

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE. ESTUDIO DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL

Juan Carlos Ramón¹, Lisseth Alexandra Montenegro¹, Layla Viviana Reinoso¹, Oliver Esteban Montenegro², William Miguel Sangurima Quinde¹, Camila González Dominguez¹, Joselyn Hernández Paladines¹, Paul Castillo Espinoza¹, Guillermo Lopez¹, Eduardo González³, Juan Cordero¹, Esteban González Dominguez^{4,5}

DOI: 10.48018/RMVv34i23



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International.

1 Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas.

Escuela de Medicina. Cuenca - Ecuador.

2 Universidad Hemisferios. Facultad de Ciencias de la Salud. Quito, Ecuador.

3 Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo. Cirugía General y Endoscopia Digestiva. São Paulo - Brazil.

4 Hospital Santa Inés. Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático. Cuenca - Ecuador.

5 Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina. Departamento de Gastroenterología. Cuenca - Ecuador.

Juan Carlos Ramón:

orcid.org/0009-0008-2889-9907

Lisseth Alexandra Montenegro:

orcid.org/0009-0000-8590-396X

Layla Viviana Reinoso:

orcid.org/0009-0005-6221-2978

Oliver Esteban Montenegro:

orcid.org/0000-0003-0859-3288

William Miguel Sangurima:

orcid.org/0009-0008-3168-4421

Camila González Dominguez:

orcid.org/0000-0002-0685-730X

Joselyn Hernández Paladines:

orcid.org/0000-0002-8042-3032

Paul Castillo Espinoza:

orcid.org/0000-0003-1912-6765

Guillermo Lopez:

orcid.org/0000-0002-6823-8440

Eduardo González:

orcid.org/0000-0001-8518-976X

Juan Cordero:

orcid.org/0000-0003-4462-6788

Esteban González Dominguez:

orcid.org/0000-0002-3955-6714

*Corresponding author: Juan Carlos Ramón Lopez

E-mail: jnrmlpz033@gmail.com

Article history

Received: 12 - Dec - 2022

Accepted: 27 - Mar - 2023

Publish: 01 - Jan - 2024

STROBE 2008 Check List statement: The author has read the STROBE 2008 Check List and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE 2008 Checklist.

Conflict of interest: The authors have full freedom of manuscript preparation, and there were no potential conflicts of interest.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Citation: González Dominguez E, Ramon Lopez JC, Sangurima Quinde WM, González Dominguez C, Hernandez Paladines J, Espinoza Castillo P, et al. FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE. ESTUDIO DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL. Rev Med Vozandes. 2023; 34 (2): 19-29

Resumen

Introducción

En la actualidad, se observa una amplia diversidad clínica en la forma en que se manifiesta la hepatitis autoinmune (HAI). Debido a la ausencia de características distintivas en los exámenes de diagnóstico, esta enfermedad suele considerarse poco común y a menudo no se diagnostica correctamente.

Objetivos

Determinar la frecuencia y características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo Enero-2017 al Diciembre-2021.

Metodología

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y retrospectivo en pacientes diagnosticados con Hepatitis Autoinmune. Se utilizó la información recopilada de forma anónima de la base de datos del hospital, utilizando formularios, y se creó una matriz en Excel con los datos. Estos datos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS versión 23.

Resultados

Del conjunto de casos recopilados con el código CIE 10 (K75.4), el 36% de la muestra (n=88) fue confirmado como Hepatitis Autoinmune (HAI) definitiva después del tratamiento, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. En este grupo, la mayoría de los casos corresponden a mujeres (85%). La forma de presentación más común de la HAI fue la crónica (39%), a menudo asociada con hipotiroidismo. Los síntomas más significativos fueron dolor abdominal (78%) e ictericia (54%). El síndrome de superposición se observó en el 26% de todos los pacientes. Los hallazgos inmuno histológicos predominantes fueron la presencia de anticuerpos antinucleares (83%) y anticuerpos antimúsculo liso (20%), así como la presencia de hepatitis de interfaz (36%). Las terapias recomendadas para estos pacientes incluyeron terapia combinada inicial (56%) y tratamiento inmunomodulador de mantenimiento (50%).

Conclusión

En la muestra analizada, se observa una incidencia elevada de Hepatitis Autoinmune (HAI), siendo más predominante en el sexo femenino; y la forma de presentación más prevalente fue la crónica, con características clínico-epidemiológicas que son similares a las reportadas en otros estudios.

Palabras Clave: Hepatitis autoinmune. Características clínicas. Ictericia. Síndrome de superposición.

CRedit - Contributor Roles Taxonomy:

Conceptualización: todos los autores, Curación de datos: EGD - JRL - WMS, Análisis formal: JRL - WMS - JHP - PCE, Adquisición de fondos: todos los autores, Investigación: JRL - WMS - JHP - PCE, Metodología: EGD - JRL - WMS, Administración del proyecto: EGD, Recursos: todos los autores, Supervisión: EGD, Validación: EGD - CGD - EG - JC, Visualización: todos los autores, Redacción - borrador original: JCR - WMS - JHP, PCE, Redacción - revisión y edición: JCR - WMS - JHP, PCE.

Keywords: Autoimmune hepatitis. Clinical features. Jaundice. Overlap syndrome.

Abstract

FREQUENCY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS. DESCRIPTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Introduction

Currently, there is a wide clinical diversity how autoimmune hepatitis (AIH) manifests itself. In agreement to the absence of distinctive features on diagnostic tests, this disease is generally considered to be rare and is not correctly diagnosed.

Objectives

To determine the frequency and clinical characteristics of patients with autoimmune hepatitis seen at the José Carrasco Arteaga Specialty Hospital in the period January 2017 to December 2021.

Methodology

A descriptive and retrospective analysis was performed in patients diagnosed with autoimmune hepatitis. Information collected anonymously from the hospital database used, using forms, and a database was created. Data were analyzed with SPSS version 23 statistical software.

Results

From the set of cases collected with ICD 10 code (K75.4), 36% of the sample (n=88) confirmed as definite Autoimmune Hepatitis (AIH) After treatment, following the inclusion and exclusion criteria. In this group, the majority of cases corresponded to women (85%). The most common form of presentation of AIH was chronic (39%), often associated with hypothyroidism. The most significant symptoms were abdominal pain (78%) and jaundice (54%). Overlap syndrome observed in 26% of all patients. The predominant immunohistologic findings were the presence of antinuclear antibodies (83%) and antimuscle smooth muscle antibodies (20%), as well as the presence of interface hepatitis (36%). Recommended therapies for these patients included initial combination therapy (56%) and maintenance immunomodulatory treatment (50%).

Conclusion

In the sample analyzed, a high incidence of Autoimmune Hepatitis (AIH) observed, being more predominant in the female sex, and the most prevalent form of presentation was chronic, with clinical-epidemiological characteristics that are similar to those reported in other studies.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) se trata de una enfermedad de tipo inflamatoria crónica, que se caracteriza por autoanticuerpos circulantes que ataca al tejido hepático generando un proceso de inflamación, necrosis progresiva y tendencia a desarrollar cirrosis⁽¹⁾. Posee, además, una gran variedad de presentaciones clínicas, pero se presenta

típicamente como una enfermedad crónica con síntomas inespecíficos (fatiga, malestar general, artralgias o amenorreas). Puede ser asintomática y solo realizar el diagnóstico a raíz de la elevación de los niveles de transaminasas en exámenes de rutina⁽⁵⁾.

Las enfermedades hepáticas son comunes y en su gran mayoría silenciosas, siendo una importante causa de muerte a nivel mundial. Las principales causas de daño hepático son las enfermedades virales, la esteatohepatitis no alcohólica y el exceso de alcohol⁽⁹⁾. La HAI, la cual se caracteriza por inflamación y necrosis hepatocelular continua y con gran tendencia a desarrollar cirrosis, es considerada como parte del grupo de enfermedades raras, no obstante, su frecuencia, al igual que otras enfermedades autoinmunes, ha incrementado^(4,11,12).

La incidencia anual y una tasa de prevalencia de HAI en todo el mundo es de 1,37 por 100.000 y 17,44 por 100.000 personas, respectivamente. Esta enfermedad se presenta mayormente en Norteamérica y Europa y en menor proporción en el pacífico asiático. La incidencia anual combinada en la población asiática (1,31 / 100.000) fue similar a la de la población europea (1,37 / 100.000) y estadounidense (1,00 / 100.000). Datos epidemiológicos en Latinoamérica demuestran que HAI es responsable de 56,6% de las enfermedades hepáticas autoinmunes en Cuba, 4% a 6% de los trasplantes de hígado adultos en Perú, y es el segundo factor causante más común de insuficiencia hepática aguda en Argentina (25% de los casos)⁽¹³⁾.

Cabe destacar que, dentro del ámbito nacional o local no se tiene información suficiente ni estudios o datos que reflejen la realidad de la patología por lo que en el ámbito científico se trata de un área poco estudiada, que mediante este estudio se objetiva esclarecer datos sobre variables de interés de dicha patología.

La siguiente investigación está enfocada en determinar frecuencia y características clínicas más frecuentes en pacientes que reúnen los criterios de diagnóstico de hepatitis autoinmune, la relevancia humana y social radica en que, al ser una enfermedad muchas veces subdiagnosticada, mal diagnosticada o subtratada, debido al poco conocimiento sobre el mismo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, en pacientes con hepatitis autoinmune utilizando la base de datos del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo de Enero del 2017 a Diciembre del 2021. La muestra la conformaron 88 historias clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en consulta externa, hospitalización y urgencia; el cual fue aprobado por el comité de bioética de la universidad de Cuenca.

Se obtuvo un total de 388 registros de los cuales se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que fueron diagnosticados y registrados con el CIE 10 (K75.4) correspondiente a hepatitis autoinmune. Mientras que se excluyeron las historias clínicas incompletas, pacientes de nacionalidad extranjera, historias clínicas repetidas y con errores de registros de diagnóstico.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad que presenta una variabilidad de manifestaciones y se encuentran pocos exámenes que la confirmen. En el siguiente estudio se calcula con una alta frecuencia los síntomas como : ictericia , dolor abdominal , malestar general y los estudios de laboratorio por los cuales se puede llegar a un diagnóstico certero.

Análisis De Datos

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS en su versión 23 y Excel, las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba kolmogorov-smirnov con la finalidad de determinar su distribución, medias y desviaciones estándar además medianas y rangos intercuartil, de igual manera, en lo que respecta a las características cualitativas las variables serán graficadas como recuentos y porcentajes, los resultados se expondrán en tablas de contingencia.

Aspectos Éticos

- Se aprobó por el comité de bioética de la Universidad de Cuenca (COBIAS-UCUENCA) con protocolo número 2702-M
- Los autores del estudio refieren no tener conflictos de interés.
- La base de datos fue anonimizada y manejada con estricta confidencialidad.
- Los resultados obtenidos tendrán beneficios tanto para médicos y estudiantes del área de salud, además de los pacientes, familiares de estos y la población general, permitirá conocer la frecuencia de la enfermedad y su forma de presentación más común en nuestro medio.
- El estudio no presenta ningún riesgo para la salud del paciente debido a que la información obtenida fue a partir de la base de datos anonimizada.
- Las recomendaciones de este estudio se basan en las guías de STROBE.⁽⁵⁹⁾

RESULTADOS

Al culminar la recolección de datos, se realizó un análisis en donde se integró las distintas variables según la muestra.

