- Diagnóstico de HAI tipo 2 - Implicaciones pronósticas - Enfermedad Severa.
pANCA (Atípico)	Proteínas de la lámina nuclear	- HAI - CSP	- Diagnóstico HAI tipo 1 - Reclasificación de la hepatitis crónica criptogénica como HAI tipo 1
SLA	tRNP(ser)Sec	- HAI - VHC crónica	- Diagnóstico de HAI - Implicaciones pronósticas - Enfermedad severa - Recaída - Dependencia al tratamiento
ASGPR	Receptor asialoglicoproteína	- HAI - CBP - DILI - VHB, VHC, VHD	- Implicaciones pronósticas - Enfermedad grave - Actividad histológica - Recaída
LM	Citocromo P450 1 A2	- Hepatitis inducida por dihidralazina - Hepatitis por APECED	Diagnóstico de hepatitis por APECED.

* Repertorio serológico convencional para el diagnóstico de HAI. Los otros autoanticuerpos pueden ser útiles en pacientes quienes tengan falta de autoanticuerpos convencionales.

HAI: Hepatitis autoinmune, ANA: anticuerpos antinucleares, APECED (poliendocrinopatía autoinmune candidiasis distrofia ectodérmica), ASGPR: anticuerpo hacia el receptor de asialoglicoproteína, LC1: citosol hepático tipo 1, LKM 1: microsoma hepatorenal, LM: anticuerpo microsoma hepático, pANCA; anticuerpo perinuclear anti neutrofílico citoplásmico, CBP: Cirrosis Biliar Primaria, CSP: Colangitis esclerosante primaria, SLA: Antígeno soluble hepático, AML: anticuerpo anti músculo liso, DILI- hepatotoxicidad por fármacos, VHC: virus de Hepatitis C, VHB: virus de Hepatitis B, VHD: virus de Hepatitis D.

Fuente: Manss MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawin EI, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2010; 513-31

Cuadro 4. Tipos de Hepatitis Autoinmune

Característica	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Autoanticuerpos característicos	ANA AML Anticuerpo anti-actina Anticuerpos anti-SLA/LP 25% de los pacientes ANA negativos	Anticuerpos anti-LKM-1 Anticuerpos anti-LC-1 raro anti LKM3
Susceptibilidad genética	HLA DR3, DR4 y DR13	HLA DR3 y DR7
Porcentaje de Presentación	60-90%	<10-15%
Variación geográfica	En todo el mundo	En todo el mundo
Edad de la presentación	Todas las edades	Usualmente en la niñez y adultos jóvenes
Sexo (F:M)	3:1	10:1
Fenotipo Clínico	Variable	Generalmente Severo
Características histopatológicas a la presentación	Amplio: desde enfermedad leve a la cirrosis	Generalmente avanzada, inflamación/cirrosis. ↑
Falla al tratamiento	Raro	Común
Recaída después de suspender tratamiento	Variable	Común
Necesidad de terapia de mantenimiento a largo plazo	Variable	Aproximadamente 100%

ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANNA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.

Fuentes: Gleeson D, Heneghan M. British society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011. doi:10.1136/gut.2010.235259

Zachou K, Muratori P, Koukoulis K, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:887-913.

Cuadro 5. Sistema Diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

Parámetro	Característica	Puntaje
Sexo	Femenino	+2
Radio FA/AST (o ALT)	>3	-2
	1.5-3	0
	<1.5	+2
IgG o inmunoglobulinas (veces por encima de lo normal)	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
Títulos de ANA, SMA o anti-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores de infección viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Historia de medicamentos hepatotóxicos	Sí	-4
	No	+2
Promedio de alcohol consumido	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Características histológicas	Hepatitis de interface	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las previas	-5
	Cambios biliares	-3
	Cambios atípicos	-3
Enfermedad autoinmune	Tiroiditis, Ell, otra	+2
HLA	DR3 o DR4	+1
Seropositividad para otros anticuerpos	Anti-SLA/LP, actin, ASGPR, pANNA	+2
Respuesta a tratamiento	Remisión	+2
	Recaída	+3

Puntaje pre-tratamiento >15: definitiva para hepatitis autoinmune; puntaje de 10-15: probable hepatitis autoinmune; Post-tratamiento >17: definitiva para hepatitis autoinmune; 12-17: probable Hepatitis autoinmune.

