

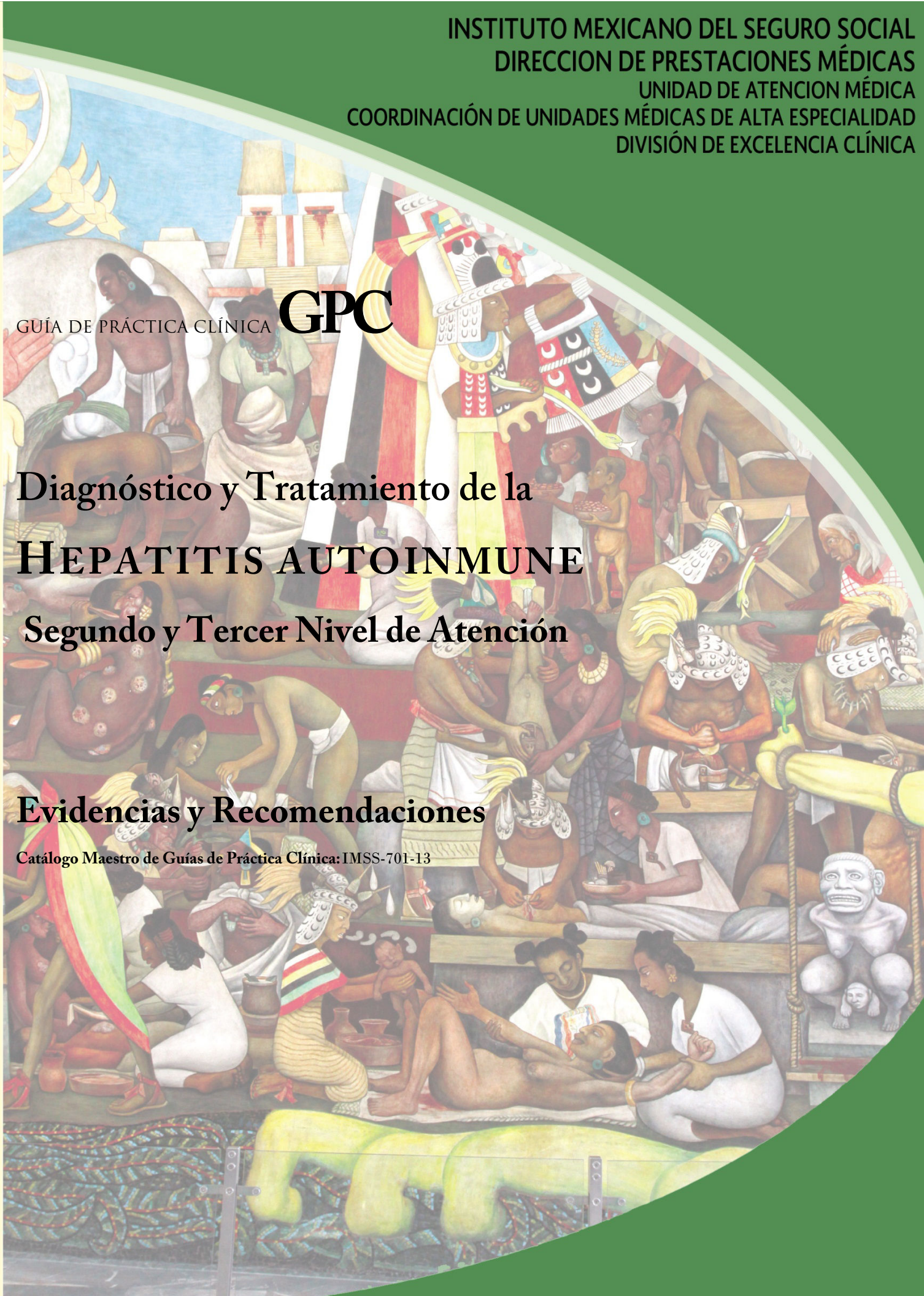
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**GPC**

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

## Evidencias y Recomendaciones

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





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. JAVIER DÁVILA TORRES**

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JAIME ANTONIO ZALDÍVAR CERVERA**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR. MARIO MADRAZO NAVARRO**

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. ROMEO S. RODRÍGUEZ SUÁREZ**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**



Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

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

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Debe ser citado como: Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Esta guía puede ser descargada de internet en:  
<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE-9MC o 10: K75.4 Hepatitis Autoinmune

GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune

Coordinadores, Autores y Validadores

**Coordinador:**

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
-----------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

**Autores:**

M en C Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica
Dra. Betzabé García Jiménez	Gastroenterología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 68	Consejo Mexicano de Gastroenterología
Dr. Octavio Leyva López	Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 36 Veracruz Norte	Consejo Mexicano de Medicina Interna
Dr. Roberto Peralta Juárez	Medicina interna / Infectología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 24 Veracruz Norte	Consejo Mexicano de Medicina Interna
Dr. Salvador Salinas Saldivar	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Manuel Ávila Camacho	Consejo Mexicano de Reumatología

**Validación:**

Dr. Alma Georgina Castañeda del Río	Gastroenterología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 46 Villahermosa Tabasco	Consejo Mexicano de Gastroenterología
Dr. María Cristina Bernardino del Río	Gastroenterología	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ con UMAA 48	Consejo Mexicano de Gastroenterología

# Índice

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>5</b>
<b>1. CLASIFICACIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PREGUNTAS A RESPONDER.....</b>	<b>7</b>
<b>3. ASPECTOS GENERALES.....</b>	<b>8</b>
3.1 Justificación .....	8
3.2. Objetivo .....	10
3.3. Definición .....	11
<b>4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>12</b>
4.1 Diagnóstico.....	13
4.1.1. Principales manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio .....	13
4.1.1.1. Signos y síntomas .....	13
4.2 Clasificación.....	17
4.2.1 Tipos 1 y 2.....	17
4.2.1.1 Auto anticuerpos asociados .....	17
4.3. Criterios Diagnósticos.....	19
4.3.1. Sistema de puntuación original y simplificada .....	19
4.3.1.1. Sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica.....	19
4.4. Diagnóstico.....	21
4.4.1. Biopsia hepática.....	21
4.4.1.1. Principales hallazgos.....	21
4.5. Tratamiento .....	23
4.5.1. Indicaciones y contraindicaciones.....	23
4.6. Tratamiento Farmacológico.....	24
4.6.1. Primera elección para inducir inducción de la remisión .....	24
4.6.1.1. Opciones de tratamiento para mantener la remisión.....	24
4.6.1.1.1. Eficacia y Seguridad .....	24
4.7. Opciones terapéuticas en caso de falla al tratamiento estándar.....	29
4.7.1. Inmunosupresores.....	29
4.7.1.1. Eficacia y Seguridad.....	29
<b>5. ANEXOS .....</b>	<b>32</b>
5.1. Protocolo de Búsqueda .....	32
5.1.1. Primera Etapa .....	32
5.1.2. Segunda Etapa.....	33
5.1.3. Tercera Etapa .....	34
5.2. Escalas de Gradación .....	35
5.3. Escalas de Clasificación Clínica.....	36
5.4. Diagramas de Flujo.....	44
5.5. Listado de Recursos .....	45
5.5.1 Tabla de medicamentos.....	45
<b>6. GLOSARIO.....</b>	<b>49</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>50</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>54</b>
<b>9. COMITÉ ACADÉMICO.....</b>	<b>55</b>