Del total de 88 pacientes un 64,8% (n=57) tuvieron el diagnóstico de HAI probable antes del tratamiento, mientras que el 29,5% (n=26) fueron diagnosticados con HAI definida. Posterior al tratamiento, el porcentaje de pacientes con HAI probable disminuyó a 45,5% (n=40), mientras que el de HAI definida aumentó a 36,4% (n=32). (**Tabla 1**)

La muestra del presente estudio estuvo conformada principalmente por individuos del sexo femenino (85,2%; n=75) y por pacientes entre 40 a 64 años de edad (58%; n=51). El total de participantes eran de raza mestiza. (Tabla 2)

Se presenta los síntomas de presentación de la muestra, donde se observa que, en orden decreciente, el dolor abdominal (78,4%; n=69), la ictericia (54,5%; n=48) y el malestar general (46,6%; n=41) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. (Tabla 3)

Tabla 1. Frecuencia de hepatitis autoinmune en el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

	n	%
Diagnóstico Pretratamiento		
No	5	5,7
HAI Probable	57	64,8
HAI Definida	26	29,5
Diagnóstico Postratamiento		
No	5	5,7
HAI Probable	40	45,5
HAI Definida	32	36,4
No recibe	11	12,5
Total	88	100,0
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Tabla 2. Características generales de los pacientes con hepatitis autoinmune incluidos en el estudio.

	n	%
Sexo		
Masculino	13	14,8
Femenino	75	85,2
Grupos Etarios		
Menor a 10 años	1	1,1
10 - 19 años	3	3,4
20 - 39 años	22	25,0
40 - 64 años	51	58,0
Mayor o igual a 65 años	11	12,5
Etnia		
Mestizo	88	100
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Del total de pacientes, un 56,8% (n=50) tuvo una presentación clínica crónica de la HAI, mientras que el 30,7% (n=27) tuvo una presentación aguda. Al momento del diagnóstico de HAI, el 51,1% (n=45) de los pacientes presentaban cirrosis hepáticas. Además, se encontró que el hipotiroidismo (39,8%; n=35),

la artritis reumatoide (14,8%; n=13) y el lupus eritematoso sistémico (11,4%; n=10) fueron las enfermedades más frecuentemente asociadas al diagnóstico de HAI. (Tabla 4)

Los anticuerpos más frecuentemente detectados en los pacientes con HAI fueron los anticuerpos anti-nucleares, en el 83% (n=73) de los individuos, y los anticuerpos antimúsculo liso en el 20,5% (n=18) de estos. Con respecto a los resultados en biopsia, los hallazgos más frecuentes fueron la hepatitis de interfaz con el 36,4% (n=32) de representación y la presencia de células plasmáticas en el 12,5% (n=11) de las muestras. (Tabla 5)

Tabla 3. Síntomas de presentación en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Síntomas de presentación		
Dolor abdominal	69	78,4
Ictericia	48	54,5
Malestar generalizado	41	46,6
Síntomas urinarios	29	33,0
Artralgias	28	31,8
Prurito	23	26,1
Dermatológicos	22	25,0
Náuseas/Vómito	21	23,9
Anorexia	18	20,5
Cefalea	17	19,3
Astenia	14	15,9
Coluria	14	15,9
Fatiga	13	14,8
Coagulopatía	9	10,2
Acolia	6	6,8
Ascitis	5	5,7
Alteración del Estado de Conciencia	3	3,4
Amenorrea	3	3,4
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

En los estudios complementarios en donde se incluye la determinación de anticuerpos y biopsia a un 68,2% (n=60) de la muestra y se evidenció en el grupo de pacientes donde no se logró el control de las enzimas hepáticas posterior al tratamiento (n=38), se observó que solo al 76,3% (n=29) de estos se les realizó estudios de descartar o confirmación del síndrome de superposición, mientras que, en el 21,1% (n=8) no se investigó adecuadamente.

Tabla 4. Características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Presentación clínica		
Hiperaguda o fulminante	3	3,4
Aguda	27	30,7
Aguda en insuficiencia hepática crónica	8	9,1
Crónica	50	56,8
Cirrosis al diagnóstico		
Si	45	51,1
No	43	48,9
Enfermedades asociadas		
Hipotiroidismo	35	39,8
Artritis reumatoide	13	14,8
Lupus Eritematoso Sistémico	10	11,4
Osteoporosis	4	4,5
Síndrome Sjögren	4	4,5
Síndrome Antifosfolípido	3	3,4
Vasculitis	2	2,3
Ninguna	36	40,9
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Tabla 5. Diagnóstico por laboratorio e histológico de pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Diagnóstico por anticuerpos		
Anti-nucleares	73	83,0
Anti-músculo liso	18	20,5
Anti-mitosomas hepato-renales	4	4,5
Anti-antígenos hepáticos solubles	2	2,3
Anti-mitocondrias	10	11,4
Negativos	6	6,8
Diagnóstico por biopsia		
Hepatitis de Interfaz	32	36,4
Células plasmáticas	11	12,5
Rosetas	3	3,4
Cambios biliares	1	1,1
Otras características	14	15,9
No se realiza	30	34,1
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Tabla 6. Estudios complementarios y síndrome de superposición en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Estudios complementarios completos		
Si	60	68,2
No	28	31,8
Estudios de síndrome de superposición en no respondedores (n=38)		
Si	29	76,3
No	8	21,1
No amerita	1	2,6
Síndrome de superposición		
Colangitis Esclerosante Primaria	7	8,0
Colangitis Biliar Primaria	16	18,2
No	65	73,9
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Tabla 7. Tipo de hepatitis autoinmune en la muestra.

	n	%
Tipo de Hepatitis Autoinmune		
HAI-1	78	88,6
HAI-2		
Anticuerpos negativos	4	4,5
	6	6,8
HAI: hepatitis autoinmune.		
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Así, en 23 de los individuos de la muestra total fue posible el diagnóstico de síndrome de superposición, siendo la colangitis biliar primaria la más frecuentemente diagnosticada con el 18,2% (n=16) de representación. (Tabla 6)

El 88,6% (n=78) de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con HAI-1, mientras que solo 4,5% (n=4) fueron diagnosticados con HAI-2. (Tabla 7)

Durante el tratamiento inicial, el 56,8% (n=50) de los pacientes recibió terapia combinada

completa, mientras que, durante el tratamiento de mantenimiento, el 50% (n=44) de los individuos sólo recibió fármacos inmunomoduladores. De estos, la azatioprina fue el medicamento mayormente utilizado en los pacientes con HAI, con un 63,6% (n=56) de representación, el 25% (n=22) de los pacientes no recibieron nunca un inmunomodulador y reciben un tratamiento adicional no aprobado para HAI constando entre estos coenzima Q10, silimarina y otros. (Tabla 8)

Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Tratamiento Inicial		
Combinado completo	50	56,8
De remisión sin inducción	10	11,4
Con corticoterapia aislado	15	17,0
Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI	13	14,8
Tratamiento de mantenimiento		
Inmunomodulador	44	50,0
Corticoide ≤ 10 mg + Inmunomodulador	19	21,6
Corticoides en dosis de inducción	25	28,4
Tratamiento inmunomodulador		
Azatioprina	56	63,6
Micofenolato	8	9,1
Tacrolimus	2	2,3
Hidroxicloroquina	3	3,4
Tratamiento inadecuado no aprobado para HAI	22	25,0
HAI: hepatitis autoinmune.		
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

Tabla 9. Control de la enfermedad y trasplante hepático en pacientes con hepatitis autoinmune.

	n	%
Control de la enfermedad (enzimas hepáticas)		
Si	49	56,3
No	38	43,7
Trasplante hepático como alternativa terapéutica		
En lista de espera	11	12,5
Trasplantado	8	9,1
Pacientes con MELD < 17 o contraindicado	69	78,4
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

En relación al control de la enfermedad, se observó que en el 56,3% (n=49) de los pacientes se logró normalizar los niveles de enzimas hepáticas posterior al tratamiento de mantenimiento. Además, se encontró que el 9,1% (n=8) de los individuos habían recibido el trasplante de hígado, mientras que el 12,5% (n=11) se encontraban en la lista de espera. (Tabla 9)

Entre los efectos adversos o complicaciones más frecuentemente asociadas al tratamiento de la HAI de los pacientes incluidos en el estudio, se encuentra la osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas, con un 28,4 (n=25) y un 26,1% (n=23) de representación, respectivamente. Mientras que el 60,2% (n=53) de la muestra no presentó ningún efecto adverso al tratamiento. (Tabla 10)

Tabla 10. Efectos adversos del tratamiento de la hepatitis autoinmune.

	n	%
Osteoporosis/Osteopenia		
No	63	71,6
Si	25	28,4
Dislipidemias		
No	80	90,9
Si	8	9,1
Sobrepeso/Obesidad		
No	80	90,9
Si	8	9,1
Síndrome de Cushing		
No	82	93,2
Si	6	6,8
Trastornos hematológicos		
No	78	88,6
Si	10	11,4
Infecciones oportunistas		
No	65	73,9
Si	23	26,1
Sin complicaciones		
No	53	60,2
Si	35	39,8
Elaborado por: Ramon J. y Sangurima W.		
Fuente: Base de datos.		

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad que se caracteriza por ser necroinflamatoria y se encuentra mediada por mecanismos inmunológicos, las manifestaciones clínicas que pueden presentarse son inespecíficas y de igual manera su presentación variable, y puede llegar al desarrollo de cirrosis. Este tipo de patologías se considera poco frecuente y comúnmente infradiagnosticada debido a la variedad clínica de su presentación y al carecer de hallazgos patognomónicos en exámenes complementarios.

En el presente estudio se encontró una frecuencia del 29% de HAI definida antes del tratamiento, mientras que posterior al mismo ascendió a 36%, ya que el tratamiento es un criterio diagnóstico con gran peso para corroborar el diagnóstico de HAI⁽³⁸⁾. En concordancia con estos resultados, en el trabajo de Shen y cols.⁽⁴⁶⁾, se informó que cerca del 34% de los pacientes fueron diagnosticados con HAI definitiva después del tratamiento. Por su parte, Omagari y cols.⁽⁵¹⁾ informaron que, en 89 pacientes, se encontró una frecuencia de 46% de casos probables de HAI, y un 45% de casos definitivos, posterior a la administración del tratamiento. En el estudio prospectivo de Fernández y cols.⁽⁵²⁾, que incluyó a 106 pacientes, se encontró una prevalencia del 56,6% de HAI.

Por su parte, van Gerven y cols.⁽⁵³⁾ encontró que un total de 596 (97%) de los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de HAI; entre estos 442 (72%) pacientes podrían clasificarse como HAI definitiva y 154 (25%) como HAI probable, cifras que fueron considerablemente mayor a las observada en nuestra muestra. En contraposición, cifras más bajas fueron reportadas por Zheng y cols.⁽⁴⁸⁾, quienes informaron que, en su muestra, el 6,5% tenía HAI definida y otro 6,5% tenía HAI probable. Así, se hace evidente que existe una importante variedad en la incidencia de HAI a través del mundo, explicado quizás por las particularidades del estudio, la muestra y el grupo étnico analizado⁽⁵⁴⁾.

Es importante recalcar que con la aplicación del sistema de puntuación para el diagnóstico de HAI fue exitoso en la gran mayoría de nuestros pacientes, sin embargo, se evidencia un 5,7 % de pacientes que no cumplía los puntajes necesarios para catalogarlos como HAI probable o definitiva debido a que presentaban infecciones virales, anticuerpos negativos o una biopsia no compatible con HAI por lo que se les asignó erróneamente un registro con el código CIE-10 correspondiente a dicha enfermedad, no obstante, este resultado es compatible con los encontrados en Omagari y cols en donde, de 89 pacientes, el 4 % no cumplían con los criterios para HAI⁽⁵¹⁾.

Por otro lado, entre los síntomas de presentación más predominantes en la muestra, se encontró el dolor abdominal, la ictericia y el malestar generalizado, siendo la HAI crónica la forma de presentación más frecuente (56,8%), mientras que la forma aguda solo se presentó en el 30,7% de los casos. Zheng y cols.⁽⁴⁸⁾, reportaron principalmente fatiga, ictericia y anorexia, aunque también informaron sobre otros síntomas como diarrea, vómitos, picazón y dificultad para respirar. Asimismo, Shen y cols.⁽⁴⁶⁾, reportaron ictericia, fatiga y anorexia fueron los

síntomas más habituales, mientras que la forma de presentación crónica (60%) predominó sobre la forma aguda de HAI (40%). Fallatah y cols.⁽⁴⁷⁾, observaron que la ictericia y la HAI crónica fueron el síntoma y forma de presentación más frecuente en su estudio, teniendo un 36% de los casos una forma de presentación aguda. En Aljumah y cols.⁽⁴⁹⁾, los síntomas más predominantes fueron ictericia, seguido de fatiga, prurito y dolor abdominal, mientras que la presentación aguda de HAI se observó en un tercio de los sujetos. En Aljumah, la presentación de HAI crónica fue la más frecuente con 37,7% de los casos, seguido de la presentación aguda con el 30,7% de representación (50). Por su parte, Fernández y cols.⁽⁵²⁾, informan de un 35% de los pacientes tuvieron una presentación insidiosa de la HAI, mientras que el 11,7% tuvo una presentación aguda. Nuestros hallazgos van en la línea de lo reportado tanto por otros autores como en la literatura, donde se establece que la forma de presentación habitual de la HAI suele ser crónica o insidiosa, teniendo solo aproximadamente un tercio de los casos, una presentación aguda.

En conjunto con el diagnóstico de la HAI, casi la mitad de individuos presentaban cirrosis; mientras que, el hipotiroidismo, la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), fueron principalmente asociadas. Fallatah y cols.⁽⁴⁶⁾ informaron que, el 45% tenía cirrosis descompensada, mientras que, entre las patologías asociadas, el 9% presentó LES, el 6% tenía AR y el 3% presentó la enfermedad de Hashimoto. Por su parte, van Gerven y cols.⁽⁵³⁾, observaron enfermedades autoinmunes concomitantes en el 26% de sus pacientes, 9% de los cuales presentaban enfermedad tiroidea, 5% enfermedad inflamatoria intestinal, 4 % con artritis y 2 % con diabetes tipo I. Así mismo, Aljumah y cols.⁽⁴⁹⁾, halló que en el 10% y 7,1% de los pacientes, el diagnóstico de HAI se asoció con diabetes mellitus y con enfermedades tiroideas, respectivamente, informando que el 39% de los pacientes presentó fibrosis avanzada. Asimismo, también se reportó un 28,8% de pacientes con cirrosis, un 15% de casos con diabetes mellitus y un 10,8% de sujetos con enfermedades tiroideas en el estudio multicéntrico de Aljumah⁽⁵⁰⁾. La tasa de incidencia de cirrosis en el estudio de Fernández y cols.⁽⁵²⁾ fue de 38,3%, en el estudio de van Gerven y cols.⁽⁵³⁾ fue de 12%. Los hallazgos reportados previamente, son esperables, ya a la medida que se desarrolla inflamación y necrosis del tejido hepático, este se va fibrosando, dando lugar a la cirrosis; además, así mismo ha sido ampliamente documentado que el hipotiroidismo y otras enfermedades autoinmunes suelen presentarse como comorbilidad con HAI⁽⁵⁶⁾.

En esta investigación se evidenció que exámenes complementarios inmunológicos como los anticuerpos antinucleares confirmaron el diagnóstico en más de dos tercios de sujetos, a su vez en la biopsia se reportó hepatitis de interfaz en un tercio de la muestra, siendo estos los mejores pruebas confirman la HAI

En el estudio de Aljumah y cols.⁽⁴⁹⁾ notaron que las pruebas ASMA y ANA fueron positivas en un 69 % y 61% de su muestra respectivamente y se menciona que en la toma de muestra se presentó hepatitis de interfaz como hallazgos histológicos coincidiendo con nuestra investigación.

Así mismo los resultados, en el estudio multicéntrico se halló que el anticuerpo ANA en 132(62,4%) pacientes y ASMA en 133 (63%) fueron positivos. Además de que se encontró en el microscopio 85% la infiltración de células plasmáticas portal y lobular, seguido de hepatitis de interfase (82%)⁽⁵⁰⁾.

Igualmente, Shen y cols.⁽⁴⁶⁾, reportaron que entre el 55% y el 87% de su muestra fueron positivos para ANA. Al igual que Fernández y cols.⁽⁵²⁾, halló los anticuerpos ANA (71,7%) y los ASMA (65%), así como la infiltración celular mononuclear (80%) y la hepatitis de interfase (60%) fueron los resultados más frecuentes en su muestra. Por su parte, Josita y cols.⁽⁴⁵⁾ también informó resultados parecidos, a diferencia de que el hallazgo histológico más común fue emperipolesis. Zheng y cols.⁽⁴⁸⁾, reportaron que el 58,3% de su muestra presentaron ANA positivos, mientras que entre los hallazgos histológicos más frecuente se encontró a necrosis/inflamación lobulillar (91,7%) e infiltración de células plasmáticas en áreas lobulillares o portales (100%), mientras que solo en el 25% se evidenció hepatitis de interfaz y en el 16% se observó roseta hepática. Por otra parte, en la gran mayoría de los pacientes de este estudio, se realizó el diagnóstico de HAI tipo 1 (HAI-1), lo cual coincide con lo reportado por Fernández y cols. ANA y SMA positivos.⁽⁵²⁾

En los sujetos de este estudio, se logró un manejo adecuado de las enzimas hepáticas en al menos 56% de los pacientes y en los que no se pudo controlar; 75% (n=29) de individuos, se les realizó estudios para el descarte de síndromes de superposición que explicaran la falta de remisión, resultando que en casi el 20% (n=5) de estos, se hizo el diagnóstico de colangitis biliar primaria, mientras que en el 8% (n= 3) se hizo diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, por lo que resulta importante investigar sujetos postratamiento sin respuesta un síndrome de superposición ya que estos tiene un peor pronóstico. En línea con estos hallazgos, Fernández y cols.⁽⁵²⁾ informaron que, en su muestra, la tasa de remisión de la enfermedad fue del 55% y que el 15% de los pacientes presentaron el síndrome de superposición. Por su parte, van Gerven y cols.⁽⁵³⁾, encontraron una frecuencia de 14,7% del síndrome de superposición, siendo más prevalente el diagnóstico de colangitis biliar primaria (9%) sobre el de colangitis esclerosante primaria (6%). En contraste con estos hallazgos, en un estudio a gran escala donde se incluyeron paciente con HAI (58,1%), pacientes con colangitis biliar primaria (39,5%) y pacientes con ambos diagnósticos, se encontró que el síndrome de superposición sólo se presentó en el 2,4% de los casos⁽⁵⁷⁾.

Se encontró que la mayoría de las personas con HAI recibió tratamiento combinado completo como abordaje inicial, mientras que, en el manejo de mantenimiento, la azatioprina fue el fármaco mayormente indicado. Entre los efectos adversos al tratamiento, fueron reportados la osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas como las más frecuentes, en un 28,4% y 26,1% respectivamente, siendo los pacientes con corticoterapia aislado de manera crónica a dosis altas los más afectados y los que en su mayoría presentan complicaciones. De manera similar, Fallatah y cols.⁽⁴⁷⁾, informaron que la mayoría de sus pacientes recibieron terapia combinada completa al inicio, mientras que, durante el tratamiento de mantenimiento, el abordaje fue más variado, siendo indicada principalmente la azatioprina como inmunomodulador.

Entre los efectos adversos que más se presentaron en los pacientes, los autores reportaron que fueron la miopatía proximal, las infecciones secundarias y la pancitopenia. En el estudio de Aljumah y cols.⁽⁴⁹⁾, los pacientes analizados recibieron monoterapia inicial con esteroides, y gradualmente introdujeron la azatioprina (inmunomodulador), logrando la remisión en el 74% de los pacientes. En el otro estudio de Aljumah y cols.⁽⁵⁰⁾, como tratamiento inicial fue una combinación de prednisona y azatioprina, y una parte de pacientes cambiada a micofenolato (4,2%) y tacrolimus (2%), debido a la intolerancia a la azatioprina o a la falta de respuesta a los esteroides y la azatioprina. En el estudio de Fernández y cols.⁽⁵²⁾ la prednisona se usó como monoterapia en 22 pacientes (36%) y la prednisona más azatioprina, como combinación, en 28 (46%) pacientes. En el estudio Dalekos y cols.⁽⁵⁸⁾, (estudio longitudinal) en 259 pacientes con HAI, la tasa de control de la enfermedad varió entre el (83%-89%), la mayoría recibieron prednisona + micofenolato (72-78%), y como efectos secundarios se registró infecciones oportunistas, miopatías y osteoporosis. En el estudio de van Gerven y cols.⁽⁵³⁾, el 97% cumplió tratamiento de mantenimiento; 627 pacientes (49%) usaron prednisona y azatioprina, y 437 (34%) usaron prednisona o azatioprina. Al contrario, en el estudio de Josita y cols.⁽⁴⁵⁾ los pacientes recibieron la dosis recomendada de prednisona, y se retiró progresivamente después de la remisión.

La alternativa terapéutica fue que el 9% de los pacientes recibieron trasplante hepático y el 12 % quedó en lista de espera. En los estudios de Aljumah y cols. el 2%⁽⁵⁰⁾ y el 9%⁽⁵⁰⁾ de los pacientes fueron trasplantados. En el reporte de van Gerven y cols.⁽⁵³⁾ el 3% de los pacientes

fueron trasplantes hepáticos, con una media de 5 años de postratamiento; y el 2% están en lista de espera.

LIMITACIONES - SESGOS

El siguiente estudio fue realizado en el hospital público-privado José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, Ecuador del periodo Enero del 2017 a Diciembre del 2021.

CONCLUSIONES

Un total de 88 individuos fueron diagnosticados con HAI según CIE-10 de los cuales, sólo poco más de la 3era parte fueron categorizados con HAI definitiva según los criterios diagnósticos de HAI en adultos, posterior al tratamiento, además, de un 5.7% que tras la aplicación de criterios no tienen diagnóstico de HAI.

Los individuos de sexo femenino, con promedio de edad entre 40-64 años de etnia mestiza, fueron la muestra más prevalente.

La forma más frecuente de presentación fue la HAI crónica, que estuvo altamente asociada con el hipotiroidismo. De forma decreciente según el análisis los síntomas más predominantes

fueron el dolor abdominal, la ictericia y el malestar general. Concomitantemente durante el diagnóstico la mitad de pacientes presentó cirrosis. Poco más de 4ta parte presentó un síndrome de superposición, siendo la CBP su forma más representativa. Con respecto al 21,1% de pacientes postratamiento que no han tenido respuesta no han sido evaluados adecuadamente su síndrome.

Las pruebas más prevalentes en la muestra fueron los anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, similar, la hepatitis de interfaz fue el hallazgo histológico predominante.

Entre la muestra, el tipo de hepatitis más comúnmente hallado fue HIA-1. Para la medicación más de la mitad de pacientes usó el tratamiento combinado completo. Mientras que la mitad de individuos usó fármacos inmunomoduladores como la azatioprina.

Los efectos adversos más frecuentes vinculados con el tratamiento de HAI fueron la osteoporosis/osteopenia y las infecciones oportunistas.

REFERENCIAS

- Wolf D. Autoimmune Hepatitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/172356-overview#a1>
- Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American populations. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 9];34(10):1676–84. PMID: 31146297 DOI: 10.1111/jgh.14746 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146297/>
- Sucher E, Sucher R. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. DOI: 10.1155/2019/9437043 Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/9437043/>
- Arun S. Zakim and Borer's; *Fordtran's Hepatology, a textbook of liver disease*. 7th ed. Elsevier, editor. Vol. 1. BARCELONA: Elsevier; 2018. 220–240 p.
- Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoimmune [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000700008&lng=es&nrm=iso&tlng=es https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992004000700008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines* From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 9];72(2):671–722. PMID: 31863477 DOI: 10.1002/hep.31065 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863477/>
- Norris T. *Alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. 10th ed. Lalchandani R, editor. Vol. 1. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
- Lowe D, John S. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. *World J Hepatol* [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2022 Jun 9];10(12):911. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323516/>
- Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];70(4):773–84. DOI:10.1016/j.jhep.2018.11.006 Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827818325388/fulltext>
- Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Química clínica Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. 2008;14:11–2.
- Baiges A, García J. Enfermedades hepáticas raras ¿Qué significa? ¿Cómo afrontarlas por médicos y pacientes? | ASSCAT [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://asscat-hepatitis.org/enfermedades-hepaticas-raras-que-significa-como-afrontarlas-por-medicos-y-pacientes/>
- Pass W. Incidence of Autoimmune Hepatitis May Be Rising [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/945131>
- Riveiro M. Hepatitis Autoimmune, ¿una enfermedad infradiagnosticada? | ASSCAT [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://asscat-hepatitis.org/hepatitis-autoimmune-una-enfermedad-infradiagnosticada/>
- Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292004000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Terrabuio D, Porta G, Cañado E. Particularities of Autoimmune Hepatitis in Latin America. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 9];16(3):101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508781/>
- Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis—Update 2015. *J Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 9];62(1 Suppl):S100–11. PMID: 25920079 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920079/>
- Dávalos M, Román R, Bustios C, Zumaeta E, Yabar A. Hepatitis autoimmune: formas clínicas y factores relacionados con la respuesta al tratamiento. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 22];24(4):305–
- Prieto Ortiz JE, Preciado J, Pacheco SH. Hepatitis autoimmune. 2012 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcgv/v27n4/v27n4a07.pdf>
- Mourao A, Silva A. *Tratado de gastroenterología*. 2nd ed. Marinho J, editor. Vol. 1. Sao Paulo: Atheneu; 2016.

19. Estrada C. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE. 2019;1.
20. Feldman M, Lawrance S, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease ... - Google Libros [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=glrFDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=.+M.+Feldman.+Gastrointestinal+and+liver+Disease.+1+th+ed.+Philadelphia:+Elsevier%3B+2021.&ots=JMIgKhUJL_&sig=H-pTXIfy6zmuuqEsnFOIKdlo8o#v=onepage&q&f=false
21. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Tohma S, Yatsushashi H, Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Human Genomics* 2021 15:1 [Internet]. 2021 Jan 28 [cited 2022 Jun 9];15(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00301-4> - Available from: <https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-020-00301-4>
22. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Reports*. 2020 Dec 1;2(6).
23. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 Apr 12 [cited 2022 Jun 9];4. PMID: 29644994 DOI: 10.1038/nrdp.2018.17 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644994/>
24. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. *Liver International* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jun 9];39(6):1002-13. DOI: 10.1111/liv.14062 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14062>
25. Brasileira De Hepatologia Parte S. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia Parte I Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. 2015;
26. Lisboa P, Claudia B, Couto A. MANUAL DE CONDUTAS EM DOENÇAS COLESTÁTICAS E AUTOIMUNES DO FÍGADO. 2019;
27. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];80(2):150-9. DOI: 10.1016/j.rgmx.2015.04.001 Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-diagnostico-tratamiento-sindromes-sobreposicion-hepatitis-articulo-S0375090615000373>
28. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marziani M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jun 9];67(1):145-72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.011 Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016827817301861/fulltext>
29. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Reports*. 2020 Dec 1;2(6):100149.
30. Komory A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Dec 10;1:58-69.
31. Anand L, Choudhury A, Bihari C, Sharma BC, Kumar M, Maiwall R, et al. Flare of Autoimmune Hepatitis Causing Acute on Chronic Liver Failure: Diagnosis and Response to Corticosteroid Therapy. *Hepatology*. 2019 Aug 1;70(2):587-96.
32. Fragua E, Mata M. Trasplante hepático: indicaciones y resultados. Sección de Hepatología Unidad de Trasplante Hepático. 2008 May;7:113-7.
33. Hepp K. J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. General considerations, indications, and contraindications for liver transplantation in Chile: A multicenter consensus development document. *Rev Med Chil* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jun 9];136(6):793-804. DOI : 10.4067/S0034-98872008000600017 Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000600017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
34. Serrano MT, Lorente S, García-Gil A. Indicaciones del trasplante hepático. 2009; https://www.aegastro.es/documents/pdf/68_Indicaciones_del_trasplante_hepatico.pdf
35. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 9];72(2):671-722. DOI: 10.1002/hep.31065 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31065>
36. Brasileira De Hepatologia Parte S. Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia Parte I Para Diagnóstico e Tratamento das Doenças Colestáticas e Hepatite Autoimune. 2015;
37. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jun 9];62(1):S100-11. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.011 Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016827815001658/fulltext>
38. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 9];31(5):929-38. PMID: 10580593 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10580593/>
39. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Jun 9];48(1):169-76. PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537184/>
40. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jun 9];51(6):2193-213. PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513004/>
41. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611-29.
42. Sonthalia N, Rathi PM, Jain SS, Surude RG, Mohite AR, Pawar S v., et al. Natural History and Treatment Outcomes of Severe Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 22];51(6):548-56. PMID: 28272079 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000805 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272079/>
43. Onji M. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis, and acute liver failure. *Hepatal Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Oct 22];41(6):497-497. PMID: 21554505 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00810.x Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554505/>
44. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Oct 22];57(3):610-24. PMID: 22187100 DOI: 10.1007/s10620-011-2017-z Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187100/>
45. Josita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Oct 22];53(9):1079-88. PMID: 29476251 DOI: 10.1007/s00535-018-1444-4 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476251/>
46. Shen Y, Lu C, Men R, Liu J, Ye T, Yang L. Clinical and Pathological Characteristics of Autoimmune Hepatitis with Acute Presentation. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Oct 22];2018. PMID: 29744332 PMID: PMC5878912 DOI: 10.1155/2018/3513206 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744332/>
47. Fallatah HI, Akbar HO, Qari YA. Autoimmune hepatitis: Single-center experience of clinical presentation, response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 Oct 22];16(2):95-9. PMID: 20339178 PMID: PMC3016513. DOI: 10.4103/1319-3767.61235 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339178/>
48. Zheng L, Liu Y, Shang Y, Han Z, Han Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute severe autoimmune hepatitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 22];21(1):1-7 DOI: .10.1186/s12876-021-01653-4 Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-021-01653-4>
49. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: Clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Oct 22];18(3):439-44. PMID: 31040094 DOI: 10.1016/j.aohep.2018.09.001 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040094/>
50. Aljumah AA, al Ghamdi H, al Alwan A, Alkhormi A, Kuriry H, Al-Ashgar H, et al. Clinical Presentation, Treatment Outcome and Predictors of Severity in Autoimmune Hepatitis: A Retrospective, Multicenter Experience. *J Gastroenterol Hepatol Res* [Internet]. 2016 Aug 21 [cited 2022 Oct 22];5(4):2147-51. Available from: <http://www.ghnet.org/index.php/joghr/article/view/1818>
51. Omagari K, Kinoshita H, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan. *J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2022 Oct 22];34(2):221-6. PMID: 10213122 DOI: 10.1007/s005350050247 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213122/>

52. Fernández MIC, Hernández D la R, Cabrera Eugenio DE, Palanca W, Guridi ZD, González Fabián L. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 22];85:8.PMCID: PMC5681282.PMID: 29158853 Available from: /pmc/articles/PMC5681282/
53. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Majers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Oct 22];49(10):1245–54. DOI: 10.3109/00365521.2014.946083 - Available from: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/epidemiology-and-clinical-characteristics-of-autoimmune-hepatitis>
54. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 Oct 22];46(6):1828–35. PMID: 17705297 DOI: 10.1002/hep.21884 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705297/>
55. Díaz SR, Martínez CJ, Ramírez VS, Amador KA. Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos* [Internet]. 2021 Jun 22 [cited 2022 Oct 22];5(3):ág.6-17. Available from: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/288/392>
56. 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* [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Oct 22];42(1):53–62. PMID: 15954109 DOI: 10.1002/hep.20732 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15954109/>
57. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pysopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 22];9(3):392–8.PMID: 34221925 PMCID: PMC8237146 DOI: 10.14218/JCTH.2021.00008 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221925/>
58. Dalekos GN, Azariadis K, Lygoura V, Arvaniti P, Gampeta S, Gatselis NK. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: Disease characteristics, treatment response, and outcome. *Liver Int* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Oct 22];41(7):1592–9.PMID: 33896089 DOI: 10.1111/liv.14900 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33896089/>
59. Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2014). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*, 12(12), 1495–1499. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013> PMID: 25046131 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013