FA: fosfatasa alcalina, AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; IgG, inmunoglobulina G; ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANNA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.; HLA, antígeno leucocitario humano.

Fuente:

Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-139.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6):3-31

Cuadro 6. Criterios simplificados para diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)

Variable	Valores	Puntos
ANA o SMA	≥1:40	1
ANA o SMA	≥1:80	2a
o anti-LKM-1	≥1:40	
o SLA	Positivo	
IgG	Mayor al límite superior normal	1
	Mayor a 1.1 veces el límite superior normal	2
Histología hepática	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2b
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

Puntaje de 6 probable HAI; puntaje ≥7: HAI definitivo.

ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANCA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilo.

- a) El puntaje alcanzado con los autoanticuerpos no puede ser mayor a 2 puntos.
- b) Para ser histología típica debe encontrarse hepatitis de interfase, rosetas o emperipolesis. La histología compatible se considera con hepatitis crónica e infiltrado linfocitario.

Fuentes:

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergni D, Vierling JM et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6):3-3

Zachou K, Muratori P, Koukoulis K, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887-913.

Cuadro 7. Indicaciones del Tratamiento Inmunosupresor

Absolutas	Relativas	Contraindicación
AST \geq 10 veces su VAN	Síntomas (Fatiga, artralgias e ictericia)	Asintomáticos con niveles séricos de AST y γ globulina normales o ligeramente elevados.
AST \geq 5 veces su VAN asociado a γ globulina \geq 2 veces su VAN	AST y/o γ globulina menor que en los criterios absolutos.	Cirrosis inactiva o inflamación portal leve
Necrosis en puente en la biopsia hepática	Hepatitis de Interfase	Citopenia severa (recuento de leucocitos $<$ $2.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<$ $50 \times 10^9/L$) o deficiencia completa de la actividad de la TPMT que impidan el tratamiento con Azatioprina
Síntomas Incapacitantes	Osteopenia, inestabilidad emocional, Hipertensión Diabetes Mellitus o citopenias (leucocitos \leq $2.5 \times 10^9/L$ o plaquetas \leq $50 \times 10^9/L$)	Comprensión vertebral , psicosis, riesgo de diabetes, hipertensión descontrolada o intolerancia conocida a la prednisona y/o azatioprina

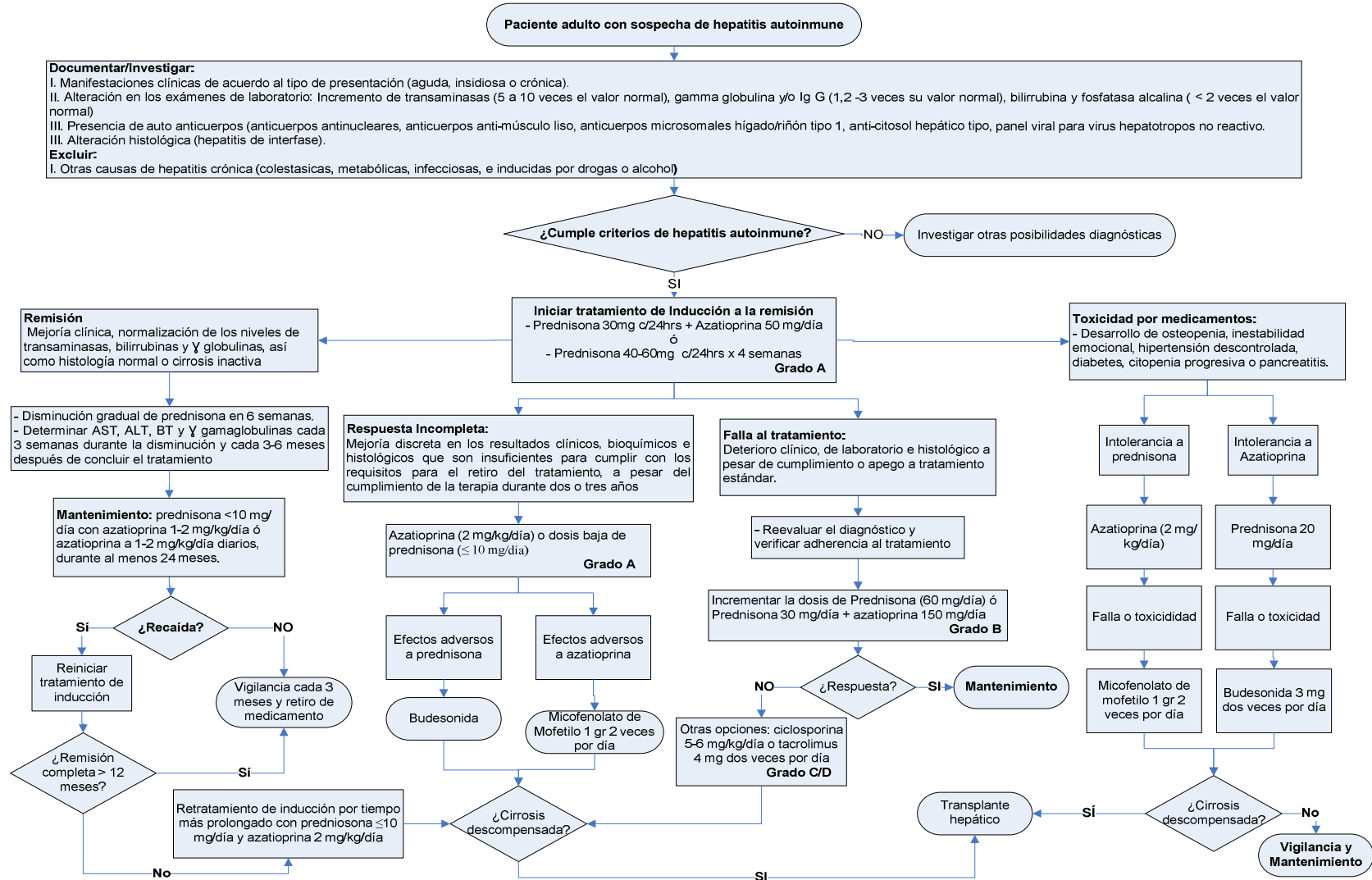
AST – aspartatoaminotransferasa, VAN- Valor Alto Normal, TPMT-tiopurina metiltransferasa

Fuente: Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergni D, Vierling JM et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51(6):3-31

Cuadro 8. Tratamiento inmunosupresor para Hepatitis autoinmune (HAI)*

Población	Régimen inicial	Mantenimiento	Efectos adversos
Adultos	<p>Prednisona o prednisolona 60 mg/día O Prednisona o prednisolona 30–60 mg/día combinada con</p> <p>Azatioprina 1–2 mg/kg/día REMISIÓN APROX 80%</p>	<p>Se recomienda indicar prednisona en dosis inicial de 30 mg/día (reduciendo a 10 mg/día a las 4 semanas) asociado con azatioprina en dosis de 50 mg/día ó 1-2 mg/kg/día.</p> <p>Cuando existe tolerancia al tratamiento estándar, se recomienda continuar prednisolona en dosis de 5 – 10 mg/día más azatioprina en dosis de 1 mg/kg/día, por al menos dos años y, al menos 12 meses después de la normalización de las transaminasas</p>	<p>Esteroides: Cushing iatrógeno, alopecia, inestabilidad emocional, intolerancia a la glucosa, cataratas, osteopenia, compresión vertebral, diabetes, psicosis, hipertensión arterial, pancreatitis, infecciones oportunistas.</p> <p>Azatioprina: leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, rash fiebre, artralgias, neoplasias, falla medular, atrofia de vellosidades, malabsorción. Probable teratogenicidad.</p>
Otros	<p>Micofenolato de mofetilo: 1.5-2 g/día junto con dosis personalizada de prednisona (0.5-1mg/kg/día) Sugerido en caso de intolerancia a azatioprina</p>		Contraindicado en embarazo
	<p>Ciclosporina: faltan ensayos clínicos, se ha usado en pacientes pediátricos</p>		Hipertensión arterial, insuficiencia renal, dislipidemia, hirsutismo, infecciones, malignidad
	<p>Tacrolimus: Como terapia de salvamento. Administrar 1-6 mg/día.</p>		Diabetes, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, diarrea, prurito, alopecia.
	<p>Budesonida: Dosis de 6 mg/día combinada con azatioprina 1-2 mg/kg/día, en pacientes no cirróticos.</p>		Los mismos que la prednisona pero en menor grado. No administrar en pacientes con cirrosis.

5. Diagramas de Flujo



Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
2013

ISBN: **En Trámite**