

# Evolución de la Hepatitis Autoinmune en Una Cohorte Española

## Artículo Original

Anna Soria<sup>1</sup>, Patricia Pedregal<sup>1</sup>, Jordi Sánchez-delgado<sup>1,2</sup>, Mireia Miquel<sup>1,2,4</sup>, Meritxell Casas<sup>1</sup>, Cristina Solé<sup>1</sup>, Blai Dalmau<sup>1,2</sup>, Montserrat Gil<sup>1,2</sup>, Oliver Valero<sup>3</sup> y Mercedes Vergara<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

<sup>2</sup> CIBERehd. Instituto Carlos III. Madrid

<sup>3</sup> Servei d'Estadística Aplicada. Universitat Autònoma de Barcelona

<sup>4</sup> Facultat de Medicina. Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, España

Fecha de recepción del manuscrito: 26/Julio/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 21/Septiembre/2020

Fecha de publicación: 12/Octubre/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4088676

**Resumen— Introducción:** Existe poca información de la historia natural de la hepatitis autoinmune y su tratamiento en España. **Objetivo:** Evaluar la evolución de los pacientes con HAI y analizar sus factores pronósticos. **Pacientes y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con HAI de nuestro centro entre enero 2000 y diciembre 2018. Resultados: Se analizaron 84 pacientes (77% mujeres; edad 51.9±17, con una prevalencia de 22 casos/ 100,000 habitantes y una incidencia de 1.2 casos anuales /100,000 habitantes. Un 15% tenían cirrosis en el momento del diagnóstico. Con el tratamiento de inducción un 70.2% de los pacientes alcanzaron la remisión con una mediana de 190 días. Un 38% precisó tratamiento de segunda línea, en un 40% de los casos con micofenolato. En un 84% fue por efectos adversos, en un 9% por ineficacia y en un 7% por mejor perfil de seguridad. 24 pacientes (28%) presentaron remisión bioquímica retirándose el tratamiento tras un tiempo medio de tratamiento de 5.8±38 años, con una recidiva del 45.8%. Ningún paciente requirió trasplante y sólo uno falleció por hemorragia varicosa. No se encontraron factores que se asociaran al pronóstico de forma significativa. **Conclusiones:** La prevalencia de hepatitis autoinmune fue de 22/100,000 habitantes, alcanzando la mayoría la remisión con tratamiento, si bien un tercio precisó una segunda línea por efectos secundarios a azatioprina. No se encontraron factores asociados al pronóstico. **Rev Med Clin 2020;4(3):e12102004002**

**Palabras clave—**Hepatitis autoinmune; Factores pronósticos; Historia natural

### Abstract— Evolution of a Spanish Cohort of Patients with Autoimmune Hepatitis

**Introduction:** There is slight evidence about natural history of autoimmune hepatitis in Spain. **Aim:** To assess the evolution in clinical practice of patients with AIH and analyse the prognostic factors related to it. **Patients and methods:** All patients with AIH in our hospital from January 2000 to December 2018 were included. **Results:** 84 patients (77% women; age 51.9±17 were included, with a prevalence of 22 cases /100,000 inhabitants and a incidence of 1.2 annual cases /100,000 inhabitants. At the time of diagnosis 15% of them had cirrhosis. After induction treatment 70.2% of them reached biochemical remission with a mean of 190 days. About 38% patients required second line treatment, being 40% of them with mycophenolate mofetil. The reason of treatment change was 84% due to side effects, 90% because of inefficacy and 7% owing to a better side-effects profile. Treatment was interrupted in 24 patients (28%) because of biochemical remission after a mean time of treatment of 5.8±38 years with a posterior relapse of 45.8%. No patient required hepatic transplantation and only one patient died because of a variceal bleeding. No significant prognostic factors related to AIH evolution were found. **Conclusion:** In our reference area the prevalence of AIH was 22/100,000 inhabitants. Biochemical remission was reached in most of our patients. However one third of them required a change in treatment strategy, mainly due to side effects related to azathioprine. No significant prognostic factors related to AIH were found. **Rev Med Clin 2020;4(3):e12102004002**

**Keywords—**Autoimmune hepatitis; Prognostic factors; Natural history

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, con un curso fluctuante, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia y hepatitis de interfase. Un tercio de los pacientes con HAI presentan cirrosis en el momento del diagnóstico, por lo que es importante diagnosticarla y tratarla de forma precoz.<sup>1</sup> Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia que en Europa oscila entre 16-24 casos por 100.000 habitantes.<sup>2-4</sup> No obstante, su incidencia parece haber aumentado en los últimos años. Tal y como se muestra en un estudio danés más reciente, la incidencia de HAI se dobló a lo largo del período del estudio sin que esto parezca relacionado con una mayor precisión diagnóstica.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la HAI continúa siendo un reto dado que no existe ningún biomarcador ni ningún hallazgo histológico específico de la enfermedad. Además, su forma de presentación es muy heterogénea, siendo a menudo asintomática y, por otro lado, se ha descrito hasta en un 18% de los casos solapamiento con otras entidades autoinmunes hepáticas.<sup>5,6</sup> En 1999 Álvarez et al. propusieron unos criterios diagnósticos con una precisión diagnóstica del 89.8%, basado en una población de 983 pacientes.<sup>7</sup> Sin embargo, estos criterios incluían un gran número de variables, siendo difícil su aplicabilidad en la práctica clínica. Posteriormente Hennes et al elaboraron un índice simplificado en el que se incluían solo algunos de los parámetros anteriormente descritos como los anticuerpos antinucleares, la gammaglobulina, rasgos característicos en la biopsia hepática y la ausencia de hepatitis víricas con una precisión diagnóstica del 91%.<sup>8</sup>

El objetivo del tratamiento de la HAI es lograr la remisión bioquímica, histológica y evitar la progresión de la enfermedad hepática. Se considera remisión bioquímica cuando las transaminasas y las gammaglobulinas son normales.<sup>1</sup> El tratamiento de inducción de la HAI son los corticoides solos o en combinación con azatioprina.<sup>9</sup> Igualmente, en ausencia de cirrosis hepática la inducción de la remisión también se puede alcanzar con budesonida. Estos regímenes de inducción no han cambiado en muchos años. No obstante, hay una

proporción significativa de pacientes (alrededor del 10-20%) con respuesta incompleta durante el tratamiento o con rebrotes durante el mismo, especialmente en los pacientes más jóvenes o con cirrosis en el momento del diagnóstico.<sup>5</sup>

Una vez alcanzada la remisión bioquímica, el tratamiento de mantenimiento de elección es la azatioprina en monoterapia o en combinación con dosis bajas de corticoides. Sin embargo, cuando hay intolerancia, efectos indeseables o respuesta incompleta, los tratamientos de segunda línea son muy debatidos debido a la falta de evidencia. Los fármacos más utilizados en segunda línea son el micofenolato, la ciclosporina, el tacrolimus o en algunos casos el infliximab.<sup>9</sup> En la HAI se ha descrito que la cirrosis es un factor predictivo de falta de respuesta al tratamiento.<sup>10</sup> Sin embargo, no se han descrito factores pronósticos que permitan identificar el subgrupo de pacientes con respuesta incompleta a la azatioprina. A pesar de las guías clínicas y recomendaciones actuales, todavía no hay una homogeneidad en el tratamiento. De hecho, Liberal et al realizó una encuesta entre 60 miembros expertos del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, mostrando una importante heterogeneidad de los tratamientos tanto en la inducción como en la remisión.<sup>9</sup>

Respecto a la situación actual de la HAI en el territorio español, se han publicado recientemente dos estudios. Una validación de los criterios diagnósticos en población pediátrica y un estudio en práctica clínica del comportamiento de esta enfermedad en mujeres gestantes y posparto.<sup>11,12</sup> En este último, se objetiva que un corto período de remisión antes del embarazo se relaciona con una mayor frecuencia de brotes y mayor necesidad de tratamiento combinado con azatioprina y corticoides. No obstante, no hay estudios recientes acerca de la incidencia, la prevalencia o el manejo habitual en práctica clínica real de los pacientes adultos con hepatitis autoinmune.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la prevalencia, incidencia y la historia natural de los pacientes con hepatitis autoinmune en práctica clínica diagnosticados en nuestra área de referencia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### *Diseño del Estudio*

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticada de hepatitis autoinmune y controlado en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell, que incluye un área de referencia de

387,312 habitantes. Los pacientes analizados incluían aquellos diagnosticados de HAI en nuestro hospital o bien en Atención Primaria, posteriormente remitidos a nuestra Unidad de Hepatología.

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se basó en los criterios determinados por el Grupo Internacional de hepatitis autoinmune en 1993 y revisados en 1999.<sup>7,13</sup>

### **Pacientes**

**Criterios de Inclusión.** Se incluyeron todos aquellos pacientes diagnosticados de hepatitis autoinmune probable o definitiva según los criterios clínicos, analíticos e histológicos, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2018. También se incluyeron los pacientes diagnosticados en edad pediátrica. No se excluyeron aquellos pacientes con otras enfermedades hepáticas concomitantes. El seguimiento de los pacientes finalizó en diciembre de 2018. Los pacientes fueron identificados mediante el registro en la historia clínica a través del ICD-9 y las bases de datos de la Unidad de Hepatología.

**Criterios de Exclusión** No se incluyeron los pacientes con HAI que consultaron con una insuficiencia hepática aguda fulminante, pues fueron derivados a centros con disponibilidad de trasplante hepático donde realizaron el seguimiento.

### **Variables del Estudio**

Se diseñó una hoja de recogida de datos obtenidos a través de la historia clínica del paciente en papel e informatizada. Se registraron datos demográficos, clínicos, analíticos e histológicos. En cuanto a las comorbilidades, se consideró consumo de alcohol cuando fue superior a 20g/día en mujeres y superior a 30g/día en hombres. Se anotaron las enfermedades hepáticas y/o autoinmunes asociadas. Analíticamente se registró la biología hepática completa, así como niveles de inmunoglobulinas y autoanticuerpos hepáticos.

En referencia a los datos histológicos, se distinguió entre biopsia típica y biopsia compatible con HAI. Se consideró biopsia típica de HAI la presencia de hepatitis de interfase con infiltrados de células linfoplasmocitarias, necrosis portal, formación de rosetas a nivel hepatocelular y/o la emperipolesis.<sup>1</sup> Se consideró biopsia compatible aquella con algún rasgo compatible con HAI sin poderse excluir otras causas.

Se registró la fecha y el tipo de tratamiento iniciado, así como el alcance de la remisión. Se definió remisión bioquímica como un nivel de transaminasas  $\leq 1.5$

veces el valor de la normalidad ( $AST \leq 57$  y  $ALT \leq 62$  U/L) y como recidiva bioquímica el aumento de transaminasas 1.5 veces el valor de la normalidad ( $AST \geq 57$  y  $ALT \geq 62$  U/L). También se recogió la necesidad de cambio de tratamiento y motivo del mismo, los tratamientos de segunda línea empleados, el alcance de la remisión con el mismo y la posibilidad de retirar el tratamiento

Al final del periodo de seguimiento, se determinó que pacientes estaban en remisión bioquímica (valor de normalidad:  $AST \leq 57$  y  $ALT \leq 62$  U/L), con actividad leve (valor de normalidad:  $AST 57-100$  y  $ALT 62-100$ ), cuales fallecieron, cuales se perdieron en el seguimiento y cuales se trasplantaron. Asimismo, se determinaron las complicaciones de los pacientes con cirrosis, entre ellas la mortalidad y la causa de ésta.

Se calculó la incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en nuestro ámbito por 100,000 habitantes tomando como población de referencia la descrita en la base de datos institucional de nuestro hospital.

Finalmente se realizaron pruebas bivariadas entre la remisión bioquímica y el resto de las variables recogidas para identificar posibles factores pronósticos relacionados con la evolución de la enfermedad.

### **Aspectos Éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro centro (CEIC). Dado que el estudio fue retrospectivo y los hallazgos de la investigación no implicaron ninguna repercusión en la evolución ni en el tratamiento empleado en cada paciente, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado. Los datos referentes a la identidad de los pacientes fueron confidenciales a todos los efectos, cumpliendo con la Ley Orgánica de 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal.

### **Análisis Estadístico**

Para las variables continuas se utilizó la media o mediana y la desviación estándar o rango intercuartílico. Para las variables cualitativas la frecuencia absoluta y relativa. Para el análisis bivariado entre la remisión bioquímica y el resto de las variables se usaron pruebas de homogeneidad de distribuciones discretas (Test Chi-Cuadrado, Exacto de Fisher o Razón de Verosimilitud) para las variables cualitativas y se aplicó un modelo lineal o no paramétrico que fuera adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (t-test o test de Mann-Whitney). El análisis se ha realizado con el software SAS v9.4. El nivel de significación se ha fijado en 0.05.

## RESULTADOS

### Datos Demográficos, Bioquímicos e Histológicos

Ochenta y cinco pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Teniendo en cuenta que el área de referencia de nuestro centro es de 387,312 habitantes, se estimó una prevalencia de 22 casos de HAI por cada 100,000 habitantes y una incidencia anual de 1.2 casos por cada 100,000 habitantes. El tiempo de seguimiento medio fue de 6.6 años (rango intercuartil 2-11). La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $52.5 \pm 163$  años, siendo dos de ellos diagnosticados en edad pediátrica. Un 77 % de los pacientes incluidos fueron mujeres. Un 10.6 % de los pacientes consumían alcohol.

Bioquímica (n= 84)	
	Media $\pm$ DE
AST (U/L)	517.5 $\pm$ 574.5
ALT (U/L)	616.7 $\pm$ 583.8
FA (U/L)	157.9 $\pm$ 97.2
GGT (U/L)	208.5 $\pm$ 235.7
BT (mg/dl)	3.5 $\pm$ 5.9
TP (ratio)	1.1 $\pm$ 0.1
IgG (mg/dl)	1,940.0 $\pm$ 888.0
Autoinmunidad (n= 84)	
	n (%)
ANA	61 (72.5)
anti-SLA	6 (7.1)
anti-LKM	2 (2.3)
anti-SMA	19 (22.6)
anti-LC	0
AMA	9 (10.7)

**TABLA 1:** DATOS ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO DE HAI (HAI: HEPATITIS AUTOINMUNE; AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA; ALT: ALANINA AMINOTRANSFERASA; FA: FOSFATASA ALCALINA; GGT: GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA; BT: BILIRRUBINA TOTAL; TP: TIEMPO DE PROTROMBINA; IGG: IMMUNOGLOBULINA G; ANA: ANTICUERPOS ANTINUCLEASA; SLA: ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENO HEPÁTICO SOLUBLE; LKM: ANTICUERPOS ANTI MICROSOMALES DE HÍGADO Y RIÑÓN; SMA: ANTICUERPOS ANTI MÚSCULO LISO; LC: ANTICUERPOS ANTI CITOSOL HEPÁTICO; AMA: ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES).

En la **tabla 1** se indican los datos bioquímicos de los pacientes en el momento del diagnóstico. A destacar que la mayoría presentaba alteración de la biología hepática, de los cuales un 51.2% (43 pacientes) cumplía criterios de hepatitis aguda, y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (73%). De los pacientes ANA negativos, 4 (4.8%) tuvieron los anti-SLA positivos, 2 (2.4%)

los anti-LKM positivos, 5 (6%) los anti-SMA positivos y uno (1.2%) los AMA positivos. Ningún paciente tuvo anti-LC positivos.

Se practicó biopsia a 82 de los 84 pacientes (97.6%), siendo compatible con HAI en el 84.7% de los casos. 10 pacientes (11.76%) tuvieron una biopsia no orientativa en el momento del diagnóstico, pero junto con los valores analíticos y la historia natural de la enfermedad se pudo establecer a posteriori el diagnóstico. Los 3 pacientes (3.5%) que no se biopsiaron fue debido a diferentes motivos: dos por comorbilidades y score previo a biopsia compatible con probable HAI y uno por necesidad de rápida remisión por neoplasia activa y score previo a biopsia compatible con probable HAI. Únicamente 13 pacientes (15.5%) estaban en fase de cirrosis en el momento de la biopsia hepática.

En la **tabla 2** se indican las enfermedades hepáticas y autoinmunes asociadas. Un 32% de los pacientes presentaba alguna enfermedad hepática asociada, siendo las más frecuentes la colangitis biliar primaria (14.1%) y el hígado graso no alcohólico (9.4%). El resto de las enfermedades hepáticas asociadas fueron la hepatitis crónica por virus B (5.9%), la hepatitis crónica por virus C (1.2%) y el déficit de alfa-1 antitripsina (1.2%). Un 21.2% tenía alguna enfermedad inmunológica asociada, siendo el hipotiroidismo (10.7%) y el síndrome seco (7.1%) las más prevalentes.

### Evolución Clínica

El tratamiento de inducción más habitual fue la combinación de prednisona y azatioprina (74%). Otros tratamientos utilizados fueron la prednisona o prednisona en monoterapia (13%), budesonida en monoterapia (5%), budesonida y azatioprina (5%), budesonida y micofenolato (1%), y el resto con otras combinaciones representada en la **figura 1**.

El tratamiento de mantenimiento más frecuente fue azatioprina en un 56.5% y combinada con prednisona en un 30.6%. Los otros tratamientos de mantenimiento se resumen en la **figura 1**. La remisión bioquímica después del tratamiento de primera línea se logró en un 70.2% de los pacientes con una mediana de 162 días.

De los 84 pacientes, 32 (38%) requirieron cambio de tratamiento: 5 por ausencia de respuesta, 25 por efectos adversos y 2 por tener un mejor perfil de seguridad debido a neoplasia activa. De entre los efectos adversos, ocurrieron fundamentalmente en pacientes con azatioprina, el más frecuente fue la intolerancia digestiva (N=19), seguido de hepatotoxicidad (N=2), dermato-

	n	%
<b>Sexo</b>		
Mujer	66	77.6
<b>Edad ±DE</b>	51.9 ±17	
<b>Resultado Biopsia</b>		
Compatible	72	84.7
No Orientativo	10	11.8
Sin Biopsia	3	3.5
<b>Cirrosis</b>	13	15.3
<b>Tiempo Medio de Seguimiento</b>	6.6±4.6 años	
<b>Consumo de Alcohol</b>		
No/Ocasional	75	89.3
<20 g/día	5	6.9
>20 g/día	4	4.8
<b>Enfermedad Hepática Concomitante</b>	27	32.1
CBP	12	14.1
NAFLD	8	9.4
Hepatitis Crónica B	5	5.9
Hepatitis Crónica C	1	1.2
Déficit de alfa-1 antitripsina	1	1.2
<b>Enfermedad Autoinmunes Concomitantes</b>	18	21.8
Hipotiroidismo	9	10.7
Síndrome seca	6	7.1
Esclerodermia	3	3.6
Lupus Eritematoso	2	2.4
Celiaquía	1	1.2
Otras	2	2.4

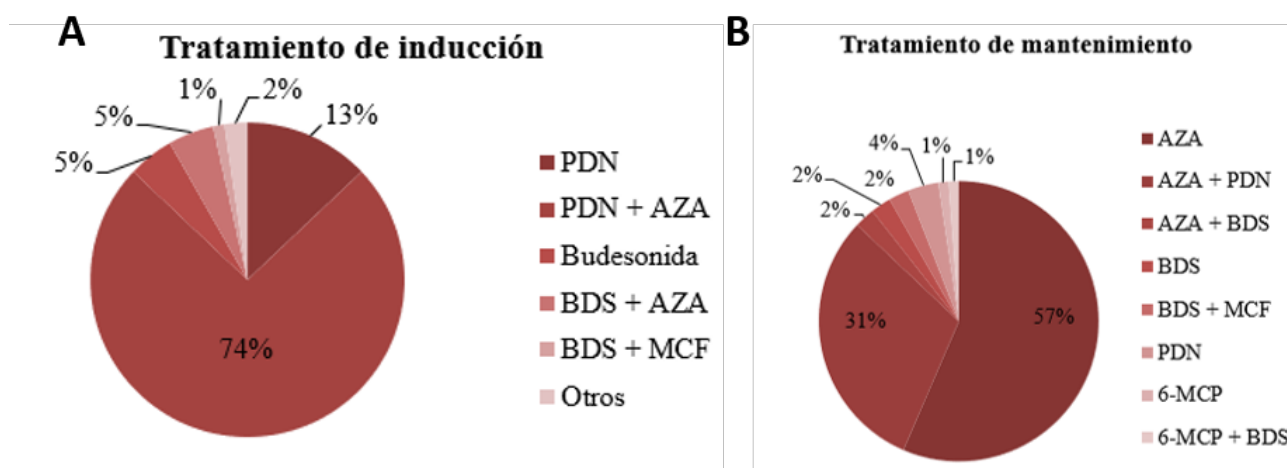
**TABLA 2:** DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

sis neutrofílica (N=2), pancreatitis aguda (N=1) y artroalgias (N=1), siendo todos ellos leves o moderados. Los fármacos de segunda línea más utilizados fueron micofenolato (40%), 6-mercaptopurina (28%) y corticoide en monoterapia (24%). Tras el tratamiento de segunda línea el 81.3% de estos pacientes alcanzó la remisión bioquímica.

En 24 pacientes se pudo suspender el tratamiento por remisión de la HAI tras un tiempo medio de tratamiento de  $5.8 \pm 3.8$  años, pero se tuvo que reiniciar por rebrote de la enfermedad en 11 de ellos, tras un tiempo medio sin tratamiento de 280 días (rango intercuartil 1-806). Se biopsiaron 8 (33.3%) de estos pacientes, dos de ellos con ausencia de actividad y los otros seis con actividad leve. Así pues, la tasa total de pacientes con tratamiento de mantenimiento en el momento de finalizar la recogida de datos fue del 81.2%. De los 13 pacientes que se mantuvieron sin tratamiento, 10 se encontraban en remisión y 3 con actividad leve. En global un 67% de los

pacientes se encontraban en remisión bioquímica con o sin tratamiento al final del periodo del estudio. En dos pacientes se perdió el seguimiento por cambio del equipo asistencial. De los pacientes con cirrosis al realizar la biopsia hepática, la mayoría tenían buena función hepática; un 85% (11) tenían un score Child Pugh A y un 15% (2) Child Pugh B. Todos ellos recibían tratamiento inmunosupresor activo, un 85% (11) con azatioprina y un 15% (2) con micofenolato. Únicamente 5 pacientes tuvieron alguna descompensación durante la recogida de datos, 2 tuvieron una hemorragia digestiva varicosa (a pesar de que hasta 8 de ellos, un 61%, tenían varices esofágicas), 3 por descompensación ascítico edematosa y uno de ellos tuvo un hepatocarcinoma. Ningún paciente requirió trasplante hepático y únicamente uno falleció por hemorragia digestiva varicosa.

En el análisis bivariante se analizó si había relación entre múltiples variables y la remisión bioquímica. Se analizaron variables demográficas (sexo, edad), clínicas



**Figura 1:** Tratamiento de inducción y de mantenimiento utilizado. (PDN: prednisona; AZA: azatioprina; BDS: budesonida; MCF: micofenolato; 6-MCP: 6-mercaptopurina).

(consumo de alcohol, enfermedades hepáticas y autoinmunes concomitantes), analíticas (niveles de transaminasas, colestasis, coagulación, inmunoglobulinas y anticuerpos), histológicas (presencia o no de cirrosis), evolutivas (necesidad de cambio de tratamiento, estar recibiendo tratamiento en el momento del último análisis y la mortalidad). Ninguna variable se relacionó de forma estadísticamente significativa con la remisión bioquímica excepto haber necesitado un cambio de tratamiento ( $p < 0.001$ ) y estar en tratamiento activo en el momento del último análisis ( $p < 0.001$ ). No fue posible relacionar ninguna variable con mortalidad pues solo falleció un paciente durante el seguimiento.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de la HAI es muy variable en las diferentes áreas geográficas, el género de los pacientes y la forma de presentación clínica, que es a menudo asintomática. En este estudio se evidencia que la prevalencia de hepatitis autoinmune en nuestra área de referencia fue de 22 casos por 100,000 habitantes y la incidencia de 1.2 casos anuales por cada 100,000 habitantes durante un período de 18 años. La prevalencia de HAI descrita en la literatura oscila entre 4/100,000 habitantes en Singapur, 16-18/100,000 habitantes en Europa y hasta 42.9/100,000 habitantes en Alaska.<sup>2,3,14,15</sup> En la península ibérica hay algunos datos sobre hospitales de la Comunidad de Valencia que refieren en el año 2003 una prevalencia de HAI de 11.61 casos por cada 100,000 habitantes y una incidencia anual de 0.83 casos/100,000 habitantes con una tendencia significativa a su incremento.<sup>16,17</sup> Por lo que podemos observar, en nuestra área la prevalencia es superior, probablemente por el amplio y más actualizado período de estudio.