## 1. Clasificación

Catálogo Maestro: IMSS-701-13	
<b>Profesionales de la salud</b>	Médico Internista, Gastroenterólogo, Reumatólogo, Infectólogo.
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	CIE-10: K75.4 Hepatitis autoinmune
<b>Categoría de GPC</b>	Segundo y/o tercer nivel (es) de atención y tratamiento
<b>Usuarios potenciales</b>	Medicina familiar, Medicina Interna, Reumatología, Gastroenterología.
<b>Tipo de organización desarrolladora</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Población blanco</b>	Hombres y mujeres $\geq 18$ años. Se excluye embarazo, niños, adulto mayor, trasplante y síndromes de sobre posición.
<b>Fuente de financiamiento / Patrocinador</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Intervenciones y actividades consideradas</b>	Exámenes de laboratorio: BHC, TP, TTP, AST, ALT, Bil, BD, BT, albúmina, FA, GGT, globulina sérica, ANA, SMA, Anti- KLM-1, anti citosol hepático tipo 1, anti- SLA y P-ANCA atípico; ultrasonido hepático, páncreas y de la vía biliar, fármacos: ácido micofenólico, azatioprina, budesonida, deflazacort, calcitriol, calcio, ciclofosfamida, ciclosporina, metilprednisolona, prednisona, tacrolimus.
<b>Impacto esperado en salud</b>	Diagnóstico oportuno, tratamiento específico, mejoría en la sobrevida, limitación del riesgo de cirrosis e insuficiencia hepática.
<b>Metodología</b>	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios de cohorte publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionaran las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
<b>Método de integración</b>	<b>Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia</b> Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 63 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos clínicos: 2 Cohorte: 3, Retrospectivos: 15, Transversales: 14 Reporte de casos: 1, Editorial: 1 Revisión narrativa: 23
<b>Método de validación:</b>	<b>Validación por pares clínicos</b> Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
<b>Registro</b>	IMSS-701-13
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 12/Diciembre/2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1ª, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

## 2. Preguntas a Responder

1. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas que se deben investigar ante el paciente adulto con sospecha diagnóstica de hepatitis autoinmune?
2. ¿Qué estudios de laboratorio y gabinete se deben realizar en el paciente con diagnóstico de hepatitis autoinmune?
3. ¿Cuáles son los subtipos de hepatitis autoinmune?
4. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune?
5. ¿Cuáles son los principales hallazgos que se identifican en la biopsia hepática?
6. ¿Cuáles son las indicaciones para el inicio del tratamiento de la hepatitis autoinmune?
7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de primera elección que ha demostrado mayor eficacia y seguridad para inducir la remisión de la hepatitis autoinmune?
8. ¿Cuál es el tratamiento de mantenimiento en el paciente con hepatitis autoinmune que alcanza la remisión?
9. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas de segunda línea ante el paciente con falla al tratamiento?

### 3. Aspectos Generales

#### 3.1 Justificación

La hepatitis autoinmune (HAI) conocida inicialmente como hepatitis crónica activa, fue descrita por primera vez por Waldenström, quien la definió como una entidad que afectaba predominantemente a mujeres jóvenes y se asociaba a hiperglobulinemia. El nombre de hepatitis lúpica fue acuñado en 1956 por McKay y se derivó de la asociación de la positividad de la prueba celular para Lupus Eritematoso, asociado a características multisistémicas y alteraciones inmunológicas similares a esa enfermedad. El término de HAI, se aplicó por primera vez en 1965 como un término descriptivo; y la asociación característica con los auto-anticuerpos se definió a partir de la década de los 60's (Mackay I, 2008). La HAI se divide en dos subtipos, con base en el perfil de los anticuerpos. El tipo 1 está asociada a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-músculo liso (SMA) que representa el 75% de los casos, mientras que el tipo 2 se asocia con la presencia de anticuerpos antimicrosomales hígado-riñón (anti LKM-1) o anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (LC-1). (Beuers U, 2005/ Guerrero-Hernández I, 2007/Gleeson D, 2011)

La incidencia exacta y su prevalencia son desconocidas, un estudio epidemiológico reciente de Canterbury, Nueva Zelanda demostró una incidencia de 2/100 000 y un punto máximo de prevalencia de 24.5/100 000 por año (Ngu JH, 2010). Se estima que la incidencia media anual de HAI entre los europeos de raza blanca del norte, es de 1.9 por cada 100,000 habitantes y su prevalencia es 16.9 por 100,000 habitantes por año. Estudios recientes han documentado que la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad se han mantenido esencialmente sin cambios durante las últimas 2-3 décadas. En Europa, la HAI representa el 2.6 % de los trasplantes hepáticos, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica, representa el 5.9% de los trasplantes de hígado y afecta entre 100.000 y 200.000 personas. La raza puede afectar la gravedad de la enfermedad, así como la aparición. La cirrosis es más común en pacientes negros de América del Norte en comparación a pacientes norteamericanos blancos (85% frente a 38%), y la función de síntesis hepática se reduce con mayor frecuencia (Luxon BA, 2008/Czaja JA, 2005).

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 (Manns MP, 2010/Luxon BA, 2008).

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. (Feld JJ, 2005/ Czaja AJ, 2007/Jothimani D, 2011). 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; (Jothimani D, 2011/Miyake Y, 2008) y en la población mexicana el polimorfismo DRB1\*0404 (Zachou K, 2013).

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%). (Teufel A, 2009/ Wiegard C, 2009/Luxon BA, 2008).

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 (Manns MP, 2010), de hecho se ha observado un inicio más agresivo, tanto bioquímica como histológicamente y una mayor prevalencia de cirrosis en la población hispana (Hennes EM, 2008/Zachou K, 2013).

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 sobrevida 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 (Krawitt EL, 2006/Invernizzi P, 2008).

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 sobrevida y/o prevenir en forma temprana la aparición de complicaciones. (Gleeson D, 2011/Liberal R, 2013)

### 3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Identificar los principales signos y síntomas que caracterizan la hepatitis autoinmune.
- Determinar que estudios de laboratorio y gabinete se deben realizar al paciente con sospecha de hepatitis autoinmune.
- Identificar los subtipos de la hepatitis autoinmune.
- Evaluar el desempeño diagnóstico de los criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune.
- Conocer las principales alteraciones histológicas que se identifican en la biopsia hepática.
- Identificar las indicaciones para el inicio del tratamiento.
- Identificar las intervenciones terapéuticas de primera elección para inducir la remisión de la enfermedad.
- Identificar las intervenciones terapéuticas con mayor eficacia para mantener la remisión de la enfermedad.
- Conocer las alternativas terapéuticas para el manejo del paciente con falla al tratamiento.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.3. Definición




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 (Muratori L, 2010/Manns M, 2010).

## 4. Evidencias y Recomendaciones


Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: <nombre de la escala>.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

<b>Evidencia</b>	
<b>Recomendación</b>	
<b>Punto de buena práctica</b>	


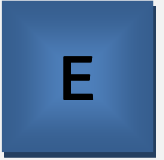





En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	<b>1a</b> <b>Shekelle</b> <i>Matheson, 2007</i>

## 4.1 Diagnóstico

### 4.1.1. Principales manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

#### 4.1.1.1. Signos y síntomas

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	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)	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Werner M, 2010. Werner M, 2008.
	La HAI afecta principalmente a población adulta joven. En población caucásica la distribución por grupos de edad es: 18-30 años (15%), 31-39 años (15%), 40-49 años (21%), 50-59 años (25%), y > 60 años (23%).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja A, 2006.
	La HAI se presenta en tres patrones clínicos: aguda, insidiosa y crónica.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Mieli- Vergani G, 2008.
	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja A, 2010. Mieli- Vergani G, 2008.
	La hepatitis icterica aguda es más común en niños y jóvenes. En estos grupos de edad, las principales manifestaciones clínicas incluyen: ictericia, anorexia, debilidad, fiebre, dolor abdominal, y hepatomegalia	<b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Abu Faddan N, 2011. Lohse AW, 2011.
	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Mieli- Vergani G, 2008.
	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Mieli- Vergani G, 2008.



<b>E</b>	En una cohorte de pacientes españoles con HAI (n=83) la forma de presentación de la enfermedad fue asintomática en el 43%, aguda en el 27% y enfermedad hepática crónica en el 30%.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>García-Torres M, 2008.</i>
<b>E</b>	Habitualmente los pacientes con enfermedad asintomática o leve, son hombres que muestran alteración de transaminasas, hiperglobulinemia, hepatitis interfase leve o cirrosis con inflamación leve.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio retrospectivo europeo (n=473), mostraron que la hepatitis autoinmune es sintomática en el 61% de los casos, asintomática en el 12 % de los pacientes y, con manifestación de cirrosis al momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos, lo que sugiere retraso en el diagnóstico.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Werner M, 2010.</i>
<b>E</b>	Los pacientes con HAI de etnia hispana en comparación con los caucásicos, tienen una mayor prevalencia de cirrosis, debido probablemente a la variabilidad genética y su impacto en la historia natural de la enfermedad.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Wong RJ, 2012.</i>
<b>E</b>	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).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja A, 2006.</i>
<b>E</b>	Los pacientes >60 años en comparación a los pacientes <30 años tienen una mayor frecuencia de enfermedad tiroidea o reumática asociada (42% vs 13%, p= 0,006).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja A, 2006.</i>
<b>E</b>	Hasta en el 25% de los pacientes con HAI, tienen una enfermedad autoinmune asociada, siendo la más frecuente el hipotiroidismo.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>García-Torres M, 2008.</i>
<b>E</b>	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. (ver cuadro 2)	<b>III</b> <b>E. Shekelle</b> <i>Czaja A, 2006</i>
<b>E</b>	En una cohorte de 102 pacientes, se observó que las condiciones clínicas asociadas que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con HAI son: tiroiditis (16%), diabetes (10%), colitis ulcerativa (9%), y artritis reumatoide (3%).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Malekzadeh Z, 2012.</i>

<b>R</b>	En todos los pacientes con HAI y enfermedad inflamatoria intestinal, se debe realizar una colangiografía para excluir colangitis esclerosante primaria.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP, 2010
<b>R</b>	La colangiografía es un estudio que se debe considerar para excluir colangitis esclerosante primaria en adultos que no tienen respuesta al tratamiento con esteroides después de 3 meses.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP, 2010.
<b>E</b>	La incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 es baja, se estima en 12 casos por 1,000 pacientes/año en hombres y en 2 casos por 1,000 pacientes/año en mujeres.	<b>Iib</b> <b>(E. Shekelle)</b> Montano-Loza A, 2008.
<b>R</b>	A pesar de la baja incidencia de hepatocarcinoma en pacientes con HAI y, debido a sus graves consecuencias, se recomienda investigar en el paciente con HAI, los siguientes factores de riesgo: sexo masculino, antecedentes de transfusiones de sangre, hipertensión portal, empeoramiento de las pruebas de laboratorio durante el tratamiento con cortico esteroides, tratamiento inmunosupresor $\geq 3$ años y cirrosis con duración $\geq 10$ años.	<b>B</b> <b>(E. AASLD)</b> Montano-Loza A, 2008.
<b>R</b>	En todos los pacientes con hepatitis autoinmune y cirrosis, se recomienda investigar la presencia de carcinoma hepatocelular con determinación de $\alpha$ feto proteína sérica y realización de ultrasonido hepático.	<b>C</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011.
<b>E</b>	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%).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Werner M, 2010.
<b>E</b>	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.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Werner M, 2010.

<b>E</b>	Entre los hallazgos de laboratorio, los niveles de aminotransferasas generalmente se encuentran en un nivel < 500 U/L y en raras ocasiones se ubican entre 500 - 1000 U/ L. Existe elevación de bilirrubinas y de la fosfatasa alcalina (< 2 veces su valor normal y rara vez excede 4 veces su valor de referencia). La determinación de fosfatasa alcalina se requiere para excluir obstrucción biliar extra hepática. También se encuentra hipergammaglobulinemia, con un incremento selectivo de Ig G, entre 1,2 - 3 veces su valor de referencia.	<b>IV (E. Shekelle)</b> <i>Makol A, 2011.</i>
<b>E</b>	La elevación de los niveles séricos de ALT y de IgG se asocia con incremento en la actividad histológica (sensibilidad 91%, especificidad 70%, valor predictivo positivo 97%, $p < 0.0001$ ).	<b>III (E. Shekelle)</b> <i>Lüth S, 2008.</i>
<b>E</b>	Entre los principales hallazgos durante la exploración física del paciente con HAI, destacan: ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis e hipersensibilidad epigástrica.	<b>III (E. Shekelle)</b> <i>Abdollahi M, 2013. Koay L, 2006.</i>
<b>E</b>	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).	<b>IV (E.AASLD)</b> <i>Krawitt E, 2006.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C (E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>
<b>E</b>	Entre los fármacos que precipitan la HAI, se describen: atorvastatina, halotano, dihidralazina, infliximab, minociclina y nitrofurantoína . Minociclina y nitrofurantoína representan el 90% de los casos de hepatitis autoinmune inducida por drogas.	<b>IV E. Shekelle</b> <i>Czaja AJ, 2011.</i>
<b>R</b>	Para establecer el diagnóstico de HAI, es esencial una detallada historia clínica en la que se investigue la exposición o consumo de alcohol (<de 25g/d), fármacos hepatotóxicos e infección viral por el virus de la hepatitis A, B y C.	<b>B (E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>

<b>R</b>	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).	<b>B</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>R</b>	Entre los estudios de laboratorio que se deben solicitar ante el paciente con sospecha de HAI, incluyen: nivel sérico de aminotransferasas (ALT, AST), fosfatasa alcalina, albúmina, globulina total IgG o gammaglobulina, bilirrubina (conjugada y no conjugada).	<b>B</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP, 2010
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2008.
<b>R</b>	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).	<b>B</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP; 2010.

## 4.2 Clasificación



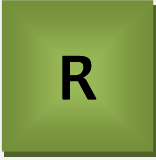

### 4.2.1 Tipos 1 y 2

#### 4.2.1.1 Auto anticuerpos asociados

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
<b>E</b>	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)	<b>IIa</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP, 2010.
<b>E</b>	Para el diagnóstico de la HAI, la presencia de los anticuerpos ANA, anti-SMA y anti-LKM1, tienen una sensibilidad de 32, 16, y 1%, respectivamente, y una precisión diagnóstica que varía entre 56 al 61%. La presencia combinada de los anticuerpos antinucleares y de los anticuerpos del músculo liso eleva la sensibilidad a 43%, la especificidad a 99%, otorga un valor predictivo positivo de 97%, un valor predictivo negativo del 69% y, una precisión de diagnóstico del 74%.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja A, 2011.

<b>E</b>	Los anticuerpos anti-SMA y ANA caracterizan a la mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune del norte de Europa y América, mientras que los anticuerpos anti-LKM1 se encuentran principalmente en niños europeos	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>E</b>	Los anticuerpos anti-LC1 se detectan principalmente en niños y adultos jóvenes (de 20 años de edad o menos). Su presencia se ha asociado con enfermedades autoinmunes concurrentes, inflamación hepática grave y progresión rápida de la cirrosis.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>E</b>	Entre el 10 a 15% de los pacientes con HAI tipo 1, carecen de los anticuerpos clásicos al momento de la presentación de la enfermedad, una cuarta parte de estos desarrollará anticuerpos en el curso de la enfermedad, mientras que un 10 a 15% tendrá anticuerpos atípicos.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Makol A, 2011.</i>
<b>E</b>	La HAI tipo 1 se asocia con la presencia de anticuerpos antinucleares y de anticuerpos anti-SMA o ambos (75-80% de los casos). La presencia de anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles (SLA/LP) es específica para HAI y son muy útiles cuando los anticuerpos convencionales son negativos.	<b>III</b> <b>E. Shekelle</b> <i>Werner M, 2008</i>
<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>E</b>	Los anticuerpos anti-Ro solos o en combinación con anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (anti-SLA) se asocian de forma independiente con el desarrollo de cirrosis hepática, la muerte o el trasplante de hígado, en pacientes con HAI tipo 1.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Montano-Loza A, 2012.</i>
<b>R</b>	Se sugiere investigar la presencia de anticuerpos anti SLA y anti-Ro, para identificar pacientes con HAI grave con mayor probabilidad de recaída posterior al retiro del tratamiento con cortico esteroides.	<b>C/D</b> <b>E. Shekelle</b> <i>Montano-Loza A, 2012.</i> <i>Czaja AJ, 2010</i>
<b>E</b>	La HAI tipo 2 se presenta con mayor frecuencia presenta en población pediátrica y jóvenes.	<b>III</b> <b>E. Shekelle</b> <i>Ichai P, 2007</i> <b>IV</b> <b>E. Shekelle</b> <i>Vajro P, 2012</i>





	Los pacientes con HAI que tienen auto anticuerpos negativos, pueden responder adecuadamente a la terapia con corticoesteroides.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2010.
	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.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2004.
	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).	<b>B</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns MP, 2010
	Los auto anticuerpos no son específicos para hepatitis autoinmune y su expresión puede variar durante el curso de la enfermedad. Por lo tanto, bajos títulos de auto anticuerpos no excluyen el diagnóstico y títulos altos (en ausencia de otros hallazgos de apoyo) no establecen el diagnóstico.	<b>Punto de buena práctica</b>

### 4.3. Criterios Diagnósticos

#### 4.3.1. Sistema de puntuación original y simplificada

##### 4.3.1.1. Sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	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 $\geq 15$ puntos (sensibilidad de 95%, especificidad del 97% y exactitud diagnóstica del 94%) y, b) HAI probable: puntuación pretratamiento $\geq 10$ puntos o puntuación post-tratamiento $\geq 12$ puntos (sensibilidad del 100%, especificidad del 73% y exactitud diagnóstica del 67%). (ver cuadro 5)	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2008.
	El sistema de puntuación original, se desarrolló con el propósito de asegurar que los pacientes que se incluyan en los ensayos clínicos, tienen características clínicas comparables al incluirse en los grupos de estudio.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2008.

<b>E</b>	Entre las limitaciones del sistema de puntuación original destacan su complejidad (13 componentes y 29 posibles grados) y su poca aplicabilidad en la práctica clínica.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2008.</i>
<b>E</b>	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.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2008.</i>
<b>E</b>	El sistema de puntuación simplificado, fue desarrollado con el propósito de ser una herramienta que pudiera ser aplicado con facilidad para apoyar en el diagnóstico clínico. Entre sus ventajas, destaca una buena especificidad y la utilidad de apoyar en la exclusión de enfermedades con manifestaciones inmunológicas concurrentes.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2008.</i>
<b>E</b>	El sistema de puntuación simplificado se incluyen cuatro componentes (naturaleza y nivel de auto anticuerpos, nivel de IgG, presencia de las características típicas o compatible 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)	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hennes E, 2008.</i>
<b>E</b>	Con base en los criterios simplificados, una score de 6 puntos equivale a "HAI probable", mientras que una puntuación $\geq 7$ puntos denota "HAI definitiva".	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hennes E, 2008.</i>
<b>E</b>	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%).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Yeoman A, 2009.</i>
<b>E</b>	El desempeño de los criterios de clasificación simplificados (2008) en comparación a los criterios originales revisados (1999) en un grupo de pacientes mexicanos para diferenciar la HAI de otras enfermedades hepáticas autoinmunes, mostró que la frecuencia de diagnóstico de HAI definitiva fue similar en ambos sistemas ( 41 % versus 40 % ), mientras que el diagnóstico de HAI probable fue más común con el sistema de criterios revisados en comparación al sistema simplificado ( 59 % versus 29 % ). El sistema de clasificación de los criterios originales revisados, mostró una sensibilidad del 95 %, una especificidad del 90 % y un valor predictivo positivo ( VPP) y valor predictivo negativo (VPN ) del 93%, mientras que el sistema de clasificación simplificado, tuvo una sensibilidad	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Muñoz-Espinosa L, 2011.</i>

	más baja (65 %), pero una especificidad más alta (100 %), un VPP del 100 % y un VPN de 68 %.	
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> Qiu D, 2011. Czaja AJ, 2008.
<b>R</b>	Los criterios revisados por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HAI definitivo o probable, por lo que constituyen una guía útil ante el paciente con sospecha diagnóstica de HAI.	<b>B</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011. <b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2008.

## 4.4. Diagnóstico

### 4.4.1. Biopsia hepática

#### 4.4.1.1. Principales hallazgos

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Ridaura-Sanz C, 2008.
<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> Ridaura-Sanz C, 2008.
<b>E</b>	La biopsia hepática está indicada como elemento complementario para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Björnsson E, 2011

<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>E</b>	La biopsia hepática de pacientes con HAI aguda muestra infiltración de células plasmáticas, necrosis zonal e infiltración celular temprana en el área portal. Esta característica no se identifica en biopsia hepáticas de pacientes con hepatitis aguda causada por el virus de hepatitis A, B, C, y la ocasionada por drogas	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Abe M, 2007.</i>
<b>E</b>	En la mayoría de los pacientes con criterios clínicos y bioquímicos compatibles con hepatitis autoinmune es frecuente que se encuentre histología hepática típica en 95% de los casos (hepatitis interfase e infiltración de células plasmáticas).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Björnsson E, 2011</i>
<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja A, 2002.</i>
<b>E</b>	Los pacientes con HAI que en las biopsias tienen puntuaciones de actividad entre 4 ó 5 tienen un riesgo significativamente menor de progresión de la fibrosis, en comparación a los pacientes con puntuaciones > 6 ( $P < 0,02$ , OR 14,2).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Lüth S, 2008.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Efe C, 2012.</i>
<b>R</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja A J, 2012</i>

## 4.5. Tratamiento

### 4.5.1. Indicaciones y contraindicaciones

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E</b>	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.	<b>IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Al-Chalabi T, 2007.</i>
<b>E</b>	La tasa de sobrevida a diez años, de los pacientes no tratados en comparación a los que reciben tratamiento es menor (67% vs 98%). De hecho, hasta 49% de los pacientes con HAI con enfermedad leve que no reciben tratamiento progresan a cirrosis en un plazo de 15 años.	<b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Czaja A J, 2009.</i> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
<b>R</b>	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)	<b>A</b> <b>(E. American college of Cardiology)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>A</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>



<b>R</b>	Se sugiere individualizar el tratamiento de cada paciente, considerando la respuesta al tratamiento y la tolerancia de los medicamentos.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> Czaja AJ, 2010.
----------	--	---

## 4.6. Tratamiento Farmacológico

### 4.6.1. Primera elección para inducir inducción de la remisión

#### 4.6.1.1. Opciones de tratamiento para mantener la remisión

##### 4.6.1.1.1. Eficacia y Seguridad

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E</b>	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.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> Lamers M, 2010.
<b>E</b>	En pacientes con HAI, el tratamiento con corticoesteroides ha demostrado mejorar los síntomas, normalizar las alteraciones de las pruebas hepáticas, mejorar los hallazgos histológicos y extender la supervivencia.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> Selvarajah V, 2012.
<b>E</b>	El tratamiento inicial de la hepatitis autoinmune debe incluir prednisona más azatioprina, debido a la menor frecuencia de efectos secundarios.	<b>I</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011.
<b>E</b>	La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con HAI que reciben el tratamiento de primera línea es superior al 90%.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Malekzadeh Z, 2012.
<b>E</b>	Hasta el momento, no existe evidencia que soporte el uso rutinario de otros inmunosupresores como intervenciones terapéuticas de primera línea.	<b>I</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011.
<b>R</b>	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.	<b>A</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011.

<b>R</b>	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.	<b>A</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>R</b>	A los pacientes que reciben corticoesteroides, se les deben indicar calcio y suplementos de vitamina D.	<b>A1</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>E</b>	Los efectos secundarios relacionados con el uso de corticoesteroides, incluyen rubicundez facial, giba dorsal, estrías, incremento del peso corporal, acné, diabetes, osteoporosis, alopecia e hirsutismo facial. (ver cuadro 8)	<b>IV</b> <b>(E. GRADE)</b> Schaefer E, 2012.
<b>R</b>	En aquellos pacientes que van a recibir corticoesteroides por un período de tiempo prolongado, se recomienda investigar la presencia de osteoporosis al inicio del tratamiento y de forma anual.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>R</b>	El tratamiento estándar se debe continuar hasta la normalización del nivel sérico de transaminasas, de la concentración de bilirrubina total, del nivel de $\gamma$ globulina o de IgG y que la histología hepática no exhiba actividad inflamatoria.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>E</b>	Los pacientes con HAI que reciben cortico esteroides y que logran la normalización de AST, gamaglobulina y en los niveles de IgG, tienen menor frecuencia de recaída.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Montano-Loza A, 2007.
<b>R</b>	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 $\gamma$ globulina o IgG. A intervalos de 3 a 6 meses.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010.
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> Manns M, 2010. <b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> Enweluzo C, 2013.

<b>E</b>	En pacientes adultos con hepatitis autoinmune grave, el empleo de dosis altas de prednisona al inicio del tratamiento (hasta 1 mg/kg/día) en comparación a dosis menores, permite una normalización más rápida de las transaminasas.	<b>II-3 (E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>R</b>	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).	<b>C (E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C (E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C (E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>E</b>	Hasta un 20% de los pacientes con hepatitis autoinmune son intolerantes o no responden al tratamiento convencional.	<b>III (E. Shekelle)</b> <i>Inductivo-Yu I, 2007.</i>
<b>R</b>	La intolerancia a los medicamentos secundaria a toxicidad, se debe manejar con reducción de la dosis del fármaco asociado o bien mediante la suspensión.	<b>C (E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C (E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>E</b>	Los efectos secundarios de azatioprina incluyen hepatitis colestásica, pancreatitis, náuseas, vómitos, erupción cutánea y mielosupresión.	<b>III (E. Shekelle)</b> <i>Dumortier J, 2008.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C (E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>

	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.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Lamers M, 2010.</i>
	La decisión de usar azatioprina como intervención de mantenimiento o esperar para emplearlo en la primera recaída depende de la probabilidad estimada de recaída, gravedad de la enfermedad hepática y riesgo de efectos secundarios.	<b>II-3</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
	Los hallazgos de un estudio retrospectivo (n=72), sugieren que hasta un 64% de los pacientes con HAI, requieren uso de inmunosupresores para mantener la remisión de la enfermedad.	<b>III</b> <b>(E, Shekelle)</b> <i>Seo S, 2008.</i>
	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.	<b>B</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>
	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.	<b>C</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns M, 2010.</i>
	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.	<b>D</b> <b>(E. AASLD)</b> <i>Czaja AJ, 2010.</i>
	La modificación del tratamiento inmunosupresor debe considerar el estado actual de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la tolerancia a los fármacos.	<b>Punto de Buena Práctica</b>

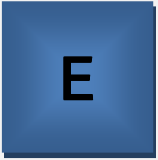
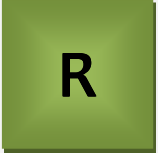
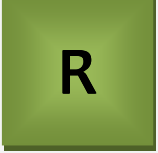
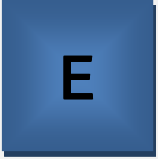
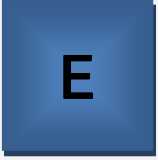
<b>E</b>	<p>Los hallazgos de un estudio prospectivo no controlado, en el que se incluyeron 59 pacientes naïve con hepatitis autoinmune, se concluyó que la administración de ácido micofenólico (1.5 a 2 g/día) asociado a prednisona, es efectivo para inducir y mantener la remisión en pacientes, observándose remisión sostenida hasta en el 50% de los pacientes a los tres meses y una reducción de la dosis de esteroide hasta en el 57.6% de los pacientes a los 8 meses.</p>	<p><b>IIb</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Zachou K, 2011.</i></p>
<b>E</b>	<p>Los hallazgos de un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron 45 pacientes con hepatitis autoinmune, muestran que la administración de ácido micofenólico en pacientes que son intolerantes a azatioprina, permite alcanzar una tasa de remisión del 67%, mientras que en los pacientes no respondedores a azatioprina la tasa de respuesta es del 13% (p=0.008).</p>	<p><b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Baven-Prong A, 2011.</i></p>
<b>E</b>	<p>Los hallazgos de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 15 pacientes con HAI intolerantes o resistentes a prednisona y azatioprina, sugieren que la administración de ácido micofenólico, en dosis de 1 gramo dos veces al día, permite mejoría bioquímica e histológica de la enfermedad, sin complicaciones</p>	<p><b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Inductivo-Yu I, 2007.</i></p>
<b>E</b>	<p>En los pacientes con HAI intolerantes o resistentes a tratamiento convencional, la administración de mofetil micofenolato, representa una opción terapéutica de segunda línea, que permite alcanzar la remisión hasta en el 80% de los casos.</p>	<p><b>IIb/III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hennes E, 2008.</i> <i>Hlivko J, 2008.</i></p>
<b>R</b>	<p>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.</p>	<p><b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Baven-Prong A, 2011.</i></p>
<b>R</b>	<p>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.</p>	<p><b>C</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Baven-Prong A, 2011.</i></p>



## 4.7. Opciones terapéuticas en caso de falla al tratamiento estándar.

### 4.7.1. Inmunosupresores

#### 4.7.1.1. Eficacia y Seguridad

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	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.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> Selvarajah V, 2012.
	Los pacientes con respuesta incompleta, son candidatos a recibir terapia de mantenimiento indefinida con azatioprina en monoterapia o prednisona en dosis bajas.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Selvarajah V, 2012.
	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 p empeoramiento de las características clínicas y de laboratorio.	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Selvarajah V, 2012.
	Entre las opciones para el tratamiento o prevención de la respuesta subóptima se incluyen: budesonida, mofetil micofenolato, tacrolimus y ciclosporina. (ver cuadro 8)	<b>A</b> <b>(E. Shekelle)</b> Selvarajah V, 2012.
	En los pacientes con HAI, cuando todo el tratamiento se suspende después de alcanzar la remisión bioquímica e histológica, alrededor del 70% de los pacientes recaen en un plazo de 12 meses.	<b>II</b> <b>(E. GRADE)</b> Gleeson D, 2011. <b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> García-Torres M, 2008.
	Los predictores de pobre desenlace e inadecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor incluyen raza negra, cirrosis y fibrosis hepática avanzada.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> Verma S, 2007.

<b>E</b>	En pacientes adultos con HAI, los factores asociados con mal pronóstico, muerte o transplante, 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. ( $p < 0.001$ )	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Hoeroldt B, 2011.</i>
<b>E</b>	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.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Montano-Loza A, 2007.</i>
<b>R</b>	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.	<b>B</b> <b>(E. American College of Cardiology)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>R</b>	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.	<b>C</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>E</b>	La administración de budesonida en combinación con azatioprina, representa una opción de tratamiento en pacientes <i>naïve</i> con HAI, no cirróticos, con enfermedad no complicada y con riesgo medio para complicaciones con el uso de esteroide.	<b>Ia</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Selvarajah V, 2012.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, multiicéntrico, con seguimiento a seis meses, en el que se incluyeron pacientes con HAI sin cirrosis, mostró que el 60% de los pacientes que recibieron budesonida-azatioprina, lograron la remisión de la enfermedad, en comparación al 38.8% de los pacientes que recibieron prednisona-azatioprina ( $p = 0.001$ )	<b>Ib</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>E</b>	En pacientes con HAI, la administración de budesonida en comparación a prednisona, se asoció con una menor incidencia de efectos secundarios debido a los esteroides. (44.8% versus 26.4%, respectivamenmte, a los 12 meses, $p < 0.002$ )	<b>Ib,</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Manns MP, 2010.</i>
<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio observacional restropectivo en el que se incluyeron 18 pacientes con HAI, se documentó que la administación de budesonida (dosis de 3 mg c/8hrs) durante 24 semanas, permite inducir la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad, hasta en el 80% de los pacientes con HAI sin cirrosis.	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Csepregi A, 2006.</i>

<b>E</b>	Los hallazgos de un estudio observacional retrospectivo (n=18, 14 con HAI y 4 con síndrome de sobreposición), se concluyó que la administración de budesonide-azatioprina consigue una respuesta completa y remisión en el 61.1% (11/18) y falla a tratamiento en el 38.9% (7/18). Se documentó una mayor porcentaje de falla al tratamiento en los pacientes con fibrosis hepática en comparación a los pacientes sin fibrosis (p=0.066).	<b>III</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Efe C, 2011.</i>
<b>R</b>	Budesonida representa una opción de tratamiento en pacientes con HAI sin cirrosis o en aquellos intolerantes a prednisona. La dosis inicial recomendada es de 6 mg/día.	<b>I/II</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>R</b>	El tratamiento con micofenalto de mofetilo (2 g diarios vía oral) se debe considerar en pacientes intolerantes a azatioprina.	<b>II-3</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>E</b>	Estudios observacionales descriptivos con insuficiente tamaño de muestra, sugieren que el uso de tacrolimus en dosis de 1-6 mg/día, permite alcanzar la remisión de la enfermedad hasta en más del 80% de pacientes con HAI refractarios a tratamiento estándar. Es importante considerar que se requieren ensayos clínicos controlados para documentar estos hallazgos.	<b>III/IV</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Singh R, 2007.</i> <i>Tannous MM, 2007.</i>
<b>R</b>	La ciclosporina, budesonida, daflazacort, tacrolimus o ciclofosfamida pueden utilizarse pero su utilidad está poco documentada.	<b>II-3</b> <b>(E. GRADE)</b> <i>Gleeson D, 2011.</i>
<b>R</b>	Metotrexato (MTX) se puede emplear como una opción terapéutica de segunda línea en pacientes con hepatitis autoinmune de tipo I, en los que el tratamiento estándar con esteroides y azatioprina ha fallado o bien se demuestra intolerancia. Es importante vigilar entre los efectos adversos de MTX el incremento de las transaminasas y el desarrollo de fibrosis hepática por el uso a largo plazo.	<b>D</b> <b>(E. Shekelle)</b> <i>Sultan M, 2011.</i>

## 5. Anexos

### 5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento de la hepatitis autoinmune**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

Documentos escritos en **español e inglés**.

Documentos publicados los últimos **5 años** (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).

Documentos enfocados **Diagnóstico y Tratamiento**.

#### Criterios de exclusión:

Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

#### Estrategia de búsqueda

##### 5.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó el(los) término(s) **autoimmune hepatitis**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **3** resultados, de los cuales se utilizaron **2** documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Hepatitis, Autoimmune/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune/therapy"[Mesh]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND "2008/11/22"[PDat] : "2013/11/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	3

#### Algoritmo de búsqueda:

1. Autoimmune hepatitis [MeSH]
2. Diagnosis [Subheading]
3. Drug Therapy [Subheadings]
4. Therapy [Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 AND #5

7. Humans [MeSH Terms]
8. #5 AND #6
9. Practice Guideline [ptyp]
- 10.Guideline [ptyp]
- 11.#9 OR #10
- 12.#8 AND #11
- 13.English [Lang]
- 14.Spanish [Lang]
- 15.#13 OR #14
- 16.#12 AND #15
- 17.#1 AND (#2 OR # 3 OR #4) AND #7 AND (#9 OR #10) AND (#13 OR #14) AND #15 AND #16

Se argumenta extender la búsqueda a 10 años en caso de no encontrarse información o de ser ésta muy escasa: La búsqueda dio 302 resultados, de los cuales se utilizaron 63 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Hepatitis, Autoimmune/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune/therapy"[Mesh]) AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "2003/11/24"[PDat] : "2013/11/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	302

### 5.1.2. Segunda Etapa

**(Aplica en caso de tener acceso a bases de datos por suscripción)**

No aplica.

### 5.1.3. Tercera Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
NICE	0	0
SING	0	0
NGC	33	2
Tripdatabase	55	0
NZGG	0	0
ICSI	0	0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>2</b>

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados:

NICE, SING, NZGG, ICSI.

En resumen, de **88** resultados encontrados, **2 guías** fueron útiles para el desarrollo de esta guía.



## 5.2. Escalas de Gradación

### Escala Shekelle

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Fuente: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011

#### Grado de Evidencia y Fortaleza de las recomendaciones

Categoría de evidencia	Descripción
I	Al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado de alta calidad
II-1	Ensayos clínicos no Aleatorizados
II-2	Estudios analíticos Cohorte o Caso-Control
II-3	Estudios Observacionales no controlados, Series de Casos
III	Opinión de autoridades

#### Grado de evidencia

a	Calidad alta. Investigación posterior probablemente no cambie la confiabilidad del efecto estimado
B	Calidad Moderada. Investigación posterior probablemente influya en la confiabilidad del efecto estimado e incluso probablemente lo cambie
C	Baja Calidad. Investigación posterior es muy probable que influya en la confiabilidad del efecto estimado e incluso lo modifique
D	Muy Baja Calidad. El efecto estimado es incierto

#### Fortaleza de la Recomendación

1	Fuerte, basado en el grado de evidencia, consenso de opinión y beneficio estimado para el paciente
2	Débil, basado en evidencia de pobre calidad y/o Opinión divergente

Fuente: Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60:1611-29.

### AASLD Practice Guideline Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis

#### Grado de Recomendación y Nivel de Evidencia

Clase I	Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que la evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento es benéfico, útil y Efectivo
Clase II	Condiciones para la cual existe evidencia conflictiva o bien opinión divergente acerca de la utilidad/eficacia de la evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento
Clase IIa	Peso de la Evidencia/Opinión esta en favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	Utilidad/eficacia es menor a la establecida por la Evidencia/opinión
Clase III	Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que la evaluación diagnóstica, procedimiento o tratamiento No es útil/efectiva y en algunos casos quizás dañina
Nivel A	Información procedente de meta análisis o ensayos clínicos aleatorizados
Nivel B	Información procedente de un ensayo aleatorizado o estudios no aleatorizados
Nivel C	Únicamente Consenso, opinión de expertos, estudio de caso

Fuente: Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2010; 51: 2193-213.

## 5.3. Escalas 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 4-6ª 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: 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.

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**

<b>Enfermedad</b>	<b>Frecuencia</b>
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.

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; 513-31

**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: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cromatina</li> <li>- Ribonucleoproteínas</li> <li>- Complejos de ribonucleoproteínas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI</li> <li>- CBP</li> <li>- CSP</li> <li>- DILI</li> <li>- VHC Crónica</li> <li>- VHB Crónica</li> <li>- NASH</li> </ul>	Diagnóstico de HAI tipo 1
AML*	Microfilamentos (Filamentos de actina) y filamentos intermedios (Vimentina, desmina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI</li> <li>- CBP</li> <li>- CSP</li> <li>- DILI</li> <li>- VHC Crónica</li> <li>- VHB Crónica</li> <li>- NASH</li> </ul>	Diagnóstico HAI tipo 1
LKM 1*	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI tipo 2</li> <li>- VHC crónica</li> </ul>	Diagnóstico de HAI tipo 2
LC 1*	Formiminitransferasa ciclo deaminasa (FTCD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI tipo 2</li> <li>- VHC crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de HAI tipo 2</li> <li>- Implicaciones pronósticas</li> <li>- Enfermedad Severa.</li> </ul>
pANCA (Atípico)	Proteínas de la lámina nuclear	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI</li> <li>- CSP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico HAI tipo 1</li> <li>- Reclasificación de la hepatitis crónica criptogénica como HAI tipo 1</li> </ul>
SLA	tRNP(ser)Sec	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI</li> <li>- VHC crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de HAI</li> <li>- Implicaciones pronósticas</li> <li>- Enfermedad severa</li> <li>- Recaída</li> <li>- Dependencia al tratamiento</li> </ul>
ASGPR	Receptor asialoglicoproteína	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAI</li> <li>- CBP</li> <li>- DILI</li> <li>- VHB, VHC, VHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implicaciones pronósticas</li> <li>- Enfermedad grave</li> <li>- Actividad histológica</li> <li>- Recaída</li> </ul>
LM	Citocromo P450 1 A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis inducida por dihidralazina</li> <li>- Hepatitis por APECED</li> </ul>	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 hepato-renal, 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**

<b>Característica</b>	<b>HAI tipo 1</b>	<b>HAI tipo 2</b>
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, EII, 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	$\geq 1:40$	1
ANA o SMA	$\geq 1:80$	2a
o anti-LKM-1	$\geq 1:40$	
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  $\geq 7$ : 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**

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>	<b>Contraindicación</b>
AST $\geq$ 10 veces su VAN	Síntomas (Fatiga, artralgias e ictericia)	Asintomáticos con niveles séricos de AST y $\gamma$ globulina normales o ligeramente elevados.
AST $\geq$ 5 veces su VAN asociado a $\gamma$ globulina $\geq$ 2 veces su VAN	AST y/o $\gamma$ 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 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 verterbral , psicosis, riesgo de diabetes, hipertensión descontrolada o intolerancia conocida a la prednisona y/o azatioprina

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

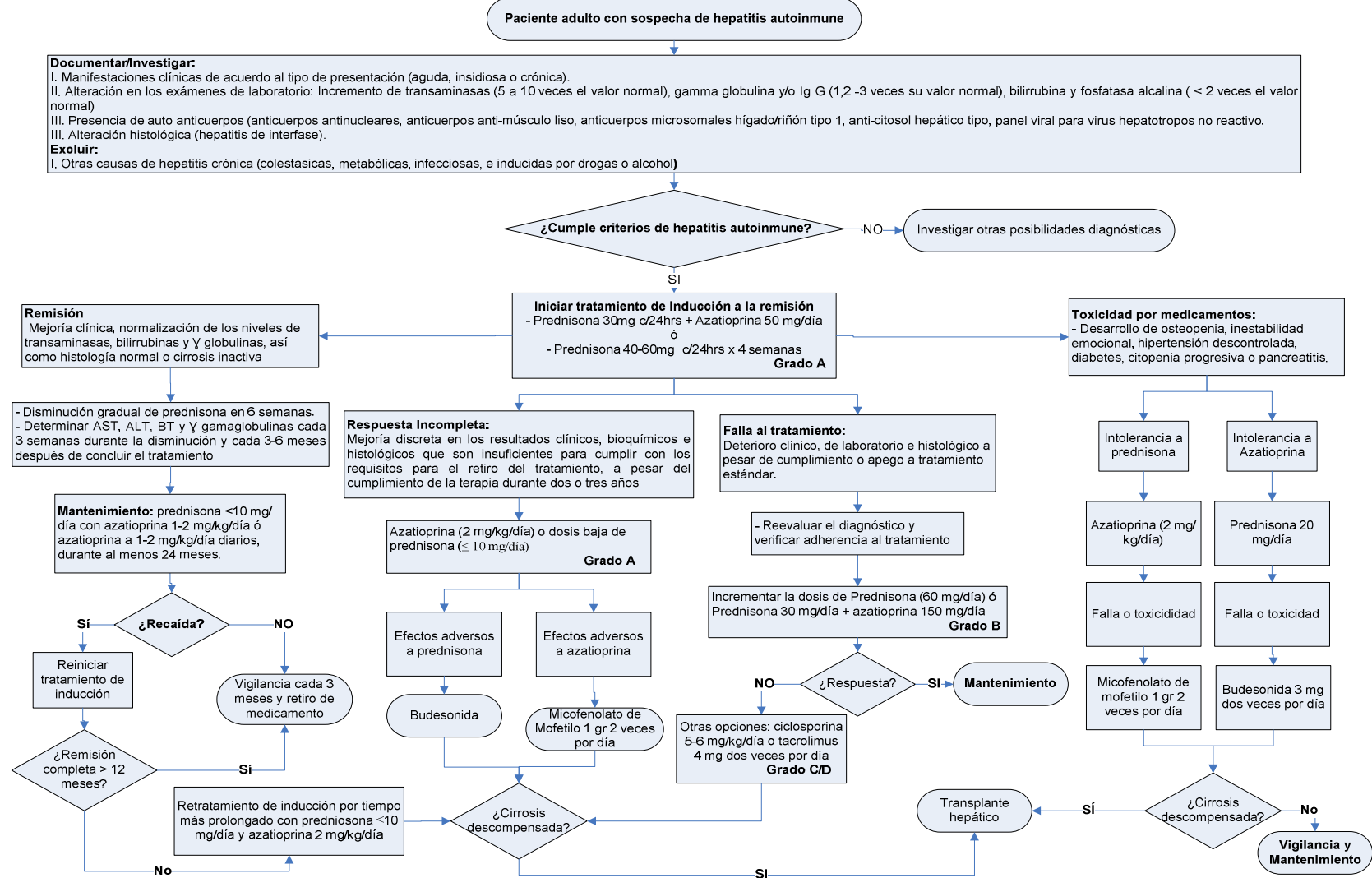
Fuente: Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergni D, Vierling JM et al. AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51(6):3-31

**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><b>Esteroides:</b> Cushing iatrógeno, alopecia, inestabilidad emocional, intolerancia a la glucosa, cataratas, osteopenia, compresión vertebral, diabetes, psicosis, hipertensión, pancreatitis, infecciones oportunistas malignidad.</p> <p><b>Azatioprina:</b> citopenias, leucopenia, trombocitopenia, náusea, émesis, 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.

## 5.4. Diagramas de Flujo

### Algoritmo. Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune



## 5.5. Listado de Recursos

### 5.5.1 Tabla de medicamentos

Medicamentos mencionados indicados en el tratamiento de la Hepatitis Autoinmune del **Cuadro Básico del IMSS:**

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.5 306.00	Ácido micofenólico o	1 gr. c/12hrs	Comprimido 500 mg Caja con 50 comprimidos	12 meses	Temblor, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipokalemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas	El aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestiramina e hidróxido de aluminio y magnesio disminuyen su absorción. Pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales.	Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.3 461.00	Azatioprina	Remisión 50mg c/24hrs  Mantenimiento 1-2 mg/kg peso/día  Falla al Tratamiento 150mg al día	tableta de 50 mg  Envase con 50 tabletas	12 meses	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad.	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.	Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes. Precauciones: Disfunción hepática, infecciones sistémicas.
010.000.4 505.00	Deflazacort	6 mg/día	Tableta 6 mg  Envase con 20 tabletas	6 meses	Trastornos gastrointestinales sistémicos, metabólicos y nutricionales, del sistema nervioso central y periférico, psiquiátricos y de la piel.	Con glucósidos cardíacos o diuréticos se incrementa el riesgo de hipokalemia.	Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.4 507.00	Deflazacort	30 mg/día	Tabletas de 30 mg  Envase con 10 tabletas	6 meses			
010.000.1 095.00	Calcitriol	1 c/24hrs	Cápsula de gelatina blanda de 0.25 µg	6 meses	Náusea, vómito e hipercalcemia, la cual da lugar a calcificación vascular generalizada.	Antagoniza el efecto terapéutico de los bloqueadores de calcio. Con tiazidas aumenta el	Hipersensibilidad al fármaco o a la vitamina D e hipercalcemia. Precauciones: Pacientes

			Envase con 50 cápsulas.			riesgo de hipercalcemia.	con uso de digitálicos.
010.000.1 006.00	Calcio	500 a 1000 mg cada 12 horas	Comprimido efervescente de 500 mg  Envase con 12 comprimidos	6 meses	Trastornos gastrointestinales, hipercalcemia, náusea, estreñimiento y sed.	Las tetraciclinas y los corticosteroides disminuyen su absorción intestinal. Disminuye el efecto terapéutico de los bloqueadores de calcio. Incrementa el riesgo de toxicidad por digitálicos.	Hipersensibilidad al fármaco, hipercalcemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y cálculos renales
010.000.4 298.00	Ciclosporina	5-6mg/kg/día hasta lograr una concentración sanguínea entre 100-250 ng/ml	Cápsula de gelatina de 100 mg  Caja con 50 cápsulas	6 meses	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertrichosis, fatiga.	Los alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Los barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina y octreotida disminuyen su concentración. La eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alpurinol, aumentan su concentración. La administración conjunta con aminoglucósidos, amfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina y prednisolona.	Hipersensibilidad al fármaco y al aceite de ricino polioximetilado cuando se administra por vía endovenosa.
010.000.4 306.00	Ciclosporina	5-6mg/kg/día hasta lograr una concentración sanguínea entre 100-250 ng/ml	Cápsula de gelatina de 25 mg  Envase con 50 cápsulas	6 meses			
010.000.0 476.00	Metilprednisolona	500 mg-1 g	Cada frasco ampola con Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg.	3-5 días	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma	Los diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B aumentan la hipokalemia. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación	Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, insuficiencias hepática y

			Envase con 50 frascos ampula y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente		hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento y trastornos hidroelectrolíticos.	hepática. Los estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción. Con digitálicos aumenta el riesgo de intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de isoniazida.	renal e inmunodepresión.
010.000.1 759.00	Metotrexato	Oral, Adultos: 7.5 a 15 mg una vez por semana	TABLETA Cada tableta contiene: Metotrexato sódico equivalente a 2.5 mg de metotrexato Envase con 50 tabletas.	6 meses	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad	La sobredosificación requiere de folinato de calcio intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar
010.000.0 472.00	Prednisona	<u>Oral</u>  Adultos: De 5 a 60 mg/día, dosis única o fraccionada cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; y posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis máxima: 250 mg/día.	Tableta 5 mg  Envase con 20 tabletas	12 meses	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada y retraso en el crecimiento	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica. Aumenta la biotransformación de isoniazida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemida y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal. El paracetamol incrementa el metabolito hepatotóxico.	Hipersensibilidad al fármaco y micosis sistémica. Precauciones: Úlcera péptica, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencias hepática y renal e inmunosupresión
010.000.0 473.00	Prednisona		Tableta 50 mg  Envase con 20 tabletas	12 meses			
010.000.5 082.00	Tacrolimus	Adultos o niños: 0.15 a 0.30 mg/kg de peso corporal/día, fraccionar en dos tomas	Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 5	6 meses	Cefalea, temblor, insomnio, diarrea, náusea, anorexia, hipertensión arterial, Hiper o hipokalemia,	Con bloqueadores de canales de calcio, procinéticos gastrointestinales, antimicóticos,	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Puede aumentar la



			mg de tacrolimus				
			Envase con 50 cápsulas				
010.000.5 082.01	Tacrolimus	Adultos o niños: 0.15 a 0.30 mg/kg de peso corporal/día, fraccionar en dos tomas	Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 5 mg de tacrolimus	6 meses	hiperglucemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitosis, dolor abdominal y lumbar, edema periférico, derrame pleural, atelectasia, prurito, exantema, nefropatía tóxica.	macrólidos, bromocriptina, ciclosporina, aumenta su concentración plasmática. Con anticonvulsivos, rifampicina y rifabutina pueden disminuirla. Con otros inmunosupresores aumenta su efecto farmacológico y con ahorradores de potasio se favorece la hiperpotasemia.	susceptibilidad a las infecciones, riesgo para desarrollo de linfoma.
			Envase con 100 cápsulas				
010.000.5 084.00	Tacrolimus	Adultos o niños: 0.15 a 0.30 mg/kg de peso corporal/día, fraccionar en dos tomas	Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 1 mg de tacrolimus Envase con 50 cápsulas	6 meses			
010.000.5 084.01	Tacrolimus	Adultos o niños: 0.15 a 0.30 mg/kg de peso corporal/día, fraccionar en dos tomas	Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 1 mg de tacrolimus Envase con 100 cápsulas	6 meses.			

## 6. Glosario

**Falla al tratamiento:** Deterioro o empeoramiento clínico, de laboratorio o en los hallazgos histológicos a pesar de cumplimiento o apego al tratamiento estándar.

**Hepatitis Autoinmune Definitiva:** Se define como un puntaje  $> 15$  pretratamiento o  $> 17$  postratamiento por los criterios de la IAIHG y  $\geq 7$  por los criterios simplificado de diagnóstico de la HAI.

**Hepatitis Autoinmune Probable:** Se define como un puntaje de 10-15 pretratamiento y de 12-17 postratamiento por los criterios de la IAIHG y de 6 por los criterios simplificado de diagnóstico de la HAI.

**Hepatitis de interfase:** Infiltrado linfoplasmocitario que atraviesa la placa limitante.

**Inducción:** Tratamiento para lograr la mejoría clínica, histológica y bioquímica en pacientes con Hepatitis Autoinmune activa con el fin de alcanzar la remisión de la enfermedad.

**Mantenimiento:** tratamiento encaminado a perpetuar el estado de remisión para prevenir recaídas con los mínimos efectos secundarios.

**Placa limitante:** es la interfase entre el espacio porta y las láminas hepáticas.

**Recaída:** Aumento de la AST a más de 3 veces su valor alto normal y/o aumento de las  $\gamma$ -globulinas a 2 g/dl además de aumento de la actividad necroinflamatoria determinada por la reaparición de hepatitis de interfase, posterior a la suspensión del tratamiento.

**Remisión:** Mejoría de la sintomatología clínica, normalización de las transaminasas ( $AST \leq 2$  veces su valor alto normal), bilirrubinas, gama globulinas (IgG); mejoría histológica (ausencia de Hepatitis de Interfase o cirrosis con actividad mínima o inactiva).

**Respuesta incompleta:** mejoría discreta en los resultados clínicos, bioquímicos e histológicos que son insuficientes para cumplir con los requisitos para el retiro del tratamiento, a pesar del cumplimiento de la terapia durante dos o tres años.

**Toxicidad a fármacos:** Desarrollo de efectos secundarios severos tales como: osteopenia sintomática, psicosis, citopenias, supresión de la médula ósea, alteraciones hematológicas, entre otros que condicionan disminución de la dosis o suspensión temprana del tratamiento

## 7. Bibliografía

1. Abdollahi MR, Somi MH, Faraji E. Role of international criteria in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:3629-3633.
2. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, Michitaka K, Matsuura B, Hiasa Y, Horiike N. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:255-258.
3. Abu Faddan NH, Abdel-Baky L, Aly SA, Rashed HA. Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in Upper Egypt. *Arab J Gastroenterol* 2011;12:178-183.
4. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013-1015.
5. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol* 2005; 42: 93-99.
6. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:57-63.
7. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:313-333.
8. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:129-143.
9. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532-538.
10. Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497.
11. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-1548.
12. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:58-72.
13. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195-201.
14. Czaja AJ. Performance parameters of the conventional serological markers for autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:545-554.
15. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:958-976.
16. Dumortier J, Arita CT, Rivet C, LeGall C, Bouvier R, Fabien N, et al. Long-term treatment reduction and steroids withdrawal in children with autoimmune hepatitis: a single centre experience on 55 children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1413-1418.

17. Efe C, Ozaslan E, Purnak T, Ozseker B, Kav T, Bayraktar Y. Liver biopsy is a superior diagnostic method in some patients showing the typical laboratory features of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:185-188.
18. Enweluzo C, Aziz F, Mori A. Comparing efficacy between regimens in the initial treatment of autoimmune hepatitis. *J Clin Med Res* 2013;5:281-285.
19. 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;42:53-62.
20. García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A et al. A clinical study of adult autoimmune hepatitis in Valencia, Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:400-404.
21. Gleeson D, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-1629.
22. Guerrero-Hernández I, Montañó-Loza A, Gallegos-Orozco JF, Weimersheimer-Sandoval M. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: dependent or independent association?. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:240-243.
23. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
24. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063-3070.
25. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, Sterling RK. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036-1040.
26. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, Gleeson D. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-1989.
27. Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996-1003.
28. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, Bonacini M. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:799-802.
29. Invernizzi P, Mackay IR. Autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3290-3291.
30. Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:619-627.
31. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
32. Koay LB, Lin CY, Tsai SL, Lee C, Lin CN, Sheu MJ, Kuo HT, Sun CS. Type 1 autoimmune hepatitis in Taiwan: diagnosis using the revised criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1978-1984.
33. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191-198.

34. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;41:126-139.
35. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-182.
36. Luxon BA. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:461-478.
37. Lüth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926-930.
38. Mackay IR. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3292-3300.
39. Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S, Sotoudeh M, et al. Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients. *Hepat Mon* 2012;12:92-99.
40. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011;2011:390916. doi: 10.1155/2011/390916. Epub 2011 May 15.
41. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
42. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-1206.
43. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver disease: news and perspectives. *Transl Med UniSa* 2011;1:195-212.
44. Miyake Y, Yamamoto K. Current status of autoimmune hepatitis in Japan. *Acta Med Okayama* 2008;62:217-226.
45. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138-1145.
46. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944-1951.
47. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-1012.
48. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85-92.
49. Muñoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011;44:543-548.
50. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, Stedman CA. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681-1686.
51. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340-347.
52. Ridaura-Sanz C. La biopsia hepática. *Acta Pediatr Mex* 2008;29:216-226.

53. Schaefer EA, Pratt DS. Autoimmune hepatitis: current challenges in diagnosis and management in a chronic progressive liver disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:84-89.
54. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691-707. Revision sistemática
55. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1410-1414.
56. Sultan MI, Biank VF, Telega GW. Successful treatment of autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:492-494.
57. Teufel A, Galle PR, Kanzler S. Update on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1035-1041.
58. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828-1835.
59. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009;29:254-261.
60. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155-161.
61. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, Heneghan MA. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50:538-545.
62. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887-913.
63. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011;55:636-646.

## 8. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano de Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano de Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

### **Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS**

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. María Luisa Betancourt Falcó	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE



## 9. Comité Académico

### **Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE**

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Ricardo Jara Espino	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador