GMD
Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
TFEM 2505

FCM Facultad de Ciencias Médicas · UNR

Carrera de Especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

"El rol de los marcadores de actividad y fibrosis en la hepatitis autoinmune: Una herramienta eficaz en el control evolutivo"

Autor: Molinero, Lucía B.

Tutores: Lagrutta, Mariana; Bessone Fernando.

Colaboradores: Parodi, Roberto.

Hospital Provincial del Centenario

Año 2023

CLÍNICA MÉDICA
Hospital Centenario

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS 3
INTRODUCCIÓN 4
OBJETIVOS 7
MATERIALES Y MÉTODOS 8
DEFINICIONES Y VALORES DE REFERENCIA 10
RESULTADOS 12
DISCUSIÓN 23
ANEXOS 28
BIBLIOGRAFÍA 31

LISTADO DE ABREVIATURAS

HAI: hepatitis autoinmune.
IAIHG: International autoimmune hepatitis group/Grupo internacional de hepatitis autoinmune.
AASLD: American Association for the study of liver diseases/Asociación estadounidense para el estudio de enfermedades del hígado.
EASL: European Association for the study of the liver/Asociación europea para el estudio del hígado.
IgG: inmunoglobulina G.
ANA: Anticuerpos antinuclear.
AML: anticuerpos anti músculo liso.
Anti-LKM: anticuerpos anti microsomales de hígado y riñón.
Anti-SLA/LP: anticuerpos anti antígeno soluble hepático/antígeno hígado páncreas.
IQR: Intervalo intercuartil.
kPa: kilopascales.
Hb: hemoglobina.
Hto: hematocrito.
VCM: Volumen Corpuscular Medio.
HCM: Hemoglobina Corpuscular media.
CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media.
RDW SD: Desviación Estándar de la Amplitud de distribución eritrocitaria.
RDW CV: Coeficiente de Variación de la Amplitud de distribución eritrocitaria.
PLT: plaquetas.
VES: Velocidad de eritrosedimentación.
TP: tiempo de protrombina.
RIN: índice internacional normalizado.
KPTT: tiempo parcial de tromboplastina activado con caolín.
GOT/AST: aspartato aminotransferasa.
GPT/ALT: alanino aminotransferasa.
FAL: fosfatasa alcalina.
GGT: gamaglutamil transpeptidasa.
fL: femtolitro.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inmunomediada hepática de etiología incierta. Ocurre en todos los grupos étnicos con sus determinadas características. En adultos y niños se da predominantemente en mujeres (1). Los primeros informes epidemiológicos sugirieron que el inicio de la HAI mostró picos de edad entre los 10 y los 30 y entre los 40 y los 60 años (2).

La presentación clínica de la HAI es muy inespecífica, tiene un curso fluctuante y heterogéneo, pudiendo evolucionar a remisiones o reactivaciones, lo que determina la variabilidad de sus manifestaciones clínicas. Los pacientes se presentan asintomáticos, con síntomas inespecíficos y en ciertos casos con progresión a fibrosis hepática avanzada hasta cirrosis o falla hepática fulminante (1).

El score diagnóstico del grupo internacional de hepatitis autoinmune (IAIHG) fue creado en 1993 y simplificado en 2008, usando el criterio clínico como "gold standard" (3, 4).

En cuanto a las anormalidades del laboratorio puede presentarse con aumento de las transaminasas y aumento de las gammaglobulinas, particularmente a expensas de IgG (inmunoglobulina G). La existencia de colestasis marcada no es habitual, a menos que haya un síndrome de solapamiento (del inglés: overlap).

La presencia de anticuerpos es un punto importante para el diagnóstico de HAI, los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anti-músculo liso (AML), y los anticuerpos antimicrosomales frente a hígado y riñón (anti-LKM) constituyen los marcadores serológicos convencionales de HAI. Los ANA son marcadores no específicos y pueden encontrarse en otras enfermedades e incluso ser positivos en población general sana.

Los AML también son marcadores estándar de HAI como único marcador de la enfermedad o conjuntamente con los ANA, en cambio los anticuerpos anti-LKM son mucho menos frecuentes y se han descrito principalmente en niños indicando una HAI tipo 2.

Un porcentaje de pacientes no presentan marcadores serológicos convencionales al momento del diagnóstico, pero cumplen otros criterios diagnósticos de la enfermedad, estas son las llamadas formas seronegativas, presentando la misma clínica que las formas de HAI clásica, las cuales responden también a la terapia inmunosupresora.

Así, podemos clasificar a la HAI en dos grupos principales si contamos con la presencia de anticuerpos, tipo 1 se caracteriza por la presencia de ANA y/o AML, y el tipo de HAI 2 se caracteriza por anticuerpos anti-LKM. El HAI tipo 3 no tiene aceptación unánime (5). Con la aparición de autoanticuerpos contra SLA/LP (anticuerpos anti antígeno soluble hepático/antígeno hígado páncreas) se propuso que la HAI tipo 3 se podría contemplar en aquellos pacientes que tienen estos autoanticuerpos, pero los datos actualizados indican que los anticuerpos SLA/LP también son frecuentemente observados en pacientes con HAI tipo 1. Por lo tanto, la subdivisión en dos grupos, HAI-1 y HAI-2 es la clasificación utilizada en la actualidad (5).

La severidad de la fibrosis hepática es evaluada a través de la biopsia hepática como "gold standard" por las guías de AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) y EASL (European Association for the Study of the Liver). La misma funciona como herramienta para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, permitiendo la evaluación de las intervenciones terapéuticas posibles y el seguimiento de la progresión

de la fibrosis. Sin embargo, la muestra de tejido hepático representa sólo una de cada 50.000 partes del hígado, por lo que se requiere un correcto procesado de la muestra y de un observador experimentado para su correcta interpretación. A través de la escala METAVIR se valora la fibrosis en 5 estadios, sin embargo, esta clasificación cualitativa del grado de fibrosis limita la detección y cuantificación de los cambios observados en biopsias de seguimiento. Además, es un método costoso e invasivo y no puede ser realizado en determinado grupo de pacientes debido a las contraindicaciones y complicaciones de la misma(1, 6-8).

Con el fin de realizar un seguimiento dinámico y regular del estadio de fibrosis hepática, las biopsias secuenciales son inviables en la práctica clínica. En consecuencia, es fundamental desarrollar métodos no invasivos, simples, disponibles, económicos y aplicables a la práctica clínica. El objetivo es alcanzar su máxima precisión para evaluar la progresión de la enfermedad y guiar la terapéutica.
En la búsqueda de métodos menos invasivos, la aparición de la elastografía de transición (Fibroscan®), se transformó en el método no invasivo ideal para cuantificar rigidez hepática en kilopascales (kPa), una unidad de medida de presión. Es una exploración no invasiva, rápida, fácil y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Esto ha permitido su utilización en diferentes enfermedades crónicas hepáticas que requieren una evaluación de la fibrosis subyacente. No todas ellas, pueden ser evaluadas con esta técnica bajo los mismos parámetros y aplicaciones por razones que comentaremos a lo largo de este trabajo. Algunos ejemplos de la dificultad de la técnica son la obesidad o ascitis, entre otros.
Los índices hematimétricos, se utilizan comúnmente en medicina para evaluar la morfología de los glóbulos rojos y diagnosticar trastornos sanguíneos, como la anemia. Además, existe una creciente evidencia de su utilidad como marcadores subrogados de inflamación en otras enfermedades, como la sepsis, donde se ha demostrado que pueden ser indicativos de la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica y tener valor pronóstico en la evaluación de pacientes críticamente enfermos (9). Estos índices ofrecen una herramienta costo-efectiva para la monitorización clínica como marcadores subrogados y permiten la toma de decisiones en el manejo de enfermedades inflamatorias y su pronóstico.
Por ejemplo, el RDW, es un marcador subrogado de estados inflamatorios que combina distintas vías patogénicas como son la inflamación crónica, la malnutrición y podría ser considerado un marcador general de enfermedad crónica, por ejemplo, hay evidencia de su aumento en ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea siendo un auxiliar de inflamación en dichos pacientes.
Además, muchos investigadores intentaron proponer modelos diagnósticos no invasivos basados en análisis de rutina de laboratorio para evaluar fibrosis hepática. Se han propuesto marcadores como, por ejemplo, el desarrollo del índice APRI ((AST/LSN) × 100]/PLT (10^9 /L)) que comprende las pruebas de laboratorio disponibles de forma rutinaria para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C (6).
Varios estudios han investigado recientemente una o más pruebas no invasivas en la estadificación de la fibrosis en enfermedades hepáticas, sin embargo, se encuentran descriptas mayoritariamente en hepatitis virales crónicas y esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD) (10).

Los objetivos de este trabajo, son evaluar la asociación existente entre los índices de laboratorio, con el estadio de fibrosis y actividad histológica en Fibroscan® y biopsias en nuestra población portadora de HAI. Además, valorar si su medición podría ser de utilidad en la evaluación y seguimiento no invasivo de este grupo de pacientes en la práctica clínica diaria.

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- Evaluar la existencia de asociación entre los siguientes valores e índices de laboratorio APRI; LMR; NLR; RDW- CV/PLT ratio; AAR; PLR; GPR; FIB 4; RDW-CV con la actividad y grado de fibrosis en biopsias hepáticas en pacientes con hepatitis autoinmune clasificados por criterios del IAIHG al momento del diagnóstico y su seguimiento.
- Analizar si existe asociación entre APRI; LMR; NLR; RDW- CV/PLT ratio; AAR; PLR; GPR; FIB 4; RDW-CV con el grado de fibrosis medido en kPa por elastografía hepática (Fibroscan®) en pacientes con hepatitis autoinmune clasificados por criterios del IAIHG, en momento del diagnóstico y su seguimiento.

Objetivos secundarios:

- Describir las características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune y su grado de fibrosis hepática por biopsia hepática desde su diagnóstico y al momento de la realización de los estudios en controles posteriores.
- Describir la asociación de hepatitis autoinmune y el síndrome de superposición (overlap) y su grado de fibrosis en biopsias.
- Describir las enfermedades asociadas en pacientes con hepatitis autoinmune.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo, analítico, observacional, de tipo transversal, retrospectivo. Se recogieron los datos de base de datos del Servicio de Gastroenterología, Servicio de Clínica médica, base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, y de las historias clínicas del Hospital Centenario de Rosario.

Población

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico probable y definitivo de hepatitis autoinmune según los criterios establecidos por el International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), atendidos en el Hospital Provincial del Centenario tanto en forma ambulatoria como en internación entre los períodos comprendidos entre el 01/01/2010 y 01/10/2021, los cuales se hayan realizado biopsia y/o fibroscan.
- Se recaban todos los datos desde el primer momento de evaluación del paciente en el servicio en las fechas mencionadas. Se incluyen tanto los casos obtenidos de los pacientes al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune, como aquellos con diagnóstico previo o en su seguimiento. Se incluyeron los datos de las nuevas biopsias obtenidas como nuevos casos.
- Edad: mayores de 14 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática secundaria a infecciones virales, etilismo o neoplasias.
- Datos insuficientes: historias clínicas incompletas o extraviadas, laboratorio no disponible y biopsias hepáticas incompletas. Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se disponga de laboratorio dentro de los 3 meses contiguos a la realización de biopsias o fibroscan.

Recolección de datos

Se evaluaron 110 pacientes con sospecha de hepatitis autoinmune, comprendidos entre el período 01/01/2010 al 01/10/2021, de los cuales sólo 22 pacientes presentaron diagnóstico definitivo y probable de hepatitis autoinmune definidos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune (IAIHG), en los cuales se hayan efectuado biopsias hepáticas o fibroscan y presenten laboratorio entre los 3 meses anteriores o posteriores a la fecha de toma de biopsias o realización de fibroscan. En caso de presentar varias biopsias o fibroscans en momentos diferentes (separados por intervalos mayores o iguales a 6 meses), se consideraron todos los episodios en los cuales estén disponibles

los datos de laboratorio dentro de los 3 meses de la biopsia hepática y/o fibroscan, por los que algunos pacientes fueron analizados en diferentes momentos de su enfermedad. En total se analizaron 31 episodios.
Se obtienen datos de historias clínicas del Servicio de Clínica médica y Gastroenterología de pacientes que cursaron internación o continuaron controles de manera ambulatoria.
Los informes de anatomía patológica de las biopsias hepáticas se obtuvieron a partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial del Centenario.
Los informes de fibroscan se obtienen a partir de la base de datos del Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial del Centenario.
Los datos de laboratorio se obtuvieron del análisis de laboratorios clínicos del Hospital Provincial del Centenario de las muestras a evaluar de los pacientes seleccionados a través de los sistemas informatizados Omega e Infinity.
Se utilizó para definir el grado de fibrosis de biopsias la escala Metavir: los grados de actividad inflamatoria se clasifican en A0 ninguna, A1 leve, A2 moderada, A3 severa. Los grados de fibrosis: F0 ausencia de fibrosis, F1 fibrosis portal sin septos, F2 fibrosis periportal con algunos septos, F3 puentes de fibrosis entre espacios porta y F4 cirrosis.
Fibroscan®: en cada estudio se han realizado una serie de al menos 10 mediciones de Elastografía Impulsional de Vibración Controlada (VCTE™) colocando la sonda M en el centro del parénquima hepático y generando mecánicamente una onda de cizalladura a 50 Hertzios. Se ha analizado cada medición de VCTE™ para determinar la velocidad de propagación de la onda de cizalladura y calcular la elasticidad hepática correspondiente. La variabilidad de los datos sobre las mediciones adquiridas se ha evaluado gracias al intervalo intercuartil (IQR). Los resultados se expresan en kilopascales (kPa).

Análisis de datos y método estadístico

Los datos se analizaron utilizando el IBM® SPSS® Statistics versión 25. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las cuantitativas de distribución no normal se expresaron como mediana y rangos intercuartilo (RIC) en sus percentilos 25-75, y se compararon a través de tests No Paramétricos cómo la prueba U de Mann-Whitney.
Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y proporciones, y se compararon a través de la prueba exacta de Fisher.
La asociación entre las variables cuantitativas se realizó mediante el Coeficiente de correlación de Spearman.
La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic).
El likelihood ratio o razón de verosimilitudes se evaluó a través de software online "Diagnostic test calculator versión 2010042101".
El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

DEFINICIONES Y VALORES DE REFERENCIA

FIBROSCAN®: Se encuentra formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez hepática en kPa. La sonda contiene un mecanismo vibrador que produce la onda mecánica y un transductor que produce la onda de ultrasonidos. La exploración es rápida, sencilla y su rango de detección es amplio, entre 2,5 y 75 kPa.

INTERVALO INTERCUARTIL: a la diferencia entre el tercer y el primer cuartil de una distribución. Es una medida de la dispersión estadística.

SÍNDROME DE OVERLAP: Se habla de síndrome de solapamiento o síndrome "overlap" cuando coexisten manifestaciones analíticas y/o histológicas de dos enfermedades "autoinmunes": hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y/o colangitis esclerosante primaria.

ENFERMEDADES ASOCIADAS CONTEMPLADAS: se incluyen lupus eritematoso sistémico, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, colitis ulcerosa, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn. Se corroboraron el cumplimiento de los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados para cada patología (11-15).

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE: fecha en la que consta en historias clínicas que se efectúa el diagnóstico por médico tratante de hepatitis autoinmune.

TRATAMIENTO REALIZADO: Se especifica aquellos pacientes que realizaron corticoides antes o durante el momento de realización de biopsia o fibroscan que conste en historias clínicas.

Valores de referencia de las determinaciones analíticas utilizadas, informadas por laboratorio, en ambos sexos, excluyendo mujeres embarazadas:

Hb: 11.0 - 16.0 g/dL

Hto: 35 – 50 %

VCM: 79.4 – 94.8 fL

HCM: EN MUJERES 25.6 – 32.2 pg

CHCM: 32.3 – 35.5 g/dL

RDW SD: EN HOMBRES 39.9 – 46.3 fL EN MUJERES 36.5 – 50.2

RDW CV: EN HOMBRES 11.9 – 12.9 % EN MUJERES: 11.6 -14.7

PLAQUETAS: 150000 – 400000 /mm3

VPM: 9.4 – 12.3 fL

LEUCOCITOS: 4000 – 9000 /mm3

NEUTRÓFILOS: 45 – 65 %

EOSINÓFILOS: 0 -4 %

BASÓFILOS: 0 – 1 %

LINFOCITOS: 25 – 35 %

MONOCITOS: 0 – 12 %

VES: 1 – 15 mm/1º hora

TP: 9.9 – 12.1 segundos.

TASA DE PROTROMBINA: 70 -120 %

RIN: 0.90 – 1.20

KPTT: 24 – 35 segundos.

BILIRRUBINA TOTAL: 0.00 – 1.50 mg/dl.

BILIRRUBINA CONJUGADA: 0.00 0.30 mg/dl.

BILIRRUBINA NO CONJUGADA: 0.00 – 0.80 mg/dl.

GOT/ASAT: 10 – 38 UI/l

GPT/ALAT: 10 – 41 UI/l

FAL: 35 -104 UI/l

GGT: 5 – 55 UI/l

ALBUMINA: 0.3 – 5 mg/dl

IgG: 850- 1450 mg/dl.

INDICES DE FIBROSIS CALCULADOS CON DATOS DE LABORATORIO:

APRI: (AST/LSN) × 100]/PLT (10^9 /L). LSN= valor del límite superior normal AST.

NLR = Neutrófilos (10^9 /L) /Linfocitos (10^9 /L)

LMR = Linfocitos (10^9 /L) /Monocitos (10^9 /L)

RDW-CV/PLT= RDW-CV (%) /plaquetas (10^9/L).

AAR: ASAT/ALAT.

PLR: = Plaquetas (10^9 /L) /linfocitos (10^9 /L).

GPR: GGT (U/L) / PLT (10^9 /L).

FIB-4= índice de fibrosis basado en 4 factores: Edad (años) × AST(U/L) / (Plaquetas (10^9/L) × ALT (IU/L)1/2).

RESULTADOS

De los 110 pacientes seleccionados con sospecha de hepatitis autoinmune, fueron descartados 88 por historias clínicas incompletas, siendo sólo 22 los que presentaron criterios completos por el IAIHG y antecedentes de haberse realizado biopsia hepática o fibroscan además de presentar laboratorios dentro de los 3 meses de haberse realizado dicho estudio.

Análisis descriptivo

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 21 fueron mujeres, 1 de ellos hombre. Se expone en la Tabla 1, la mediana de edad al diagnóstico de los pacientes y algunos valores de laboratorio al momento de la inclusión al estudio.

Tabla 1. Distribución de variables seleccionadas con mediana y RIC.

Variable	*Mediana*	*RIC*
Edad al diagnóstico (años)	32	18.50-52.25
Hb (g/dl)	12,7	11.7-14
Hto (%)	37,2	33.9-40.5
RDW-CV (%)	14,2	13.25-15.85
IgG totales (mg/dl)	2494	1177-3088

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; IgG: inmunoglobulinas G.

De los pacientes evaluados 20/22 presentaron anticuerpos positivos de los cuales, 16/22 presentaron ANA positivo ≥ 1/80, siendo 6/22 negativos; 15/22 presentaron AML positivo, presentando 5/15 especificidad actina, 4/15 actina negativos y 6/15 no aclara especificidad. Además, la totalidad de los pacientes tuvieron anticuerpos anti-LKM negativos, y sólo en un paciente se evaluó el anticuerpo anti Anti-SLA/LP que fue positivo. Además, 21/22 pacientes se clasificaron como hepatitis autoinmune tipo I, siendo uno de ellos seronegativo.
Todos los pacientes tuvieron serologías para hepatitis virales negativas y consumo de alcohol < 25 g/día.
En cuanto a los criterios diagnósticos, todos fueron evaluados por aquellos definidos por la IAIHG, de los cuales teniendo en cuenta los criterios completos, 21/22 cumplían criterios definitivos, 1/22 fue probable.

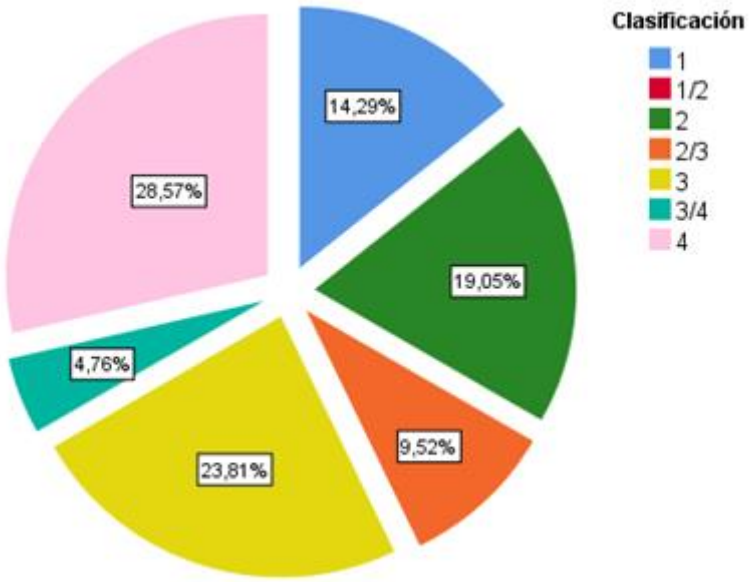
Se evalúo la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas y se obtuvo que de 9/22 pacientes las presentaban, 2/9 presentaban lupus eritematoso sistémico con diagnóstico según previos criterios que fueron reevaluados y también clasifican según los nuevos criterios EULAR/ACR 2019 (12).
Uno de los pacientes presentó artritis reumatoide; un paciente presentó diagnóstico de síndrome de Sjögren y un paciente tuvo asociado diagnóstico de esclerosis sistémica, todos confirmados cumpliendo criterios propuestos por ACR/EULAR (11, 14).
Un paciente (1/22) presentó síndrome de overlap con colangitis esclerosante primaria (CEP) además de colitis ulcerosa (CU) ambas con diagnóstico en la infancia, con una

biopsia hepática realizada 13 años después del diagnóstico de HAI con fibrosis hepática grado 4 y actividad grado 3 en tratamiento con corticoides al momento de la biopsia.
De los evaluados 3/22 presentaron síndrome de overlap con colangitis biliar primaria (CBP) cumpliendo los criterios diagnósticos de la AASLD, dos de ellos con anticuerpos antimitocondrial positivo (13, 15-17).
Uno de ellos presentó una biopsia hepática realizada al momento del diagnóstico simultáneo de HAI y CBP, con evidencia de fibrosis grado 3 y actividad 3, sin tratamiento con corticoides al momento de la biopsia.
Uno de los pacientes analizados con síndrome de overlap, presentó en su primera biopsia (siendo el diagnóstico simultáneo de ambas entidades) un grado de fibrosis de 2 y actividad de 3 sin tratamiento con corticoides. Se evidenció 2 años después en una nueva biopsia realizada un grado de fibrosis de 1, sin actividad, en tratamiento con corticoides al momento de la misma. En su siguiente biopsia, 10 años después desde su diagnóstico, se evidenció un grado de fibrosis de 4 y actividad de 3 sin tratamiento con corticoides al momento de la misma.

El total de las biopsias hepáticas evaluadas fueron 21, las mismas presentaron una frecuencia de grado de fibrosis según escala METAVIR de: **Fibrosis grado 1:** 3/21, **Fibrosis grado 2:** 4/21, **Fibrosis grado 2-3:** 2/21, **Fibrosis grado 3:** 5/21, **Fibrosis grado 3-4:** 1/21, **Fibrosis grado 4:** 6/21 (Gráfico 1) (17).
Evaluando la actividad de la enfermedad en las biopsias, estaba descripta en 19/21 biopsias, y se obtuvo que: 2/19 no presentaban actividad, 1/19 pacientes presentaban un grado de actividad leve, 2/19 actividad moderada y 14/19 biopsias un grado de actividad grave.
De dichas biopsias, 8/21 fueron primer biopsia al diagnóstico, 9/21 se trataban de la primera biopsia disponible en controles posteriores al diagnóstico, 3/21 fueron la segunda biopsia disponible, y 1/21 fue la tercera disponible.
Se evidenció que 11/22 pacientes se encontraban en tratamiento con corticoides al momento de realización de las biopsias.
No se realizaron biopsias sobre hígados trasplantados.

Los fibroscan analizados fueron 14, 2/14 fueron el primer fibroscan disponible al diagnóstico, 7/14 los primeros disponibles en controles posteriores al diagnóstico, 4/14 los segundos disponibles, y 1/16 el tercer disponible en controles posteriores.

Gráfico 1. Grado de fibrosis por METAVIR en biopsias hepáticas



Análisis inferencial

Correlación entre los parámetros analíticos y scores con el grado de fibrosis o actividad por biopsia y fibroscan (kPa):

Se analizó la asociación de cada índice de laboratorio mencionado en objetivos con el grado de fibrosis y actividad en biopsia hepática y con los valores de kilopascales hallados en fibroscan, detallando en la tabla 2 el grado de significancia estadística entre dichas variables y en la tabla 3 su respectivo coeficiente de correlación de Spearman en los casos en que se halló asociación estadísticamente significativa (Tablas 2-3).

Tabla 2. Significación estadística entre variables (valor de *p*).

	Fibroscan (kPa)	Grado de actividad por biopsia	Grado de fibrosis por biopsia
APRI	0,19	0,217	0,23
NLR	0,18	0,768	0,97
LMR	**0,007**	0,735	0,767
RDW-CV/PLT	0,349	**0,015**	0,053
AAR	**0,037**	0,301	0,676
PLR	**0,019**	**0,034**	0,349
GPR	0,442	**0,01**	**0,021**
FIB-4	0,131	0,192	0,159
RDW-CV	**0,035**	**0,004**	0,062

*Resaltado en color rosa los valores estadísticamente significativos.

kPa: kilopascales; Índices: **APRI=** (AST/LSN) × 100]/PLT (109 /L); **NLR** = Neutrófilos (109 /L) /Linfocitos (109 /L); **LMR** = Linfocitos (109 /L) /Monocitos (109 /L); **RDW-CV/PLT**= RDW-CV (%) /plaquetas (109/L); **AAR=** ASAT/ALAT; **PLR** = Plaquetas (109 /L) /linfocitos (109 /L); **GPR=** GGT (U/L) / PLT (109 /L); **FIB-4**= Edad (años) × AST(U/L) / (Plaquetas (109/L) × ALT (IU/L)1/2).

Tabla 3. Coeficiente de correlación de Spearman de los valores estadísticamente significativos e interpretación de coeficiente de correlación con valores de referencia.

	Fibroscan	Grado de actividad	Grado de fibrosis
APRI	-	-	-
NLR	-	-	-
LMR	0,893	-	-
RDW-CV/PLT	-	0,613	-
AAR	0,582	-	-
PLR	-0,886	-0,588	-
GPR	-	0,577	0,499
FIB-4	-	-	-
RDW-CV	0,743	0,689	-

Valores de referencia

1	Muy Alta
0,8	Alto
0,6	Moderada
0,4	Baja
0,2	Muy Baja
0	
-0,2	Baja
-0,4	Moderada
-0,6	Alto
-0,8	Muy Alta
-1	

Correlación positiva muy alta (1); Correlación negativa muy alta (-1). Índices: **APRI=** (AST/LSN) × 100]/PLT (109 /L); **NLR** = Neutrófilos (109 /L) /Linfocitos (109 /L); **LMR** = Linfocitos (109 /L) /Monocitos (109 /L); **RDW-CV/PLT**= RDW-CV (%) /plaquetas (109/L); **AAR=** ASAT/ALAT; **PLR** = Plaquetas (109 /L) /linfocitos (109 /L); **GPR=** GGT (U/L) / PLT (109 /L); **FIB-4**= Edad (años) × AST(U/L) / (Plaquetas (109/L) × ALT (IU/L)1/2).

Grado de fibrosis en biopsias hepáticas y correlación con índices

En cuanto al índice GPR se obtuvo una relación estadísticamente significativa valor de *p* = 0.021 (CC .499) con una correlación positiva moderada, a diferencia de los otros índices en donde no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

Actividad en biopsias hepáticas y correlación con índices

Se encontró asociación significativa entre la actividad y el RDW-CV/PLT obteniendo para un valor de *p* = 0.015 (CC .613) con una correlación positiva moderada (Gráfico 2).
También observamos asociación significativa entre actividad y RDW-CV *p* = 0.004 (CC .689) con una correlación positiva moderada (Gráfico 3).
El índice PLR mostró una asociación estadísticamente significativa con valor de *p* = 0.034 (CC - .588) con una correlación negativa moderada (Gráfico 4).
Además, se encontró asociación entre actividad y el índice GPR *p* = 0.010 (CC .577) con una correlación positiva moderada (Gráfico 5).
Al clasificar la variable actividad de la enfermedad en dos grupos, Sin-Leve y Moderada-Severa se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre los índices GPR *p* = 0,025 (Gráfico 6) y APRI *p* = 0,014.
No se encontró asociación estadísticamente significativa entre actividad de la enfermedad con: LMR, NLR, AAR y FIB-4.

Gráfico 2. Gráfico de puntos de resumen media de RDW-CV (%) /PLT por Actividad de la enfermedad en biopsia.

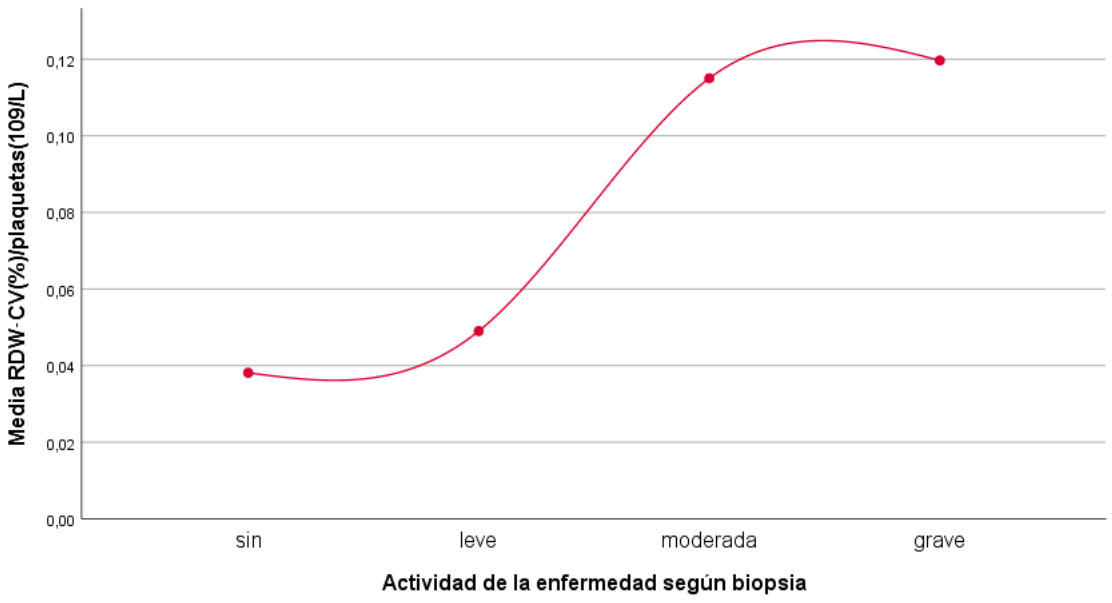


Gráfico 3. Gráfico puntos resumen de media RDW-CV (%) por Actividad de la enfermedad en biopsia.

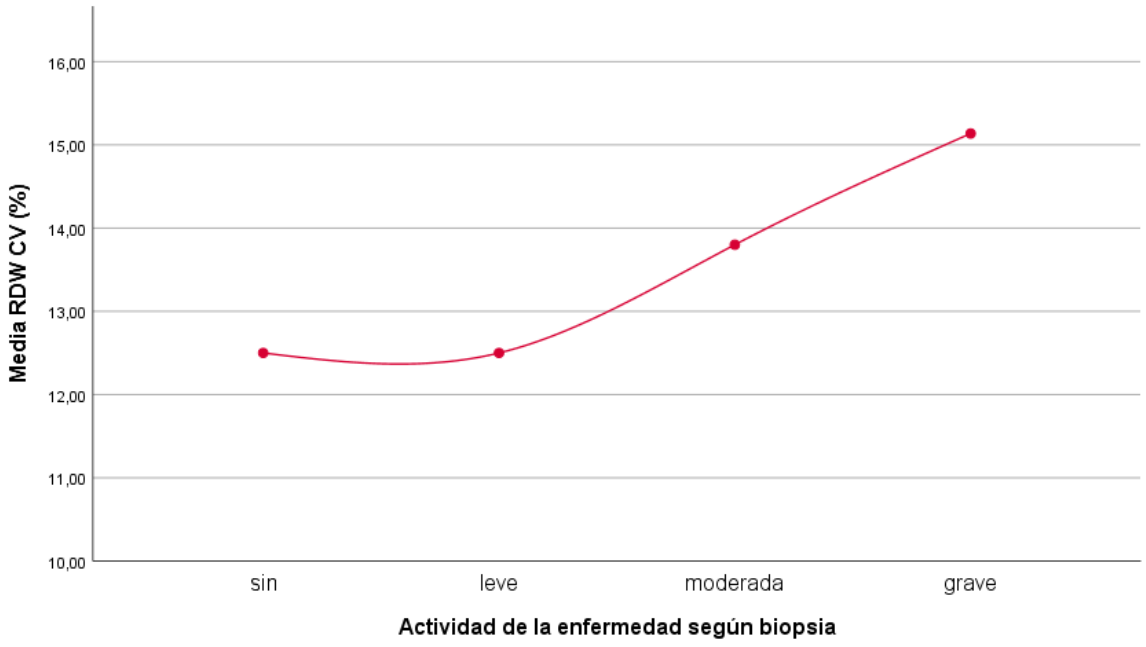


Gráfico 4. Gráficos de puntos de resumen media de PLR: plaquetas (10^9/L) / linfocitos (10^9 /L) por Actividad de la enfermedad según biopsia.

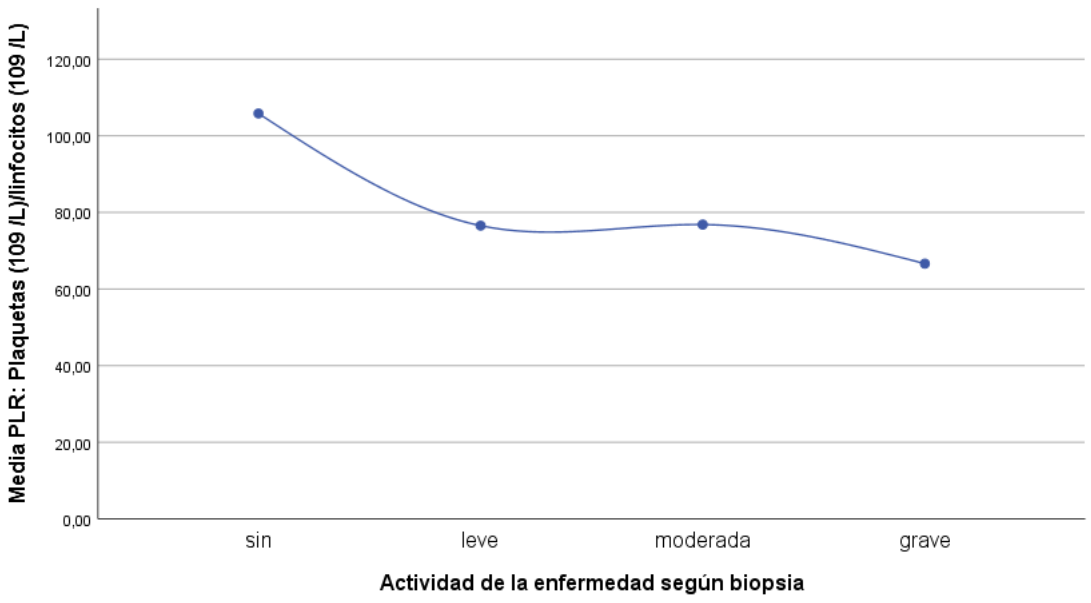


Gráfico 5. Gráficos de puntos de resumen media de GPR (GGT (U/L) / PLT (10^9/L)) por Actividad de la enfermedad según biopsia

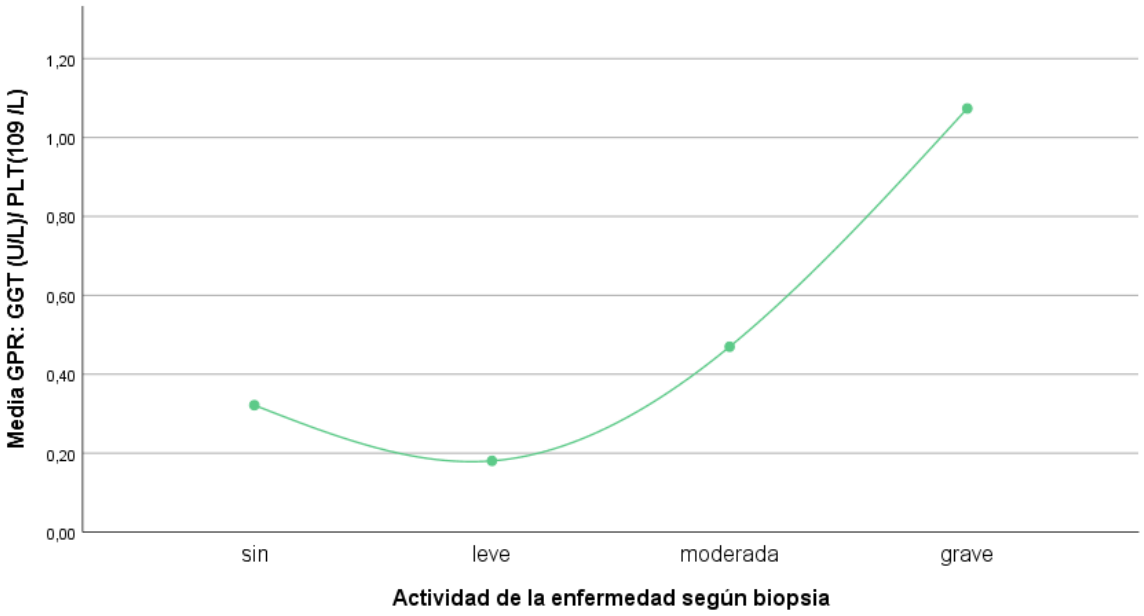
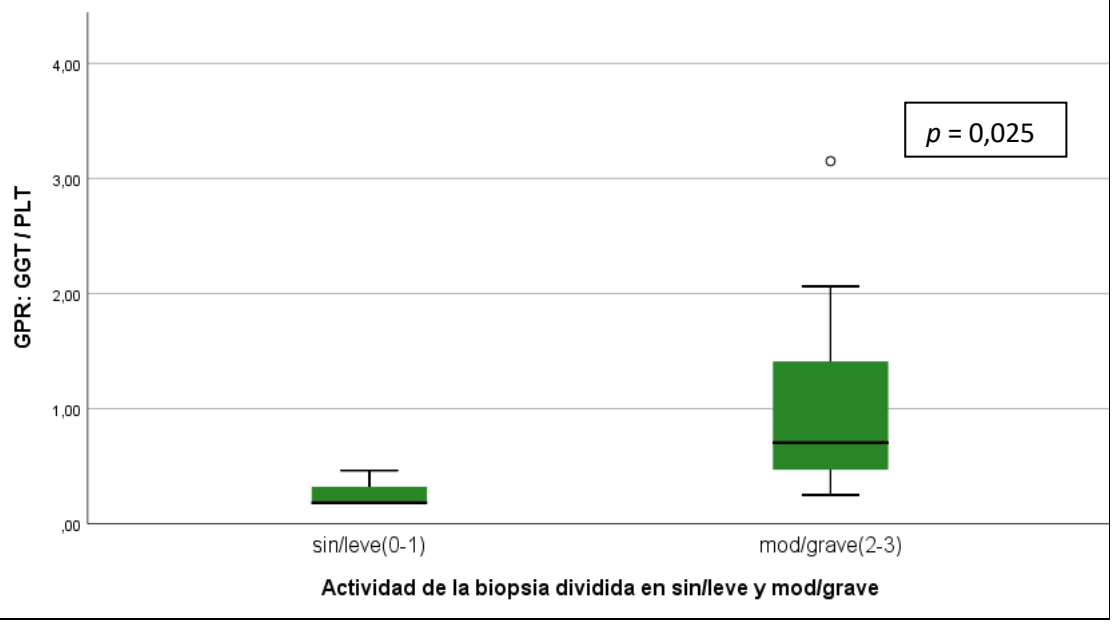


Gráfico 6. Diagrama de cajas simple de GPR (GGT (U/L) / PLT (10^9/L)) por Actividad de la biopsia en sin/leve y moderada/grave.



Fibroscan y correlación con índices

Se evaluó la asociación de los resultados de fibroscan con sus valores en kPa y la asociación de los mismos con los mencionados índices de laboratorio encontrando una asociación estadísticamente significativa con LMR *p* = 0.007 (CC .893) con una correlación positiva alta (Gráfico 7); AAR *p* = 0.037 (CC .582) con una correlación positiva moderada (Gráfico 8); PLR *p* = 0.019 (CC -.886) correlación negativa alta y con RDW-CV *p* = 0.035 (CC .743) correlación positiva alta.

No se encontró significancia estadística con el resto de los índices mencionados en los objetivos.

Gráfico 7. Dispersión simple con ajuste de línea de LMR por Fibroscan (kPa).

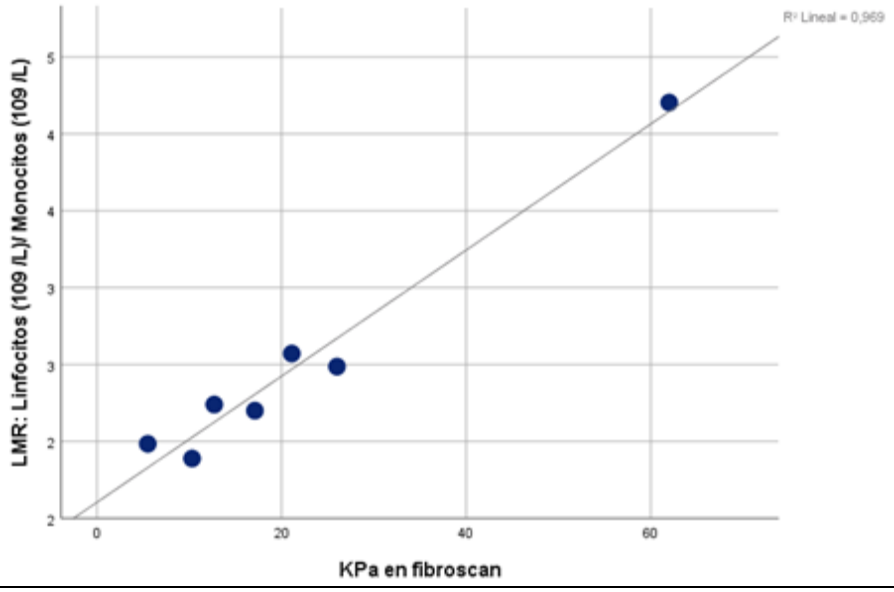
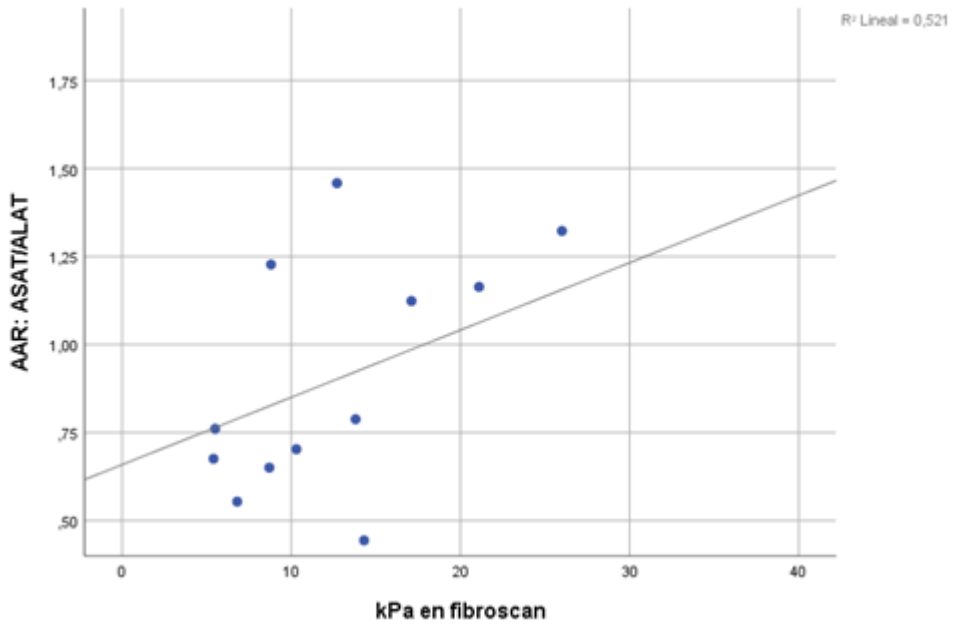


Gráfico 8. Dispersión simple con ajuste de línea de AAR (ASAT/ALAT) por kPa en fibroscan



<u>Capacidad discriminativa de los scores para predecir actividad moderada o severa en biopsia hepática:</u>

Mediante el uso de curvas ROC se evaluó la capacidad del RDW-CV, RDW-CV/PLT y GPR para discriminar entre actividad nula-leve y moderada-severa en biopsias hepáticas.

Se obtuvo para cada valor:

- <u>RDW-CV:</u> AUC (área bajo la curva) 1 (IC 95% 1-1), *p* = 0.009. Se tomo como punto de corte: 13, con una sensibilidad y especificidad del 100% (Gráfico 9).
- <u>RDW-CV/PLT</u>: AUC 1 (IC 95% 1-1), p= 0.009. Punto de corte: 0.0578, sensibilidad 100% y especificidad 100% (Gráfico 10).
- <u>GPR:</u> AUC 0.917 (IC 95% .755-1), p= 0.025. Punto de corte: 0.4921, sensibilidad 75% y especificidad 100% (Gráfico 11).

Gráfico 9. Curva ROC de RDW-CV y actividad moderada o severa de la biopsia

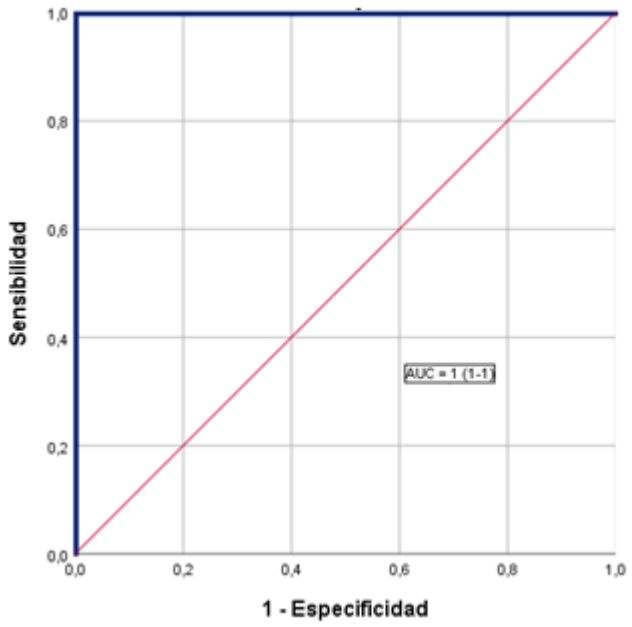


Gráfico 10. Curva ROC RDW-CV/PLT y actividad moderada o severa de la biopsia

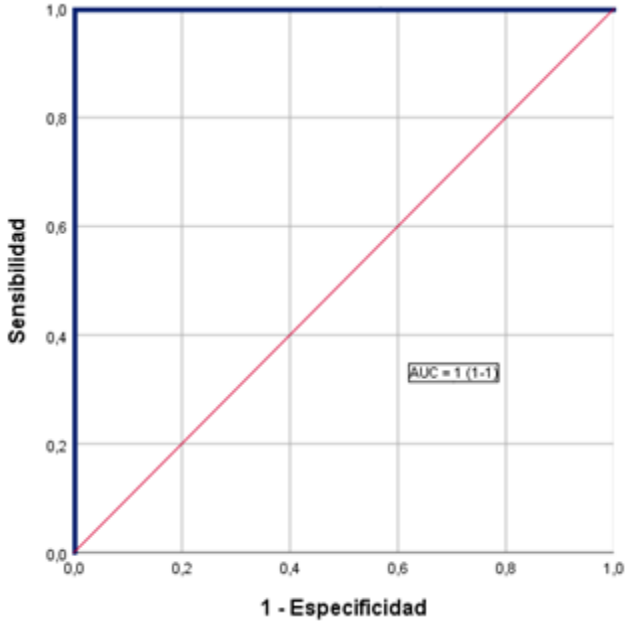
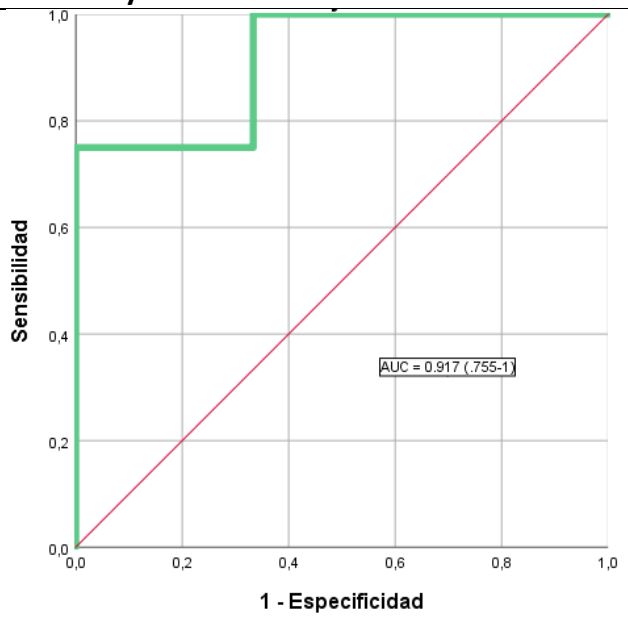


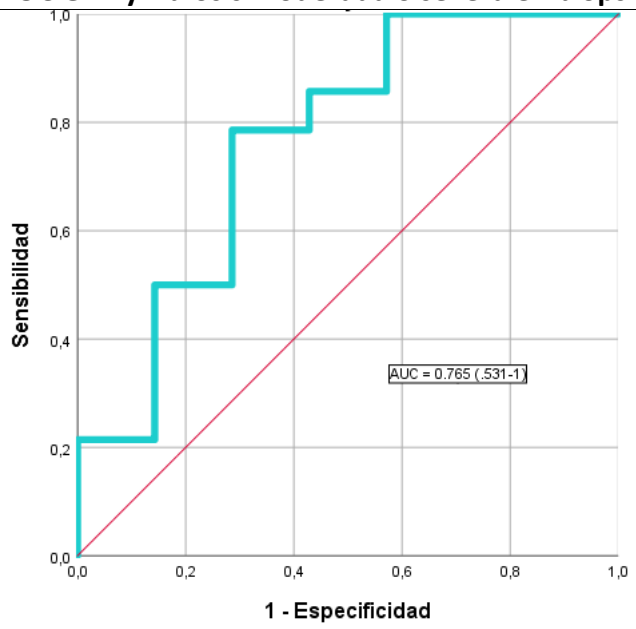
Gráfico 11. Curva ROC GPR y actividad moderada o severa en la biopsia



Además, se evaluó la capacidad de GPR para discriminar entre el grado de fibrosis leve versus moderada-severa, obteniendo los siguientes valores:

- GPR: AUC 0.765 (IC 95% .531-1), p=0.052. Punto de corte: 0,4921 sensibilidad 78% y especificidad 70% (Gráfico 12).

Gráfico 12. Curva ROC GPR y fibrosis moderada o severa en biopsia



Con el punto de corte obtenido para RDW-CV con las curvas ROC, se dividió la variable según dicho valor y se encontró que:

- RDW-CV: para un valor de corte de 13, se pudieron analizar 19 muestras en las cuales 16 fueron verdaderos positivos con RDW-CV mayor a 13 y una actividad moderada-severa en la biopsia y 3 fueron verdaderos negativos, con un valor de RDW-CV <13 con sin-leve actividad en la biopsia. La prevalencia de actividad

moderada-severa fue del 84%, con un likelihood ratio o razón de verosimilitud positiva de 99999, y negativa de 0 (Tabla 4 y Gráfico 13-14).

Tabla 4. Tabla cruzada: RDW-CV >13 y actividad moderada o severa de la biopsia en dos grupos

		Actividad de la biopsia en dos grupos		Total
		Sin/Leve	Moderada/Grave	
RDW-CV>13 =1	1	0	16	16
	0	3	0	3
Total		3	16	19

Gráfico 13. Representación gráfica de sensibilidad y especificidad de RDW-CV >13 y actividad

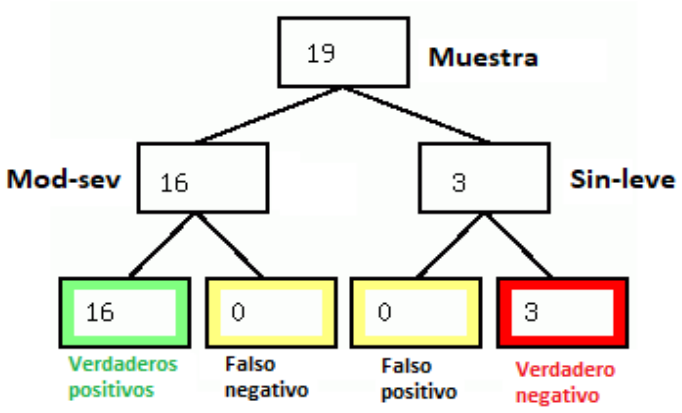
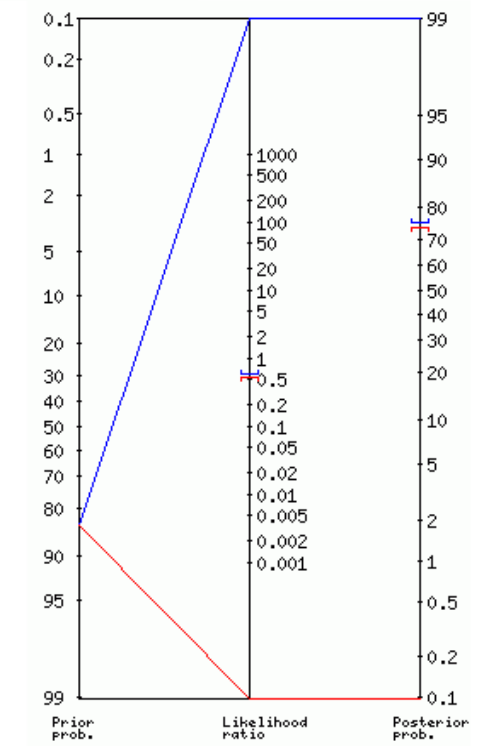


Gráfico 14. Normograma de Fagan para RDW-CV >13.



DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática de origen inmunológico que afecta principalmente a mujeres y puede tener una presentación clínica variada, desde una dolencia asintomática hasta cirrosis o falla hepática. El diagnóstico se basa en la presencia de marcadores serológicos, como ANA, AML y anti-LKM. Sin embargo, algunos pacientes pueden cumplir criterios diagnósticos y ser seronegativos. La fibrosis hepática suele ser evaluada mediante biopsia hepática. Este método es costoso y puede estar asociado a complicaciones, situación que ha llevado a la investigación de una metodología menos invasiva, como la elastografía de transición (Fibroscan®) y marcadores hematimétricos útiles para la monitorización de la enfermedad en la práctica clínica.
La evaluación de la fibrosis hepática es esencial en el manejo de las enfermedades hepáticas. La utilidad de la biopsia hepática, debido a su invasividad, limitan su utilidad en el seguimiento dinámico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Además, aunque el fibroscan ha demostrado utilidad en otras enfermedades hepáticas, su aplicabilidad en la monitorización de la HAI aún no se ha establecido en su totalidad y sus resultados pueden verse influenciados por la inflamación hepática.
Por otra parte, la evaluación de la actividad histológica de la HAI, es un punto fundamental para guiar terapéutica. La inflamación y la actividad evolutiva hepática sostenida o recidivante, son factores clave en el desarrollo de la fibrosis y consecuente cirrosis hepática. En investigaciones previas, se ha observado que el uso de índices como el RDW, NLR y LMR pueden servir como indicador de inflamación sistémica, pronóstico o mortalidad de diversas enfermedades y en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, existen pocos estudios que aborden estos índices en el contexto de la HAI (18-20).

En este trabajo, encontramos una importante asociación entre actividad histológica y los índices RDW-CV, y RDW CV/PLT con una alta especificidad (E) y sensibilidad (S) diagnóstica para una actividad moderada-severa (valores de AUC de 1) con un valor de corte de RDW-CV de 13 (S y E 100%). Hallazgos similares en relación al RDW-CV, fueron descriptos por Wang y col., con un valor de corte de 13.65 (S 67.8% y E 75.76% p= <0.001). Dichos autores mencionan que el mecanismo subyacente que podría explicar el aumento del valor de RDW sería a través de la liberación de los glóbulos rojos inmaduros al torrente sanguíneo. Esto correspondería a 1) la actividad inflamatoria que restringe el metabolismo del hierro y la producción de eritropoyetina; 2) citoquinas inflamatorias que suprimirían la maduración eritrocitaria y acelerarían la entrada de los mismos a la circulación sistémica; 3) la hipertensión portal presente provocaría una consecuente aceleración de la destrucción de glóbulos rojos asociado a un nuevo aumento en la liberación de células inmaduras y un aumento del RDW (21).

La interpretación de las curvas ROC del RDW-CV, demostró una mejor capacidad para discriminar pacientes con actividad moderada/severa. La probabilidad pre-test ajustada por la alta prevalencia de actividad moderada/severa fue de 84% en la población estudiada. El RDW-CV >13 mostró un cociente de probabilidad positivo alto con una

probabilidad post-test elevada (IC 95% 75-100%). Sin embargo, en este trabajo se utilizó la prevalencia calculada para la población analizada, que en este caso fue elevada. Dichos hallazgos podrían interpretarse como secundarios a los encontrados en un hospital de tercer nivel con evaluación de pacientes complejos y de muchos años de evolución de la enfermedad. Además, deberían contrastarse con la probabilidad pre-test de distintas poblaciones para evaluar si la alta probabilidad pre-test en este caso modifica significativamente el hallazgo de la misma post-test.

Se encontró una correlación negativa moderada, entre la actividad histológica y el índice PLR. No hemos encontrado en la bibliografía consultada a la fecha, trabajos que hablen de esta asociación en HAI. Se ha documentado esta correlación inversa, entre PLR e inflamación o fibrosis avanzada en hepatitis crónica B y esteatohepatitis no alcohólica (22-24).

Se identificó una correlación positiva moderada entre el índice GPR y la actividad hepática en la población evaluada, lo que sugiere que el GPR podría ser un indicador útil de la inflamación hepática. Estos hallazgos son parcialmente consistentes con el estudio de Zhao y col., que encontró una asociación entre el GPR y la actividad inflamatoria pero una población de pacientes con hepatitis B. Sin embargo, es importante señalar que este estudio utilizó un sistema de estratificación diferente para evaluar la actividad y fibrosis hepática (score de Scheuer), a diferencia del uso del sistema METAVIR utilizado en este trabajo.
De la misma forma, encontramos una asociación positiva moderada entre el GPR y fibrosis hepática cuando analizamos pacientes con HAI.
En resumen, nuestros resultados sugieren que el GPR podría ser una herramienta valiosa para evaluar tanto la actividad como la fibrosis hepática en pacientes con HAI, al igual que lo encontrado en estudios previos en pacientes con hepatitis B y esteatohepatitis no alcohólica (25, 26).
Al ser el GPR un índice compuesto por GGT y plaquetas tiende a ser poco específico de una patología en particular, aunque si podría utilizarse en el caso de enfermedades hepáticas como herramienta diagnóstica, ya que la GGT es un componente de membrana derivado principalmente de los hepatocitos y de los canalículos biliares. Además, el descenso de plaquetas se asocia a una mayor evolutividad adversa en muchas enfermedades hepáticas (27).

El índice APRI con la actividad clasificada en dos grupos (sin-leve/mod-severa), mostró una asociación significativa (p =0.014) en nuestro estudio. Otros autores, que intentaron mostrar su utilidad diagnóstica en enfermedades hepáticas, con énfasis en HAI, sólo encontraron una asociación en aquellos casos de pacientes portadores de hepatitis crónica C y observaron una tendencia con una utilidad no significativa en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en etapas avanzadas de fibrosis. Esto podría explicarse debido a que los valores elevados de APRI son independientes de la etapa de fibrosis. La fluctuación de la HAI con exacerbaciones y remisiones constantes, podría afectar la precisión del APRI. Por ejemplo, cuando la enfermedad está activa, usualmente presenta aumento significativo tanto de AST como de ALT. Otra opción que podría explicarlo sería la influencia que ejerce el uso de terapia inmunosupresora (6).

No pudimos explicar completamente la falta de asociación entre el AAR y la actividad de la enfermedad, debido a que el AAR esta descripto como un parámetro que se asocia a remisión. La remisión se define como la normalización de transaminasas e IgG tras al menos 6 meses de comenzada la terapéutica (28). En el estudio llevado a cabo por Luth y col. se observó que, a pesar de que por un lado el aumento de ALT e IgG se asoció a mayor inflamación, alrededor del 50% de los pacientes todavía presentaban actividad histológica a pesar de haber alcanzado una remisión bioquímica completa. Esto podría explicar la falta de asociación en nuestro estudio entre este índice y la actividad inflamatoria.
Este punto es importante, ya que la clasificación de un paciente en remisión podría condicionar el retiro o descenso en la dosis del tratamiento inmunosupresor y el riesgo de progresión y recaída. Además, Luth et al. describieron que, si bien la normalización de los parámetros séricos no es un marcador confiable para la remisión histológica completa, la bioquímica hepática identificó pacientes con bajo riesgo de progresión a la fibrosis (29).

En cuanto a los índices y su correlación estadística con Fibroscan®, encontramos una asociación positiva con LMR, AAR, RDW-CV y correlación negativa con PLR. No encontramos estudios a la fecha que evalúen dicha asociación en pacientes con HAI.
Las ventajas del Fibroscan®, se asocian a su nula invasividad y a la rapidez de su realización brindando resultados inmediatos, y alta reproductibilidad. Si bien este método, a diferencia de la biopsia permite la evaluación completa del parénquima hepático, debe disponer de un operador entrenado. Por otra parte, la aplicabilidad no es tan eficiente como la de los biomarcadores séricos, debido a que se han descripto mediciones difíciles de obtener y poco confiables en pacientes obesos y con ascitis. Además, como el hígado se encuentra envuelto en la cápsula de Glisson (distensible, no elástica), las anomalías tisulares adicionales, como edema, inflamación, colestasis extrahepática o congestión, pueden interferir con las mediciones independientemente del grado de fibrosis (30).
Además, el uso de Fibroscan® presenta limitaciones notables en la caracterización precisa de pacientes que presentan un grado de fibrosis hepática comprendido entre leve y moderado, es decir, aquellos cuyos valores de Fibroscan® oscilan entre 6 y 14, generando así un área de incertidumbre en dichas "zonas grises". Por lo tanto, resulta más efectivo en la identificación de pacientes que se encuentran en extremos opuestos del espectro, es decir, aquellos libres de fibrosis (en general <6) y aquellos con cirrosis hepática (>15).
Según las últimas recomendaciones de mediciones no invasivas propuestas por EASL 2021, el Fibroscan® puede ser utilizado en pacientes con HAI tratados para monitorizar el curso de la enfermedad con el uso de transaminasas e IgG, y para definir el grado de fibrosis hepática después de al menos 6 meses de tratamiento inmunosupresor (recomendación débil).
En este trabajo, la comparación del Fibroscan® con índices de laboratorio no fue evaluado en contexto de remisión clínica. Además, sólo se evaluó el uso de corticoides al momento de la biopsia, sin tener en cuenta el período de tratamiento en el que se encontraba cada paciente y su condición subyacente con respecto a si estaban o no en remisión, por lo que no sería prudente y correcto realizar un análisis de la eficacia del

fibroscan en cuanto a definir fibrosis hepática en estos pacientes de acuerdo a las recomendaciones del EASL 2021 (31).
Por otra parte, según el séptimo consenso de Baveno, para determinar conductas a seguir en pacientes con enfermedad hepática avanzada crónica compensada, se recomienda un valor en Fibroscan® ≤ 15 kPa y un recuento plaquetario ≥ 150x109/L para descartar hipertensión portal clínicamente significativa. En pacientes con cirrosis compensada que no son candidatos para betabloqueantes no selectivos, como prevención de descompensación, se debería realizar una endoscopía si el valor de Fibroscan® es ≥ 20 kPa o las plaquetas son ≤ 150x109/L. También se ha sugerido el monitoreo anual de Fibroscan® y el recuento plaquetario como alternativa a la endoscopía de screening (32). Estas recomendaciones indican la importancia de técnicas no invasivas para el seguimiento y control de pacientes con hepatitis autoinmune.

Luego de lo expuesto en este trabajo, cabe aclarar que la idea de que la eficacia de dichos índices para diagnosticar como en algunos casos, casi en un 100% pacientes con hepatitis autoinmune y fibrosis moderada/severa es utópica, ya que existen limitaciones en este estudio. Una de las limitaciones se debe a que es una muestra pequeña, a pesar de que la prevalencia de la hepatitis autoinmune es baja. Además, se evaluaron pacientes de un solo centro y debido a que es un estudio retrospectivo hubo dificultades en la obtención de datos como valores de laboratorio, resultado de biopsias realizadas en otro efector de salud por lo que muchos pacientes fueron excluidos de este análisis. Considerando necesario corroborar con nuevos estudios con una población mayor a la aquí evaluada para poder sacar conclusiones más acertadas.

CONCLUSIONES

En este estudio se analizó la importancia de la valoración de la fibrosis y actividad histológica hepática en pacientes con HAI, y la necesidad del uso de métodos no invasivos como los biomarcadores séricos. A diferencia de otros trabajos se destaca la utilidad de dichos índices como marcadores de actividad y no sólo fibrosis, como en la casi totalidad de los trabajos revisados hasta la fecha.

Se observó una asociación significativa entre varios índices sanguíneos, como RDW-CV, RDW-CV/PLT, GPR y PLR con la actividad histológica, situación que sugiere su utilidad como potenciales marcadores de inflamación hepática en pacientes con HAI. Cabe destacar que podrían ser una herramienta prometedora y de fácil acceso para predecir la presencia de actividad histológica en estos pacientes.

En particular, encontramos que un aumento en el RDW-CV se asoció con una buena especificidad y sensibilidad como predictor de actividad histológica moderada a severa en pacientes con HAI. Esto podría tener una importante implicancia clínica debido a que sería una herramienta eficaz para identificar a los pacientes que requieren un seguimiento más cercano y ajustes en su tratamiento.

Debido que la actividad inflamatoria hepática persistente influye directamente en el desarrollo de fibrosis, la exploración de los marcadores indirectos de inflamación como el RDW-CV, podría ser una línea de investigación importante para el futuro de la evaluación de esta enfermedad.

Además, el uso de GPR como marcador indirecto de fibrosis hepática podría ser utilizado quizás junto al fibroscan y LMR, en casos seleccionados, en un intento de combinar métodos no invasivos para el seguimiento de dichos pacientes.

Con un mayor número de casos y un enfoque prospectivo, estos marcadores podrían orientar a la toma de decisiones, para iniciar o modificar la terapia inmunosupresora con el objetivo de frenar el proceso inflamatorio subyacente. Además, podrían desempeñar un papel importante en la gestión del seguimiento clínico, ayudando a determinar la necesidad de realizar exámenes complementarios más específicos.

Estos hallazgos abren la puerta a futuras investigaciones con otros biomarcadores que podrían contribuir a prevenir la evolución a cirrosis de estos pacientes.

ANEXOS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA HEPATISIS AUTOINMUNE SEGÚN IAIHG:

CRITERIOS COMPLETOS:

PARÁMETRO	PUNTAJE
Sexo femenino	2
FAL/AST (O ALT)	
< 1.5	2
1.5 – 3.0	0
>3	-2
IgG elevada o inmunolobulinas séricas totales valor superior al normal	
>2	3
1.5-2.0	2
1.0-1.5	1
<1.0	0
ANA, AML o LKM-1	
>1:80	3
1:80	2
1:40	1
<1:40	0
AMA positivo	-4
Marcadores de hepatitis viral	
positivo	-3
negativo	3
Fármacos	
positivo	-4
negativo	1
Ingesta de alcohol promedio	
< 25 g/día	2
> 60 g/día	-2
Histología de biopsia hepática	
Hepatitis de interfase	3
Infiltrado linfoplasmocitario	1
Rosetas	1
Ninguna de las anteriores	-5
Cambios biliares	-3
Características atípicas	-3
Otras enfermedades autoinmunes	

En paciente o familiar de primer grado	2
Parámetros opcionales adicionales	
Seropositividad de otros anticuerpos	2
HLA DR3 o DR4	1
Respuesta a terapéutica	
Remisión	2
Remisión con recaída	3
Interpretación de puntaje	
Pre-tratamiento	
Definitiva	>15
Probable	10-15
Post-tratamiento	
Definitiva	>17
Probable	12-17
AMA, anticuerpos antimitocondrial ANA, anticuerpo antinuclear FAL, fosfatasa alcalina ALAT, alanina aminotransferasa ASAT, aspartato aminotransferasa AML, anticuerpo antimúsculo liso anti-LKM, anticuerpos microsomales de hígado y riñón	

(4)

CRITERIOS SIMPLIFICADOS:

PARÁMETROS	PUNTAJE
ANA o AML +	
≥1:40	1*
≥1:80	2*
o anti-LKM +	
≥1:40	
o SLA +	Cualquier título
IgG o nivel de inmunoglobulina	
>Al límite de lo normal	1
> 1.1 x límite de lo normal	2
Histología hepática	
Compatible con HAI	1
Típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral	
No	0

Si	2
≥6 probable **≥ 7 definitiva** * máximo 2 puntos final	

(3)

ESCALA METAVIR:

ESCALA METAVIR
Valora inflamación: A0-A3
A0 Sin actividad
A1 Actividad leve
A2 Actividad moderada
A3 Actividad grave
Valora fibrosis: F0-F4
F0 Sin fibrosis
F1 Fibrosis portal sin septos
F2 Fibrosis portal con algunos septos
F3 Fibrosis en puente
F4 Cirrosis

(17)

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. 2020;72(2):671-722.
2. Czaja AJ. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(4):379-88.
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169-76.
4. 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. 1999;31(5):929-38.
5. Parés A. EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. 2017.
6. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Ávila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. Annals of Hepatology. 2008;7(4):350-7.
7. Carrion JA. [Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis]. Gastroenterol Hepatol. 2009;32(6):415-23.
8. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of G. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60(12):1611-29.
9. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. International journal of critical illness and injury science. 2014;4(4):278-82.
10. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2019;13(1):91-101.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.
12. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-12.
13. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419.
14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45.

15. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54(2):374-85.
16. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;51(2):660-78.
17. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289-93.
18. Kalra A, Wedd JP, Bambha KM, Gralla J, Golden-Mason L, Collins C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2017;23(2):155-65.
19. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(4):435-41.
20. Zeng T, Yu J, Tan L, Wu Y, Tian Y, Wu Q, et al. Noninvasive indices for monitoring disease course in Chinese patients with autoimmune hepatitis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2018;486:135-41.
21. Wang H, Wang J, Huang R, Xia J, Zuo L, Yan X, et al. Red blood cell distribution width for predicting significant liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis. 2019;31(12):1527-32.
22. Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive Performances of Blood Parameter Ratios for Liver Inflammation and Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infection. BioMed research international. 2021;2021:6644855.
23. Zhou Y, Tian N, Li P, He Y, Tong L, Xie W. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022;34(11):1158-64.
24. Purón-González E, González-Cantú A, Coronado-Alejandro EU, Sánchez-Dávila OE, Cobos-Aguilar H, Romero-Ibarguengoitia ME. Predictive markers of nonalcoholic fatty liver disease in lean patients. A multinomial regression model and a 2k factorial analysis. 2021;33(10):1316-21.
25. Zhao XA, Wang J, Wei J, Liu J, Chen G, Wang L, et al. Gamma-glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio Predicts Liver Injury in Hepatitis B e Antigen-negative Chronic Hepatitis B Patients With Normal Alanine Aminotransferase. Journal of clinical and translational hepatology. 2022;10(2):247-53.
26. Luo J, Du Z, Liang D, Li M, Yin Y, Chen M, et al. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. 2022;36(8):e24596.
27. Yang Z, Ma X, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, et al. Predictive performance of eLIFT for liver inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. International journal of medical sciences. 2021;18(15):3599-608.
28. Michel M, Spinelli F, Grambihler A, Labenz C, Nagel M, Kaps L, et al. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis. Quality of Life Research. 2021;30(10):2853-61.

29. 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. 2008;42(8):926-30.
30. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64.
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, representative EGB, Panel m. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.
32. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74.