Nuestro estudio muestra cómo la mayoría de los pacientes diagnosticados de HAI responden al tratamiento de inducción combinado con azatioprina y corticoides o solo con corticoides logrando una respuesta bioquímica completa al tratamiento. Este resultado es comparable al obtenido en otro estudio realizado en nuestro país y similar al publicado en la literatura.<sup>18,19</sup>

Uno de los importantes resultados a destacar de nuestro estudio, es la baja tasa de pacientes con cirrosis hepática en la biopsia hepática respecto de estudios previos, donde se describe una prevalencia de cirrosis del 30% en ámbito internacional y del 31% en ámbito nacional.<sup>16,20,21</sup> Esto puede probablemente indicar un diagnóstico más precoz y por lo tanto con una enfermedad hepática menos evolucionada. Por otro lado, respecto a las complicaciones específicas de la cirrosis, la mayoría de ellos no tuvieron ninguna descompensación pues tenían muy buena función hepática. A destacar que un 85% de ellos tenían signos evidentes de hipertensión portal pues tenían varices esofágicas. Únicamente un paciente falleció a causa de una hemorragia varicosa y sólo 1 paciente presentó un carcinoma hepatocelular durante el seguimiento. Sin embargo, en la literatura se reporta una incidencia superior a la nuestra, que oscila entre 1-9%.<sup>22</sup>

Cabe destacar que un 38% de los pacientes requirió cambiar el tratamiento, siendo la principal causa los efectos indeseables secundarios a la azatioprina. Casi la mitad de los casos se decidió sustituir la azatioprina por micofenolato mofetil. Algunos de los pacientes iniciaron una segunda línea de tratamiento con 6-mercaptopurina a pesar de la relación estrecha que presentan estas dos moléculas, tal y como han demostrado previamente algunos autores.<sup>23</sup> Al ser la HAI una enfer-



medad de baja prevalencia, existen muy pocos ensayos en segunda línea de tratamiento por lo que la evidencia no es muy firme. No obstante, el micofenolato es el que presenta una mayor experiencia en estudios clínicos. En este sentido, recientemente un metaanálisis recopiló 12 estudios con un total de 397 pacientes tratados en segunda línea con micofenolato logrando una respuesta bioquímica global del 58 % menor que la lograda en nuestra serie.<sup>24</sup>

Otro dato interesante, es que a pesar de que en la literatura sólo el 10-30 % de los pacientes se mantienen en remisión completa sin tratamiento,<sup>25</sup> en nuestra serie más de la mitad de ellos consiguen estar en remisión mantenida sin medicación activa tras un tiempo medio sin tratamiento de 280 días. En la actualidad no se conocen los factores que favorecen la recidiva, y en nuestro estudio tampoco se identificaron factores concluyentes. Las guías recomiendan que el tratamiento sea interrumpido mínimo tras dos años de alcanzar la remisión bioquímica, aunque la tendencia es a prolongar aún más el tratamiento. Algunos autores sugieren que cuanto mayor sea el tiempo en remisión, menor es la posibilidad de recidiva al pararlo.<sup>26,27</sup> En nuestro estudio la media de tiempo tras el cual se interrumpió el tratamiento fue de seis años, lo que puede estar en relación con la relativa baja tasa de recidiva.

Respecto a las patologías inmunológicas más frecuentemente asociadas, un estudio similar al nuestro con mayor número de pacientes publicado por Teufel et al describe un porcentaje de tiroiditis del 10 %, similar a los datos hallados en este trabajo.<sup>28</sup> Además, el porcentaje de pacientes con síndrome seco fue muy ligeramente inferior al nuestro, lo que permite pensar que los datos recogidos son representativos de la comorbilidad autoinmune.

Respecto a las patologías hepáticas asociadas, únicamente se diagnosticó la esteatosis no alcohólica en un 9 % de los pacientes, mientras que en otros estudios en los que se ha valorado la presencia de esteatosis hepática en tejido hepático se ha hallado entre un 17-30%.<sup>29,30</sup> En la mayoría de las biopsias no se llegó a cuantificar la presencia de esteatosis de forma detallada por lo que su diagnóstico podría estar infraestimado.

Si bien es cierto que en la mayoría de los estudios se entiende el síndrome de solapamiento con la colangitis biliar primaria como una entidad aparte, en nuestro estudio decidimos excluir este subgrupo de pacientes. Esto no nos permitió analizar si este subgrupo de pacientes presentó una historia natural distinta a los que tenían una HAI aislada.

En cuanto a los sesgos del estudio, la mayoría son debidos a su carácter retrospectivo y la fuente de los datos. Por un lado, se puede haber infraestimado el porcentaje de pacientes con enfermedades autoinmunes descritas, pues no en todos los pacientes se realizó un despistaje exhaustivo de las mismas. Asimismo, a pesar de que sí se detallaron los efectos adversos ocurridos tras el inicio de tratamiento, no se estandarizó la gravedad de estos, por lo que los datos pueden ser imprecisos. Otro de los sesgos de nuestro estudio, es el hecho de que no se presentan los datos de los pacientes con HAI que debutan en forma de insuficiencia hepática aguda grave, ya que estos son inmediatamente trasladados a un centro con capacidad de trasplante hepático por lo que no disponemos del posible número de pacientes con insuficiencia hepática aguda grave.

Hubiera sido interesante aportar en el estudio los valores de elastografía de transición obtenidos en los pacientes dado que son pacientes diagnosticados a partir de 2010 cuando todavía no disponíamos de este equipamiento. Sin embargo, estudios previos muestran que en los primeros meses de tratamiento, no hay correlación entre los valores de elastografía y el grado de fibrosis probablemente por el alto porcentaje de pacientes que debuta con citólisis aguda que hace poco fiable el resultado de la elastografía de transición.<sup>21</sup>

En resumen, la prevalencia de HAI en nuestra población es de 22 casos por cada 100,000 habitantes con una incidencia anual de 1.2 casos por cada 100.000 habitantes. La mayoría de los pacientes presentaron una adecuada respuesta al tratamiento de primera línea, si bien más de un tercio precisó de una segunda línea, básicamente por intolerancia a la medicación. El fármaco de segunda línea más empleado fue el micofenolato. No se pudieron identificar factores predictores de mortalidad a largo plazo, pues únicamente hubo un evento mortal aislado.

## REFERENCIAS

- [1] Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
- [2] Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: A disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(10):1681-6, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06384.x>

- [3] Boberg KM. Prevalence and Epidemiology of Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002;6(1089):635–47, [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(02\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(02)00021-1)
- [4] Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014;60(3):612–7, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020>
- [5] Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M, Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1078–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.018>
- [6] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):54–66, <https://doi.org/10.1056/nejmra050408>
- [7] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38, [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80297-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9)
- [8] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76, <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
- [9] Liberal R, de Boer YS, Andrade RJ, Bouma G, Dalekos GN, Floreani A, et al. Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):723–32, <https://doi.org/10.1111/apt.13907>
- [10] Sandusadee N, Sukeepaisarnjaroen W, Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020;6(4):e03767, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03767>
- [11] Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Bovo MV, Quintero Bernabeu J, Juampérez Goñi J, et al. Development and validation of a new simplified diagnostic scoring system for pediatric autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(9):1308–13, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.02.018>
- [12] Llovet LP, Horta D, Eliz MG, Berenguer M, Fábrega E, Sáez-Royuela F, et al. Presentation and Outcomes of Pregnancy in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(13):2819–21, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.030>
- [13] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005, <https://doi.org/10.1002/hep.1840180435>
- [14] Lee YM, Teo EK, Ng TM, Khor C, Fock KM. Autoimmune hepatitis in Singapore: A rare syndrome affecting middle-aged women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(12):1384–9, <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02646.x>
- [15] Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2402–2407, PMID: 12358264
- [16] Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital de Sagunto. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27(4):239–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705\(03\)70452-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705(03)70452-X)
- [17] Primo J, Maroto N, Martínez M, et al. Incidence of adult form of autoimmune hepatitis in Valencia (Spain). *Acta Gastroenterol Belg.* 2009;72(4):402–6, PMID: 20163033
- [18] García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, et al. Estudio clínico de la hepatitis autoinmune del adulto en Valencia. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(7):400–4, <https://doi.org/10.4321/s1130-01082008000700004>
- [19] Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. *Liver Int.* 2019;39(6):1002–13, <https://doi.org/10.1111/liv.14062>
- [20] Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(10):1232–1240, <https://doi.org/10.1080/00365520802130183>
- [21] Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology.* 2005;42(1):53–62, <https://doi.org/10.1002/hep.20732>
- [22] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology.* 2008;48(3):863–870, <https://doi.org/10.1002/hep.22432>
- [23] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology.* 1996;110(1):271–4, <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8536867>
- [24] Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):830–9, <https://doi.org/10.1111/apt.15157>



- [25] Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-497, <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34944>
- [26] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;62(3):642-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.018>
- [27] Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(4):284-290, <https://doi.org/10.1093/gastro/goy020>
- [28] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(3):208-213, <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181c74e0d>
- [29] De Luca-Johnson J, Wangensteen KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2710-20, <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4213-3>
- [30] Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis. *JGH Open*. 2018;2(2):54-8, <https://doi.org/10.1002/jgh3.12046>