
Criterios diagnósticos y tratamiento de hepatitis autoinmune

Diagnostic criteria and treatment of autoimmune hepatitis

Teofilo Cabrera León *
Nixon Rivas Delgado **

RESUMEN

Se desconoce la incidencia real de la hepatitis auto inmune y su etiología exacta; es menos frecuente que la de origen viral; las niñas se afectan 3 veces más que los niños. La enfermedad es muy activa; La mayoría de los casos se presentan con una sintomatología similar a la de una hepatitis viral aguda; el resto de los pacientes tiene un comienzo insidioso con astenia, anorexia o pérdida de peso, pudiendo existir también fiebre y dolor abdominal³. Para la aparición de una hepatitis autoinmune debe coexistir una predisposición genética multifactorial y un factor desencadenante, que podría ser una infección viral o la acción de un tóxico actuando como hapteno, producirá un complejo antigénico previamente inexistente que estimularía al sistema inmune. Esto supone una respuesta inmunológica tanto de índole humoral como celular, en cuyo origen podría haber un defecto, bien en los linfocitos T inductores de la supresión (CD4), o bien de los linfocitos T supresores propiamente dichos (CD8). El objetivo del tratamiento consiste en suprimir o eliminar la inflamación hepática con el menor número de efectos secundarios.

Palabras clave: Autoinmunidad. Hipergammaglobulinemia policlonal. Hepatitis autoinmune

SUMMARY

The real incidence and etiology of autoimmune hepatitis is unknown. It is less frequent than viral hepatitis and three times more common in girls than boys. Most of the cases have the same symptoms as an acute viral hepatitis but there are some cases where the patient has symptoms such as asthenia, anorexia or weight loss, fever and abdominal pain. A patient who has autoimmune hepatitis can have a genetic predisposition that coexists with an environmental factor such as a viral infection that will stimulate the immune system. Immunologic response can be humoral or cellular and the origins of the defect can be at the level of helper T cells or suppressor T cells. The goal of the treatment consists to relieve symptoms.

Keywords: Autoimmunity. Polyclonal hypergammaglobulinemia. Autoimmune hepatitis

Introducción

La hepatitis autoinmune es un síndrome crónico a "piori" que se caracteriza por presentarse predominantemente en mujeres, y con frecuencia se asocia a hipergammaglobulinemia policlonal; diversos autoanticuerpos circulantes y predisposición inmunogenética²⁰. Generalmente la respuesta a terapia inmunosupresora es favorable y característica la ausencia de infección viral. La bibliografía describe una incidencia del 10-40% de todas las hepatitis crónicas activas negativas a

anticuerpos específicos de la hepatitis-B²¹. El "International Autoimmune Hepatitis Group", fundado en 1992, establece los criterios globalmente aplicables para el diagnóstico de la AIH (Johnson y McFarlane, 1993):

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se basa en características histológicas: **Infiltración celular de los espacios portales y paulatina necrosis del parénquima hepático**^{13,12}.

* Médico posgradista R₁ de cirugía, hospital "Luis Vernaza", Guayaquil – Ecuador.

** Médico posgradista R₃ de pediatría, hospital "León Becerra", Guayaquil – Ecuador.

Definición

Trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular mantenida generalmente con fibrosis, que tiende a evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática^{1,2,4,5}.

Etiopatogenia

Aún no se entiende bien cuáles mecanismos desencadenan el proceso; se considera al mecanismo patológico principal, la pérdida de la tolerancia del sistema inmunológico contra tejidos propios, siendo factor crítico la desregulación de linfocitos T CD4¹⁸, induciendo una respuesta celular y la producción de anticuerpos contra determinados auto-antígenos; se encuentran agentes exógenos: medicamentos (diclofenaco, minociclina) virus, bacterias, etc^{15,10,22}.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de la HAI se ha propuesto un sistema de puntuaciones que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como el resultado del tratamiento con corticoides^{14,22}.
Tabla 1^{24,11}.

Tabla 1

Categoría	Factor	Score
Sexo	Femenino	+2
Relación FAL/GOT (o GPT)	>3	-2
	<1,5	+2
Gammaglobulina o IgG (veces sobre el límite superior normal)	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	0
Títulos de ANA, SMA, o anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales de infección activa	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas hepatotóxicas	Si	-4
	No	+1
Alcohol	<25 g/d	+2
	>60 g/d	-2
Enfermedad autoinmune concurrente	Cualquier enfermedad no-hepática de origen inmune	+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, Panca	+2
Características histológicas	Interfase de hepatitis	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las de arriba	-5
	Cambios biliares	-3
	Características atípicas	-3
HLA	DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	Remisión completa	+2
	Remisión con recaída	+3
Score pretratamiento		
Diagnóstico definitivo		>15
Diagnóstico probable		10-15
Score posttratamiento		
Diagnóstico definitivo		>17
Diagnóstico probable		12-17

Sistema de puntajes revisado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. **Fuente:** Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology 1993; 18:998-1005¹⁰.

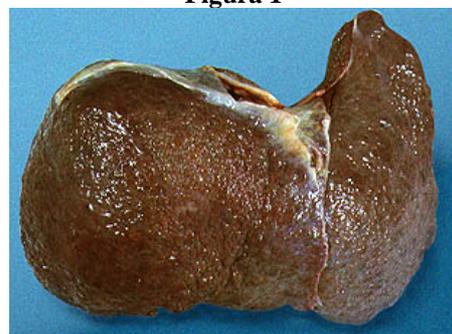
Criterio clínico

Es mas común en mujeres en un 70 a 90%, y aunque poco frecuente en niños; se afecta aproximadamente el 10%, pero con aumento de la gravedad del proceso y por tanto mal pronóstico. En la mayoría de los pacientes al comienzo el cuadro es insidioso, presentándose malestar general, hiporexia y fatiga; los hallazgos más frecuentes al examen físico inicial reportados en una serie de trabajos, son: ictericia 48-86%, hepatomegalia 67-86%, esplenomegalia 49-54%, arañas vasculares 45%, acne 21%⁷.

Criterios de laboratorio (bioquímicos, serológicos e histopatológicos). El grupo internacional de estudio para la hepatitis autoinmune reunido en 1992, recomendó una serie de criterios para el diagnóstico siendo los mismos revisados y actualizados en 1999¹⁹, considerando como diagnóstico definitivo cuando un paciente presente las siguientes características¹²:

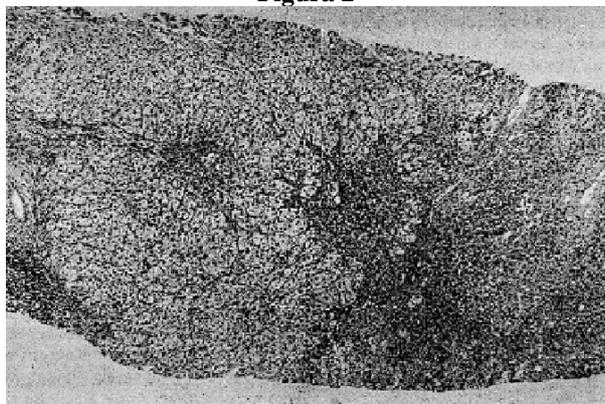
- Bioquímicas:* elevación de las transaminasas, especialmente si la fosfatasa alcalina no está elevada; concentraciones séricas de alfa 1 antitripsina cobre y Ceruloplasmina⁶.
- Inmunoglobulinas:* inmunoglobulina G mayores de 1,5 veces al limite superior de lo normal
- Aautoanticuerpos:* seropositividad para antinucleares para músculo liso
- Marcadores virales:* seronegatividad para infección por virus de hepatitis A, B, C
- Consumo promedio de alcohol:* menor a 25 gramos al día, no uso reciente de hepatotóxicos.
- Biopsia hepática:* Hepatitis de interfase (inflamación y necrosis de hepatocitos periportales)^{10,17}. Figura 1, 2 y 3.

Figura 1



Hígado cirrótico mirado desde la cara superior y anterior. En su superficie pueden observarse abundantes nódulos que miden menos de 5mm. de diámetro. **Fuente:** Journal de Hepatology http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/dhc_10948.html.

Figura 2



Panorámica de la biopsia hepática en la que se aprecia los puentes de necrosis y la inflamación portal y lobulillar. (H. y E. 40X). Journal de hepatology.

Fuente: http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/dhc_10948.html.

Figura 3

Indicación de Biopsia Hepática

Exámen Físico	Laboratorio	Indicación
Normal	Normal	Nunca
Normal	Alterado	Casi siempre
Alterado	Alterado	Casi nunca

Journal de hepatology.

Fuente: http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/dhc_10948.html¹⁰

Clasificación de la hepatitis autoinmune, cuadro 4.

Figura 4

Hepatitis crónica autoinmune	
Tipo 1 a	ANA + con o sin AML
Tipo 1 b	AML +
Tipo 1 c	ANA y/o AML + con colestasis y lesión de conductos biliares interlobulillares
Tipo 2	Anti LKM + (antimicrosomas de hígado y riñón)
Tipo 3	Anti antígeno soluble hepático (con o sin otros autoanticuerpos)

Clasificación de hepatitis autoinmune. Dada por el grupo internacional para el estudio hepatitis autoinmune.

Fuente: Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology 1993; 18:998-1005^{10,15}.

Tratamiento

El principal manejo terapéutico se centra en modificar la historia natural de la enfermedad, ya que rara vez un paciente con HAI entra espontáneamente en remisión. Los objetivos del tratamiento son:

1. Aliviar la sintomatología.
2. Mejorar la bioquímica.
3. Disminuir el componente inflamatorio y la fibrosis a nivel del tejido hepático.
4. Prevenir la progresión de hepatitis crónica a cirrosis y, fundamentalmente,
5. Disminuir la mortalidad.

Tratamiento inicial para conseguir la remisión:

Existe consenso respecto a que la elección de comienzo deben ser los glucocorticoides de síntesis de primera generación: prednisona, prednisolona o metilprednisolona¹⁶. La azatioprina no es eficaz como monoterapia para inducir la remisión en la HAI, pero se asocia a los corticosteroides para mantener la remisión de la enfermedad²³; esta combinación terapéutica permite administrar dosis más bajas de corticoides, reduciéndolos efectos secundarios y alcanzando mejores resultados que con el tratamiento único a dosis altas¹⁶.

Pautas terapéuticas: No existe consenso sobre cual debe ser la dosis inicial de glucocorticoides y si la azatioprina debe asociarse al comienzo del tratamiento, o cuando se ha conseguido la remisión.

Las pautas del tratamiento inicial o de remisión dependen de la forma de presentación clínica y bioquímica de la HAI y de la actividad histológica.

Si se utiliza monoterapia con corticosteroides y, sobre todo, si la presentación de la HAI es aguda, la dosis de inducción es de 1mg/Kg./día durante 1-2 semanas; si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido, se comienza a bajar gradualmente la dosis (10mg por semana) hasta 10-15mg/día. La remisión puede mantenerse con una dosis de 5-10mg/día.

Si el diagnóstico de la HAI se hace en pacientes con una hepatopatía crónica leve o en estadio de

cirrosis, se requiere menos dosis de corticoides para conseguir la remisión, bastando 20-30mg/día. Una vez conseguida la remisión, se disminuirá la dosis gradualmente hasta 5mg/día¹².

HAI y embarazo: Aunque la fertilidad de las mujeres con HAI parece estar reducida, no es infrecuente que estas enfermas queden embarazadas. En esta circunstancia puede agravarse la hepatopatía, comportando un peligro para el feto, pero el riesgo disminuye si se alcanza un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor; a pesar de que no se ha demostrado que sea teratogénico en humanos, se aconseja rebajar los corticoides y la azatioprina a las dosis mínimas eficaces. Es preciso evitar la lactancia materna porque ambos fármacos se excretan en la leche⁸.

Evolución y pronóstico

Es extremadamente variable. La evolución es fluctuante y está marcada por episodios de deterioro en los que la ictericia y el malestar aumentan. El efecto último de esta hepatitis crónica activa que se mantiene de forma continua es inevitablemente la producción de cirrosis con muy pocas excepciones²⁵.

La supervivencia a los 10 años es del 63%. Después de una remisión inicial tras 2 años de tratamiento con corticosteroides, una tercera parte de los enfermos llega a conseguir una remisión de 5 años de duración, mientras que otros dos tercios recidivan y han de ser sometidos nuevamente a tratamiento. La utilización de más corticosteroides tiene más efectos colaterales. El tratamiento con corticosteroides prolonga la vida, si bien la mayor parte de los enfermos llegan por último al estadio final de la cirrosis.

Los pacientes con hepatitis lobular y con fibrosis en puentes presentan cirrosis en 82% y mortalidad en 50% a los 5 años. Los casos con cirrosis establecida tienen una mortalidad mayor de 60% a los cinco años, a no ser que sean llevados a trasplante hepático⁹.

Los enfermos que son HLA-B8 positivos tienden a ser más jóvenes y a tener una enfermedad más severa o grave en el momento de su presentación. Asimismo recidivan con mayor frecuencia²¹.

Un hallazgo inicial poco frecuente es la presencia de varices esofágicas. De Todos modos las causas normales de muerte son la hemorragia por varices esofágicas y la insuficiencia hepatocelular^{18,25}.

Referencias bibliográficas

1. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20ava edición. Ed Mc Graw Hill Interamericana. México. Año 1997.
2. Farreras. Medicina Interna. 14ava edición. Editorial Harcourt. Madrid, España, Pág. 395-398. Año 2000.
3. Hospital Luis Vernaza. Protocolo de Hepatopatías. Recomendaciones para el manejo de pacientes del Hospital Luis Vernaza. Guayaquil. 1era Edición. Pág. 22-24. Año 2002.
4. Braunwald Eugene, Fauci Anthony, y asociados. Principios de Medicina Interna de Harrison. 15ava Edición. Editorial Mc Graw Interamericana. México. Pág. 2045-2047. Año 2002.
5. Laureen Tierner .Diagnostico y Tratamiento clínico, 39ava Edición. Ed Manual Moderno. México. Pág. 621-623. Año 2004.
6. Méndez Sánchez L. Pruebas de laboratorio e imágenes en gastroenterología y hepatología. Ed. Manual Moderno. México. Pág. 106 - 107. Año 2001.
7. Shubhada Ahya. El Manual Washington de Terapéutica Médica. 30ava edición. Ed. waverly Hispánica. Argentina. Pág. 380. Año 2001.
8. Infante Velásquez Mirtha' Arús Soler Enrique. Hepatitis autoinmune. http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol39_1_00/med08100.htm. 15 de julio de 2004.
9. Idrovo C. Víctor. Hepatitis autoinmune. Rev. Colomb Gastroenterol Clínica Marly. Santa Fe de Bogotá. Vol.15 Pág. 179-182. Año 2000.

10. Journal de Hepatology. Hepatitis crónica http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/dhc_10948.html. 23 de julio del 2004.
11. Dr. Forman Guillermo. Criterios Diagnósticos de Hepatitis Autoinmune. <http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL65.htm>. 11 de agosto de 2005.
12. Berenguer Lapuerta Joaquín. Gastroenterología y Hepatología. Tercera Edición. Ed. Harcourt. España. Pág. 630-637. Año 2002.
13. Infante Velásquez Mirtha, Hepatitis Autoinmune. www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol39100/med08100.htm - 32k.30 de mayo de 2004.
14. Dr. Jáuregui Villafuerte, Alex Michael Hepatitis autoinmune presentación y características clínicas http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Jauregui_V_A/contenido.htm 29 de mayo de 2004.
15. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. Hepatology 1993. Volumen 18 Pág. 998-1005. Año 1993.
16. Scott Friedman, Kenneth R. Mcquaid. Diagnóstico y Tratamiento en gastroenterología. 2da Edición. Ed. El Manual Moderno. México. Pág. 611-624. Año 2003.
17. Douglas Heuman, Scott Mills. Gastroenterología. 1era Edición. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. México. Pág. 208-209. Año 1997.
18. Sheila Sherlock, Janes Dooley. Enfermedades de Hígado y Vías biliares. 9ena Edición. Editorial Marban Libros. España. Pág. 298-306 Año 1996.
19. Berthran Muñoz, Salazar Rosa y asociados. Hepatitis Autoinmune desencadenada por una hepatitis aguda por virus de hepatitis A. Gastroenterología y hepatología. España. Vol. 25 numero 8. Pág. 501-504. Año 2002.
20. Del Pozo D. A. Cano. H.A.I. con positividad mantenida al Ig M V.H.A. ¿Son los marcadores serológicos fiables para descartar el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune. Gastroenterología y Hepatología .España Volumen 24 Numero 8 Pág. 387-391. Año 2001.
21. Prino J, Merino C Fernández J .Incidencia y prevalencia de Hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital Zaragoza. Gastroenterología y Hepatología. España. Volumen 27 Numero 4. Pág. 239-243 Año 2004.
22. O Núñez, Álvarez E. y asociados. Hepatitis autoinmune en pacientes con diagnostico de esclerosis múltiple. Gastroenterología y hepatología. España. Volumen 27 Numero 9. Pág. 521-524 .Año 2004.
23. Ortega Centeno N. Escobar J. Callejas Rubio J. Metrotexate en Tratamiento de Hepatitis autoinmune. Gastroenterología y Hepatología. España. Volumen 27 Numero 5 Año 2004.
24. Czaja Albert. Guías Diagnósticas y terapéuticas para la Hepatitis autoinmune. Journal de hepatology volumen 80 numero 5 Pág. 973-94 año 1996.
25. Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. La naturaleza y las implicaciones pronósticas de la hepatitis autoinmune con una presentación aguda. Journal Hepatology Volumen 21Pag 866-871. Año 1994.

Dr. Teofilo Cabrera León

Teléfonos: 593-04-2856175; 094714860

Correo electrónico: caletin9@yahoo.com.ar

Dr. Nixón Rivas Delgado

Teléfonos: 593-04-2434742; 096339354

Fecha de presentación: 29 de julio de 2004

Fecha de publicación: 25 de diciembre de 2006

Traducido por: Dra. Janet J. Moreno E.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL