

*Evolución de pacientes con hepatitis autoinmune después de  
tratamiento*

*Evolution of patients with autoimmune hepatitis after treatment*

Harlim Rodríguez Rodríguez<sup>I</sup>, Marcia Samada Suárez<sup>II</sup>, Julio César Hernández Perera<sup>III</sup>, Teresita Pérez González<sup>IV</sup>, Zucel Danay Cruz Hernández<sup>V</sup>, Lissette Chao González<sup>VI</sup>.

I Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I y II Grado en Gastroenterología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de I y II Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Iván Portuondo. San Antonio de los Baños. Artemisa, Cuba.

V Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Especialista de I y II Grado en Gastroenterología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción.** La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica del hígado que evoluciona a la cirrosis hepática. El tratamiento inmunosupresor oportuno permite detener o retrasar la evolución de la enfermedad a estadios más avanzados. **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y

prospectivo en veinticuatro pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune que acudieron a la consulta de hepatología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, en el período comprendido entre noviembre de 2010 y junio de 2013, que recibieron tratamiento por un tiempo promedio de 7,4 años (máximo catorce años y mínimo dos años), con el objetivo de determinar las características clínicas y demográficas, así como la relación entre la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad. **Resultados.** Todos los pacientes estudiados fueron del sexo femenino, la edad promedio fue de  $36,15 \pm 16,21$  años, el estadio clínico predominante al diagnóstico de la enfermedad fue la cirrosis hepática compensada. En el momento de la evaluación cinco pacientes se encontraban en estadio de hepatitis crónica y cuatro habían tenido una respuesta completa al tratamiento. En estadio de cirrosis hepática compensada se encontraban trece pacientes, de los cuales diez respondieron al tratamiento. De los seis pacientes que estaban descompensados ninguno tuvo respuesta completa al tratamiento. En cuanto a la evolución de la enfermedad, de los catorce pacientes que presentaron respuesta completa al tratamiento, diez se mantuvieron en igual estadio, cuatro mejoraron y ninguno progresó a un estadio más avanzado. **Conclusiones.** La respuesta al tratamiento en los pacientes con hepatitis autoinmune se relacionó con la no progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, respuesta al tratamiento.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease that evolves towards liver cirrhosis. A timely immunosuppressive therapy permits to stop or delay the development of the disease to more advanced stages. **Methods.** It was a descriptive, retrospective and prospective study of 24 patients with a diagnosis of autoimmune hepatitis. They were seen in outpatients at the Center of Medical-Surgical Research between November 2010 and June 2013. They received treatment for an average period of seven years, with the aim of determining clinical and demographic characteristics, as well as the relationship between the response to the treatment and the development of the disease. **Results.** All the studied patients were females and the average age

was 36 years. At diagnosis, the predominant clinical stage was compensated liver cirrhosis. When evaluated, five patients were at the chronic hepatitis stage, four of them had had a complete response to treatment. Thirteen patients were in the compensated liver cirrhosis stage, out of whom ten responded to treatment. Out of the six patients that were not compensated, none responded to treatment completely. Regarding the development of the disease, out of the 14 patients that had a complete response to the treatment, ten remained in the same stage, four improved and none progressed to a more advanced stage of the illness. **Conclusions.** The response to treatment in patients with autoimmune hepatitis is strongly related to the non-progression of the disease.

**Key words:** autoimmune hepatitis, answer to treatment.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, cuya naturaleza progresiva es consecuencia de la actividad necroinflamatoria hepatocelular y de la fibrosis secundaria a la necrosis. La patogenia está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos de la membrana hepatocitaria<sup>(1)</sup>.

Aparece en todos los grupos étnicos, puede afectar a ambos sexos pero las mujeres la padecen con mayor frecuencia en una relación de 3,6:1<sup>(2)</sup>.

La presentación clínica oscila desde formas asintomáticas hasta formas de hepatitis aguda, hepatitis crónica, como una cirrosis hepática (CH) compensada o con complicaciones de esta. El análisis de su historia natural demuestra que es potencialmente grave y de mal pronóstico, ya que evoluciona a la CH y sus complicaciones<sup>(1,3,4)</sup>.

Entre el 20%-30% de los pacientes con HAI puede debutar con fallo hepático agudo, es frecuente que no presenten todos los datos típicos de HAI, ya que la histología puede ser atípica por la intensa necrosis hepatocitaria y puede haber ausencia de autoanticuerpos o de hipergammaglobulinemia; por lo que es fundamental incluirla en el diagnóstico diferencial, especialmente tras haber descartado otras posibles causas de hepatitis (viral, tóxica). La mortalidad de esta entidad sin tratamiento es elevada; sin embargo la administración del tratamiento ha demostrado ser eficaz en el 36%-100% de los casos<sup>(3)</sup>.

Con el tratamiento se logra la normalización de los parámetros bioquímicos (niveles de aminotransferasas y de gamma-globulinas) e histológicos (ausencia de actividad inflamatoria), para de esta forma modificar la historia natural de la enfermedad y evitar que progrese a estadios más avanzados. Por tanto, el tratamiento específico con corticoides permite aumentar la supervivencia<sup>(4,5)</sup>. El propósito de este trabajo es determinar las características clínicas y demográficas, así como la relación entre la respuesta al tratamiento y la evolución de la hepatitis autoinmune.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo en todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune que acudieron a la consulta de Hepatología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas en el periodo comprendido, entre noviembre de 2010 y junio de 2013.

La población estuvo constituida por veintisiete enfermos. Se incluyeron veinticuatro pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune, confirmado según los criterios simplificados de Hennes realizados en el 2008<sup>(6)</sup>, que recibieron tratamiento específico para la enfermedad; de ellos veintidós pacientes recibían tratamiento de mantenimiento con prednisona más azatioprina y dos con azatioprina sola, por un tiempo promedio de 7,4 años (máximo catorce años y mínimo dos años). A estos pacientes se les investigaron los antecedentes de la enfermedad y se les indicaron exámenes complementarios para definir el estadio actual de la enfermedad hepática.

Para la recopilación de la información, previo consentimiento informado del paciente, se confeccionó una base de datos con las variables establecidas y se procesaron en el programa SPSS versión 19.0.

Las variables utilizadas fueron:

Sexo: según género.

Edad: se consideró la edad en años cumplidos al momento de la evaluación, según la fecha de nacimiento.

Estadio de enfermedad hepática al momento del diagnóstico y a la evaluación: se definió de acuerdo a las características clínicas, histológicas, humorales e imagenológicas.

Respuesta al tratamiento:

Respuesta completa: desaparición de los síntomas, normalización de las enzimas hepáticas e inmunoglobulinas y un tejido hepático normal o ausencia de actividad histológica necroinflamatoria después del tratamiento<sup>(4)</sup>. No es imprescindible realizar biopsia a los pacientes que tienen mejoría clínica y analítica<sup>(7)</sup>, por lo que en el presente estudio solo se tuvieron en cuenta los criterios clínicos y humorales para definir la respuesta completa al tratamiento.

Respuesta parcial: se definió en aquellos pacientes que a pesar de llevar el tratamiento indicado por dos o tres años presentaron mejoría clínico analítica, pero sin normalización total de la analítica<sup>(4)</sup>.

No respuesta al tratamiento: se estableció en aquellos pacientes que no mejoraron o que presentaron un empeoramiento clínico y analítico a pesar del tratamiento adecuado<sup>(4)</sup>.

Evolución de la enfermedad: se definió como igual estadio, mejor y peor estadio, en relación al comportamiento de las características clínicas, humorales e imaginológicas de la enfermedad con respecto a la evaluación inicial.

Se utilizaron medidas descriptivas de resumen: media, desviación estándar para variables cuantitativas y porcentaje para las variables categóricas. Para establecer la relación entre el estadio actual de la enfermedad hepática y la respuesta al tratamiento se utilizó la prueba de Kruskal Wallis con nivel de significación de 0.05.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron veinticuatro pacientes con diagnóstico de HAI, todas del sexo femenino; la edad promedio fue de 36,15±16,21 años (edad mínima de 18 años y máxima de 74 años).

De los pacientes estudiados, 15 (62,5 %) tenían una CH compensada al momento del diagnóstico de la enfermedad, 3 (12,5 %) debutaron por complicaciones mayores de la CH, 4 (16,6%) se encontraban en fase de hepatitis crónica y 2 (8,3 %) presentaron fallo hepático agudo. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estadio de enfermedad al momento del diagnóstico.

<b>Estadio al debut</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Fallo hepático agudo	2	8,3
Hepatitis crónica	4	16,6
Cirrosis hepática compensada	15	62,5
Cirrosis hepática descompensada	3	12,6
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Historias Clínicas.

Como se muestra en la tabla 2, durante la evaluación se encontraban en estadio de hepatitis crónica cinco pacientes, de ellos cuatro tuvieron una respuesta completa al tratamiento, el otro tuvo respuesta parcial. En el grupo de los que tenían CH compensada, de trece enfermos evaluados, diez (71,4%) tuvieron respuesta completa y tres (33,3%) respondieron parcialmente al tratamiento. La mayoría de los que estaban en fase de CH descompensada presentaron respuesta parcial al tratamiento y uno de ellos no tuvo respuesta al tratamiento. Se observó una diferencia significativa entre los pacientes con respuesta completa al tratamiento que presentaban hepatitis crónica y CH compensada, en relación con la poca respuesta en los que se encontraban descompensados ( $p= 0.003$ ).

**Tabla 2.** Relación entre el estadio actual de la enfermedad de los pacientes con hepatitis autoinmune y la respuesta al tratamiento.

<b>Estadio actual</b>	<b>Respuesta completa</b>		<b>Respuesta parcial</b>		<b>No respuesta</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hepatitis crónica	4	28,6	1	11,1	0	0	5	20,8
Cirrosis compensada	10	71,4	3	33,3	0	0	13	54,2
Cirrosis descompensada	0	0	5	55,6	1	100	6	25
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

$p= 0.003$

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 3, se expone la relación entre la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad. De los catorce pacientes que tuvieron una respuesta completa al tratamiento, diez se mantuvieron en igual estadio, cuatro mejoraron y en ninguno progresó la enfermedad a estadios más avanzados. En el grupo de los que presentaron respuesta parcial al tratamiento, cuatro permanecieron en igual estadio y cinco evolucionaron a peor estadio, una paciente no respondió al tratamiento, la cual se mantuvo con CH descompensada.

**Tabla 3** Relación entre la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad.

Respuesta al tratamiento	Igual estadio		Mejor estadio		Peor estadio		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Completa	10	71,4	4	28,6	0	0	14	100
Parcial	4	44,5	0	0	5	55,5	9	100
No respuesta	1	100	0	0	0	0	1	100

Fuente: Historias clínicas.

## DISCUSIÓN

Los resultados alcanzados en el presente estudio en relación al sexo y a la edad se corresponden con lo reportado a nivel mundial<sup>(1,4)</sup>.

Según las Guías Prácticas Británicas para el manejo de la HAI, esta enfermedad es de tres a cuatro veces más frecuente en las mujeres jóvenes, aunque se puede diagnosticar en mayores de sesenta años<sup>(8)</sup>.

En una publicación llevada a cabo en el 2009 por investigadores de Arabia Saudita, la edad media de los pacientes con HAI fue de 32,3 años y el 75,7% fueron del sexo femenino<sup>(9)</sup>.

En cuanto al estadio, en este estudio la mayoría de los pacientes con HAI eran cirróticos, sobre todo en fase compensada. Esto pudiera estar relacionado con varios factores: primero, la HAI en los estadios iniciales puede ser asintomática y pasar desapercibida, segundo, en los casos sintomáticos se pueden confundir con otras hepatopatías como hepatitis agudas virales y tóxicas y por

ello, con frecuencia se demora el diagnóstico y de esta forma progresa la enfermedad. Estos resultados no se relacionan con la tendencia descrita a nivel mundial.

En un estudio de HAI realizado en España en el 2012, solo el 30% tenía CH al momento del diagnóstico. El resto se encontraba en fase de hepatitis crónica y una pequeña minoría debutó como un fallo hepático agudo<sup>(3)</sup>.

Es importante señalar que las dos pacientes del presente estudio que debutaron con un fallo hepático agudo por HAI, se les realizó el diagnóstico a tiempo y tuvieron buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, lo que permitió no tener que realizar trasplante hepático de urgencia. Al momento de la evaluación se encontraban en fase de hepatitis crónica, con remisión de la enfermedad.

Desde hace algunas décadas se demostró que el tratamiento con esteroides lograba mejorar los parámetros clínicos, bioquímicos e histológicos en la HAI y mejoraba la supervivencia.

Los resultados del tratamiento son óptimos cuando la enfermedad se diagnostica de forma precoz, de ahí que la respuesta al tratamiento esteroideo es el principal factor pronóstico; el descontrol de la inflamación hepática puede llevar a la cirrosis<sup>(3,5,6)</sup>.

Esto ha quedado bien ilustrado en el presente estudio, pues de los pacientes con hepatitis crónica la mayoría había tenido una respuesta completa al tratamiento, al igual que los que se encontraban en estadio de CH compensada. La buena respuesta al tratamiento fue lo que permitió que la enfermedad no progresara a estadios más avanzados; mientras que los que tenían una CH descompensada, el resultado no fue completo. La mayoría de ellos presentaron respuesta parcial o no respuesta.

Por el contrario, en la HAI no tratada se ha descrito una mortalidad del 80% a los cinco años. Se ha demostrado que la terapia inmunosupresora mejora la supervivencia a los cinco años entre el 85%-90%. Utilizando prednisona con o sin azatioprina en diversos grupos estudiados, existe una franca mejoría clínica y analítica<sup>(10,11)</sup>.

Se ha señalado que en la HAI, el control de la inflamación hepática y necrosis hepatocelular puede inhibir el estímulo fibrogénico, favoreciendo la degradación del tejido fibrilar constituido por colágeno tipo I y III en la matriz



extracelular, que puede hacerse más resistente a la degradación con el tiempo<sup>(12)</sup>. Además se produce la apoptosis de las células estrelladas que sintetizan colágeno fibrilar y otras proteínas de la matriz<sup>(12,13)</sup>.

En este sentido actuarían los corticoides, los que entre sus funciones inhiben la acción del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , conocido activador de las células estrelladas, logrando respuestas altamente favorables<sup>(14)</sup>.

En este estudio se demuestra que la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor logra detener la evolución de la enfermedad. Valera JM demuestra en cincuenta y cuatro pacientes que es posible mejorar o impedir el progreso de la fibrosis hepática en pacientes con HAI al usar tratamiento inmunosupresor con prednisona y azatioprina. Observando una probable regresión de la cirrosis en algunos pacientes<sup>(10)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La HAI se presentó en mujeres jóvenes y la mayoría se encontraba en estadio de CH compensada al momento del diagnóstico. La respuesta completa al tratamiento en los pacientes con hepatitis autoinmune se relacionó con la inactividad de la enfermedad hepática y por tanto con la no progresión a estadios más avanzados.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rodrigo R. Hepatitis autoinmune. En: Berenguer J, editor. Gastroenterología y Hepatología. 3<sup>era</sup> Ed. Barcelona: Elsevier Science; 2002. p. 630-7.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Prevention for effects adverse hepatology. *Americ Associat Diseas*. 2010;51(2):193-213.
3. Tejedor M, Martín RM, Martínez J, Albillos A. Avances en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune. *Medicine*. 2012;11(9):541-8.
4. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterol*. 2010;139:58-72.

5. Morillas RM, Planas R. Hepatitis autoinmune. En: Montoro MA, García JC, editores. Problemas comunes en la práctica clínica. 2<sup>da</sup> Ed. Madrid, España: Asociación Española para el Estudio del Hígado; 2012. p. 747-57.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
7. Mohamadneja M, Malekzadeh R, Nasser S, Rakhshani N, Mahoma S. Impact of immunosuppressive treatment on liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50:547-51.
8. Gleeson D, Heneghan M. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;60:1611-29.
9. Fallalak H , Akbar H , Qari Y. Experience of clinical presentation response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi Gastro*. 2010;16(2):95-9.
10. Valera JM, Smok G, Márquez S. Regresión histológica de la fibrosis hepática con tratamiento inmunosupresor en hepatitis autoinmune. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):10-5.
11. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2004;40:646-52.
12. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000;275:2247-50.
13. Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ , Reichen J, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut*. 2001;48:548-57.
14. Mieli-vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:320-9.

Recibido: 12 de enero de 2016

Aceptado: 4 de marzo de 2016

Dra. Harlim Rodríguez Rodríguez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [harlimrr@infomed.sld.cu](mailto:harlimrr@infomed.sld.cu)