

HEPATITIS AUTOINMUNE SERONEGATIVA

JUAN CARLOS GÓMEZ PASTRANA, ÁLVARO BELEÑO, MAURICIO MARTINEZ,
IGNACIO CAVANAGH, JUAN JIMENEZ

Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Sanatorio Güemes,
Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Juan Carlos Gómez Pastrana, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Sanatorio Güemes, Francisco de Acuña de Figueroa 1240, 1180 Buenos Aires, Argentina

E-mail: juanca9216@hotmail.com

Recibido: 17-I-2024

Aceptado: 7-V-2024

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria y necrótica del hígado, crónica e infrecuente caracterizada por la presencia de autoanticuerpos. Su etiología es desconocida. Afecta a 1 de cada 200 000 personas anualmente en los EE. UU. y se presenta predominantemente en mujeres. Su presentación varía desde formas asintomáticas hasta la cirrosis y falla hepática aguda y su diagnóstico se basa en la medición de autoanticuerpos, como los autoanticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKM-1). El 10% de las HAI no presentan anticuerpos, denominándose HAI seronegativa, necesitando biopsia hepática para el diagnóstico. Hasta la fecha la evidencia sigue siendo limitada y diferentes sociedades han emitido sugerencias y recomendaciones. Por tal motivo creemos relevante realizar una revisión bibliográfica sobre el tema plasmando en este documento la información importante para la comprensión y el manejo de esta patología.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, autoanticuerpos antinucleares (ANA), azatioprina, seronegativa, DeCS

Abstract

Seronegative autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare, chronic, inflammatory, and necrotic liver disease characterized by the

presence of autoantibodies. Its etiology is unknown. It affects 1 in 200 000 people annually in the US and occurs predominantly in women. Its presentation varies from asymptomatic forms to cirrhosis and acute liver failure and its diagnosis is based on the measurement of autoantibodies, such as antinuclear autoantibodies (ANA), anti-smooth muscle antibodies (ASMA) and anti-liver and kidney microsomal antibodies (anti-LKM-1). 10% of HAIs do not present antibodies, being called seronegative HAI, requiring a liver biopsy for diagnosis. To date the evidence remains limited and different societies have issued suggestions and recommendations. For this reason, we believe it is relevant to carry out a bibliographic review on the subject, capturing in this document the important information for the understanding and management of this pathology.

Key words: autoimmune hepatitis, autoantinuclear antibodies (ANA), azathioprine, seronegative, MeSH

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Una de etiologías de la enfermedad hepática crónica avanzada es la hepatitis autoinmune seronegativa. Sin embargo, su baja incidencia y hallazgos no definitivos de forma anatomopatológica la hace de difícil diagnóstico.

- El tratamiento inmunosupresor con corticoides en asociación con azatioprina se ha extrapolado de pacientes con Hepatitis autoinmune clásica.

Contribución del artículo

- El motivo de esta revisión es la actualización sobre las manifestaciones clínicas y el laboratorio para entender el abordaje diagnóstico y terapéutico en las hepatitis autoinmunes seronegativas y ayudar de esta forma en el algoritmo diagnóstico en futuras presentaciones de esta entidad.

La hepatitis autoinmune (HAI) se define como una enfermedad inflamatoria y necrótica del hígado, crónica, progresiva, infrecuente y de etiología desconocida. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos como: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y anticuerpos antimicrosomales de hígado riñón (anti-LKM-1) asociado a hipergammaglobulinemia, especialmente la inmunoglobulina G y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. La hepatitis autoinmune seronegativa (HAIsn) es aquella que comparte las mismas características que la HAI, pero sin presencia de autoanticuerpos, realizándose el diagnóstico mediante biopsia hepática¹⁻⁴.

La incidencia y la prevalencia de la HAI varía entre continentes, incluso entre países. En Suecia, el 76% de los casos ocurre en mujeres y en EE.UU. la presentación de mujeres: hombres es de 3.5:1. En 2021, Nueva Zelanda informó una incidencia de 1.93 por cada 100 000 personas, con una prevalencia a nivel mundial de 3 por cada 100 000 en la población adulta⁵. HAIsn representa entre un 7 a 34% con un promedio del 10% de las HAI. En presentaciones agudas y graves, su frecuencia no supera más del 7% de los casos, mientras que en presentaciones crónicas oscila entre el 1% al 34% de los eventos publicados⁶. El tratamiento en estos casos se basa en corticoterapia e inmunomoduladores como la azatioprina (AZT). El objetivo de este manuscrito se centra en realiza una revisión de la literatura para la comprensión de esta enfermedad.

Métodos

Se evaluaron 179 artículos publicados entre enero de 1999 hasta junio del 2023 en fuentes de búsquedas como PubMed, Embase, ELSEVIER y revistas latinoamericanas como Polo Del Conocimiento (revista de Ecuador), Ciencia y Salud (Costa Rica); bajo los términos MeSH de *autoinmune hepatitis*, *antibodies*, agregando la palabra *negative* que aparecieran en el título y/o *Abstract*, de los cuales se seleccionaron 40 artículos. Se incluyeron artículos que trataran de la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento que fueran realizados por revistas indexadas de gastroenterología y hepatología. Además, se excluyeron aquellos artículos realizados en etapa pediátrica. Como resultado se obtuvieron 14 artículos de revisión (referencias 2, 3, 5, 7, 10, 11, 12, 16, 17, 19, 21, 23, 24, 30, 33, 34, 35, 37), se incluyeron 2 reporte de casos (referencias 4, 22), guías de práctica clínica (referencias 6, 9, 29) estudios transversales (referencias 15,18), de cohortes (referencias 8, 20, 31, 32, 36, 38, 39), revisiones sistemáticas (referencia 40) y el capítulo de un libro (referencia 14).

Patogenia

Históricamente se ha creído que la patogenia de hepatitis autoinmune es mediada por células T, con inicio de la enfermedad, impulsado por células T auxiliares que dirigen el ataque contra autoantígenos y una enfermedad crónica mediada por células T reguladoras alteradas⁷. Actualmente la fisiopatología propuesta de la HAI incluye individuos genéticamente predisuestos a un desencadenante ambiental que provocan autoinmunidad mediado por células T, anticuerpos circulantes e hiperglobulinemia⁸. Se considera que existe mimetismo molecular y actividad cruzada entre epítomos virales, medicamentos y antígenos hepáticos. Los desencadenantes podrían actuar varias veces antes de activar la hepatitis autoinmune; por este motivo podrían pasar muchos años desde que comienza a desarrollarse la enfermedad hasta que se manifiesta. Actualmente se sabe que algunos virus (hepatitis A, hepatitis C, hepatitis E, sarampión, Epstein-Barr y el virus herpes simple), y algunos medicamentos (nitrofurantoína, melatonina, diclofenaco, propiltiouracilo y las estatinas) se asocian a HAI^{9,10}.

Se desconoce el mecanismo exacto implicado en la patogénesis de la HAI_{sn}. Dada las muchas similitudes con la HAI, algunos investigadores han propuesto que los mecanismos patogénicos son similares a la clásica. Sin embargo, la falta de autoanticuerpos sugiere ausencia o disminución de la actividad de las células B con un aparente mantenimiento de una mayor actividad de las células T. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos es la principal diferencia diagnóstica, aunque dicha característica puede no representar una diferencia en la patogénesis ya que puede ser un epifenómeno más que una diferencia en los mecanismos centrales de la enfermedad⁵.

En la actualidad se han propuesto dos teorías principales de las alteraciones de las células B en las enfermedades autoinmunes seronegativas. La primera es que solo están involucrados anticuerpos que no son detectables con kits de ensayos disponibles comercialmente y la segunda se basa en los títulos de anticuerpos típicos y atípicos, los cuales se encuentran por debajo del nivel de detectabilidad debido a la baja producción o la presencia de anticuerpos bloqueantes^{11,12}.

La presencia de autoanticuerpos se considera el pilar diagnóstico para la HAI. Los anticuerpos típicos que son utilizados para el diagnóstico son ANA, ASMA, y anti – LMK1. Los anticuerpos atípicos son útiles para el diagnóstico, cuando los típicos son negativos como lo son anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA), anticuerpo antirreceptor de asialoglicoproteína (AS-GPR), anticuerpo anticitosólico hepático 1(LC1), antígeno hepático anti-soluble/anticuerpo hígado-páncreas (SLA/LP), anticuerpo microsomal anti-hígado-riñón 3 (LKM-3), anti-UDP glucuronosiltransferasa (UGT)²⁸. Estos anticuerpos no son específicos de HAI, sin embargo, el SLA/LP presenta un valor predictivo negativo del 98%, asociándose con cuadros más graves y mayor probabilidad de recaída al suspender el tratamiento¹³. Se realizan principalmente por medio de inmunofluorescencia, sin embargo, también se han utilizado otras técnicas analíticas como ELISA y Western Blot. Los niveles de autoanticuerpos positivos 1:40 en adultos se consideran significativamente elevados¹³. No se utilizan para seguimiento ya que no se sabe con certeza qué evidenciaron o puede que varíen proporcionalmente ante la respuesta terapéutica. Finalmente existen dos tipos de HAI acorde a los an-

ticuerpos que estén presentes, de ahí que, la HAI I presenta anticuerpos tipo ANA y ASMA y en la HAI II solo se encuentran el Anti – LKM¹⁴.

El ANA, junto con el ASMA, definen la HAI I, siendo positivo en aproximadamente dos tercios de los pacientes y asociado con el ASMA en la mitad de los casos. Son concurrentes en menos del 10% de las enfermedades hepáticas fuera de la HAI y la precisión diagnóstica mejora del 58% al 74% si se detectan dos autoanticuerpos en la presentación. El anti-LKM1 es el sello serológico de HAI II, que es mucho más raro en la tipo I y representa el 10% de los casos en adultos. El anti-LC1 junto con el anti-LKM1 la definen. En alrededor de dos tercios de los casos, los dos autoanticuerpos coexisten, pero en algunos pacientes, el anti-LC1 es el único marcador serológico, por lo que es esencial investigarlo. El cANCA es raro en HAI I y en HAI II, y el pANCA está prácticamente ausente⁶.

En un estudio realizado en China¹⁵, se encontró que 17 de 167 pacientes (10%) con HAI clásica no tenían anticuerpos positivos. Aquellos con HAI_{sn} también tenían niveles plasmáticos de IgG más bajos y estadios histológicos más avanzados en comparación con los pacientes con la variante clásica. Por lo tanto, se puede inferir que la falta de serologías positivas puede estar relacionada con la actividad de las células B más que un defecto en la producción de anticuerpos específicos. Estudios con mayor validez¹⁶, encontraron una ausencia de anticuerpos no convencionales como el SLA/LP, aunque aún faltan más estudios representativos para ser objetivo con estos resultados.

Manifestaciones clínicas

Generalmente las HAI_{sn} presenta síntomas inespecíficos como astenia, adinamia, pérdida de peso, fatiga y dolor abdominal sobre todo en hipocondrio derecho. Su forma asintomática se presenta entre el 15% al 34% de los casos. A medida que transcurre el tiempo los síntomas pueden desarrollarse en un 70% de los pacientes y los hallazgos de laboratorio e histológicos no difieren de personas sintomáticas y asintomáticas^{17,18}. Las formas agudas (hepatitis aguda y falla hepática aguda), ocurren entre el 25% y el 75% de los casos y la mayoría de los pacientes presentan síntomas generales e ictericia, con un riesgo de progresión a falla hepática aguda entre el 3% y 8% de los casos¹⁹. Hasta un 22%

de los pacientes presentan fibrosis avanzada al momento del diagnóstico. Los ANA pueden ser negativos hasta en el 70% de los casos y la IgG se encuentra dentro de límites normales en el 75% de los casos.

La HAI_{sn} también se ha visto asociada a otras enfermedades autoinmunes en especial la tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, diabetes mellitus tipo 1 y lupus eritematoso sistémico. Hasta un 17% de los pacientes pueden tener manifestaciones cutáneas (brote maculopapular, psoriasis, vitiligo, urticaria, acné, liquen plano, eritema nodoso y pioderma gangrenoso)²⁰⁻²².

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en casos no tratados con síntomas y enfermedad clásica de HAI que carecen de serología autoinmune y otras enfermedades hepáticas asociadas. Debido a que no existen criterios diagnósticos para la HAI_{sn}, este debe basarse en la analítica del hepatograma con evidencia de daño hepatocelular, ausencia de anticuerpos y dosaje sérico de IgG bajos. Se debe indagar sobre antecedentes de HAI u otras enfermedades autoinmunes que comparten HLA, incluidos HLA DR4, HLA-B8, HLA-CW7¹⁷.

En la actualidad se utilizan sistemas de puntuación (Tabla 1). para establecer el diagnóstico. Los criterios diagnósticos del grupo internacional de la hepatitis autoinmune (HIGA) han surgido como herramienta que refuerza el juicio clínico, permitiendo realizar el diagnóstico en casos difíciles, especialmente cuando se evalúa la respuesta a corticoides¹⁷. En última instancia, la rápida mejoría del tratamiento con corticosteroides respalda el diagnóstico de HAI y, por tanto, de la variante seronegativa.

La biopsia hepática es necesaria para un diagnóstico adecuado, útil para estadificar el grado de fibrosis y evaluar respuesta al tratamiento²³. Sin embargo, la evaluación no debe basarse solo en la anatomía patológica si no en el contexto clínico. Los hallazgos más relevantes son la hepatitis de interfase, formación de rosetas hepatocitarias, infiltrado portal linfoplasmocítico con eosinofilia ocasional y necrosis de la zona central y/o perivenilitis central la cual se reporta hasta en el 66% de los casos²⁴. Por lo tanto, el diagnóstico de HAI_{sn} no debe basarse en una única muestra, se recomienda la monitorización

seriada de las serologías para tratar de identificar casos de HAI clásicas o con serologías tardías y/o fluctuante. Además, a menudo se recomienda la evaluación de la remisión mediante biopsia hepática antes de intentar suspender el tratamiento, ya que la actividad inflamatoria restante predice de manera confiable la recaída después de la interrupción del tratamiento inmunosupresor².

Tratamiento

En general el tratamiento de la HAI_{sn} no difiere de la variante seropositiva²⁵⁻²⁹. El objetivo de la terapia es lograr la normalización tanto del nivel de las transaminasas como de la IgG y alcanzar la remisión completa en lo posible, es decir durante un periodo de 2 a 3 años aproximadamente manteniendo la dosis más baja de inmunosupresión posible². Esta remisión solo se ha logrado en el 25% de los casos³⁰. La respuesta al tratamiento se mide bioquímicamente con la normalización de las transaminasas y de la IgG por debajo del umbral del límite inferior la cual no debe demorar más de 6 meses luego del tratamiento. Es insuficiente cuando no se alcanza una reducción del 50% del nivel de las transaminasas séricas después de 4 semanas de tratamiento⁴⁰.

La prednisona (30 mg – 60 mg día) en combinación con AZT (50 mg – 100 mg día) constituye la fase de inducción en el tratamiento de las HAI_{sn}⁵, con una fase de mantenimiento que se extiende hasta no más de 6 semanas aproximadamente; para luego continuar con prednisona (10 mg día) y azatioprina (50 mg/día). Aunque pudiese continuar solo con la corticoterapia, se ha demostrado que la asociación con AZT disminuye los efectos adversos de estos. En una revisión sistemática de la literatura, la prednisona sola y la terapia combinada con AZT mostraron tasas de remisión similares (42% vs. 43).%; RR, 0,98; IC 95%, (0.65-1.47). En una cohorte de pacientes con HAI_{sn} a quienes se realizó tratamiento con azatioprina 50 mg y prednisona 30 mg en comparación con prednisona 40 mg al día, se determinó que no se logró encontrar una correlación entre la aparición tardía de ANA y el régimen de tratamiento¹⁵. Otro estudio realizado en la Clínica Mayo examinó a 107 individuos con HAI_{sn}²⁵. Se trató de correlacionar la aparición y desaparición de anticuerpos atípicos a lo largo del tiempo. El estudio evaluó los resultados de

Tabla 1 | Sistema de puntaje diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (HIGA)

Hallazgos clínicos	Puntos	Hallazgos clínicos	Puntos
Sexo femenino	+ 2	Consumo de alcohol (g/día)	
		<25	+ 2
		>60	- 2
Relación FA/AST (o ALT)			
<1.5	+ 2		
1.5-3.0	0	Hallazgos histológicos	
>3.0	- 2	Hepatitis de interfase	+ 3
		Infiltrado linfoplasmocítico	+ 1
Niveles de IgG sérica por encima del límite superior de normalidad		Formación de rosetas	+ 1
> 2,0	+ 3	Cambios biliares [†]	-3
1.5 – 2.0	+ 2	Otros cambios atípicos	-3
1.0 -1.5	+ 1	Ninguno de los anteriores	-5
> 1.0	0	Enfermedades autoinmunes concomitantes	+ 2
ANA, ASMA o anti-LKM-1			
>1:80	+ 3	Otros autoanticuerpos	+ 2
1:80	+ 2		
1:40	+ 1	HLA DRB1*03 o DRB1*04	+ 1
<1:40	0		
		Respuesta a glucocorticoides	
AMA positivo	-4	Completa	+ 2
		Recaída después de la suspensión	+ 3
Marcadores de hepatitis [‡]			
Positivos	+ 3	Sumatoria de puntaje pretratamiento	
Negativos	-3	HAI definitiva	> 15
		HAI probable	10 - 15
Exposición a hepatotóxicos		Sumatoria de puntaje postratamiento	
Positiva	+ 4	HAI definitiva	> 17
Negativa	-1	HAI probable	12 - 17

Adaptado de Díaz GS. Diagnóstico de hepatitis autoinmune. *Hepatology* 2020; 1: 23-35

FA: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; IgG: inmunoglobulina G

[†]Hallazgos de colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. [‡]Virus de hepatitis A, B y C. Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus pueden ser considerados

la expresión de autoanticuerpos con y sin regímenes convencionales de corticosteroides. Se encontró que hasta el 76% de los pacientes con HAIsn diagnosticados por enfermedad hepática y presencia de anticuerpos perdieron autoanticuerpos de tipo ASMA y ANA durante 128 meses. En algunos casos, pero no en otros, la desaparición de anticuerpos se asoció con mejoras en las enzimas hepáticas, las pruebas de función hepática y los hallazgos histopatológicos. También se observó que la positividad fluctuó con el tiempo de tratamiento. Por lo tanto, también se debe tener precaución con las pruebas iniciales

de anticuerpos negativas, ya que la aparición de anticuerpos puede retrasarse.

Por otro lado, debido a que los efectos secundarios fueron menores con la terapia combinada de prednisolona y AZT, se prefiere la terapia combinada como primer tratamiento³⁴. En los casos en los que el diagnóstico de HAI es dudoso se podría iniciar terapia con prednisolona y evaluar de forma periódica los niveles de transaminasas y de anticuerpos constituyéndolo como un criterio diagnóstico². Algunos ensayos³¹ han encontrado pobre respuesta a la dosis estándar de prednisona, por lo que se han utilizado dosis

altas de hasta 100 mg asociado a AZT sin mejoría bioquímica requiriendo de terapias alternativas. Con respecto al uso de azatioprina, puede ocurrir hepatotoxicidad inducida por la misma y esto se debe a la mutación genética de las tiopurina S – metiltransferasa (TPMT) y de la Nudix hidrolasa 15 (NUDT15), los cuales aumentan además el riesgo de desarrollar citopenias debido a la supresión medular que ocurre a partir de la segunda semana, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, si la administración de azatioprina es imposible debido a estos efectos secundarios, se selecciona la dosis más baja de prednisolona como terapia de mantenimiento³²⁻³⁴.

Se administra una dosis inicial de prednisolona y AZT, y si hay buena respuesta bioquímica, se mantiene con controles cada 1 a 2 semanas, luego se reduce gradualmente la prednisolona hasta una dosis que mantengan los niveles de transaminasas, o hasta 20 mg/día. Posteriormente se debe controlar cada 2 a 4 semanas y reducir gradualmente la prednisolona en 2.5 mg a 5 mg para mantener de 5 a 10 mg/día o una dosis que mantenga las reacciones bioquímicas. Una vez alcanzada la respuesta bioquímica completa, se puede suspender la prednisolona mientras se mantiene con azatioprina³⁴. También se debe tener precaución con las pruebas iniciales de anticuerpos negativas, ya que la aparición de anticuerpos puede retrasarse. Las complicaciones en esta fase de la enfermedad son iguales que en aquellos con hepatopatía crónica avanzada (peritonitis bacteriana espontánea, hipertensión portal y hemorragia variceal, encefalopatía, falla hepática aguda y síndrome hepatorenal) siendo la peritonitis bacteriana espontánea es una de las más frecuentes²⁹.

Otra alternativa es la terapia con budesonide sobre todo en pacientes sin cirrosis. La asociación entre budesonide azatioprina puede inducir la remisión con menores efectos adversos específicos de los esteroides. Sin embargo, budesonide actúa sobre los mismos receptores que la mayoría de los corticoides, por lo que no se debe administrar en paciente que no respondan a la terapia convencional y no se ha demostrado beneficios en pacientes con hipertensión portal o derivación portocava, en quienes se ha observado trombosis de la vena porta, sobre todo en casos de colangitis biliar primaria asociada y que recibían ácido ursodesoxicólico³². Aunque el

budesonide ha tenido buenos resultados en las variantes clásicas, en las no clásicas no ha sido probada su utilidad como tratamiento empírico. El régimen en particular que se utilice ya sea budesonide o prednisona sola o con AZT dependerá del riesgo beneficio para cada individuo¹³ (Tabla 2) y la remisión se mantiene con monoterapia con prednisona, azatioprina o una combinación de prednisona/budesonide con azatioprina. Los esteroides se reducen a tan solo 5 mg de prednisona o 3 mg de budesonide por día².

En los casos que no se logre la remisión completa, es necesario contemplar la utilización de otros agentes inmunosupresores. Aún faltan ensayos clínicos prospectivos que avalen la utilización de estos en la práctica clínica; por lo tanto, la evidencia solo se ha basado en la opinión de expertos. Las terapias de segunda línea que se han planteado son los inhibidores de la ciclofilina, como la ciclosporina o el tacrolimus. Roberts y col. evaluaron la eficacia del tacrolimus en pacientes con HAI que no respondieron a la terapia con corticoides y azatioprina. Se basó en un estudio retrospectivo de 33 paciente con HAI que recibieron inhibidores de la calcineurina. 17 recibieron ciclosporina A, 21 tacrolimus solamente y otros 5 recibieron tacrolimus posterior al fracaso con ciclosporina A. Como resultado obtuvieron que el 48% de los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina alcanzaron la remisión bioquímica, tanto en tratamiento de segunda línea (63%) y de tercera línea (29%)³⁵. Una revisión sistemática y un metaanálisis evaluaron la eficacia y seguridad de tacrolimus y micofenolato de mofetilo (MMF) y la calidad de la evidencia mediante GRADE, en donde calcularon las tasas de eventos agrupadas para tres medidas de resultado: remisión bioquímica, eventos adversos y mortalidad. La tasa de remisión bioquímica combinada fue del 68.9% (IC del 95%: 60.4-76.2) para tacrolimus y del 59.6% (IC del 95%: 54.8-64.2) para MMF, y las tasas de eventos adversos fueron del 25.5% (IC del 95%: 12.4-45.3) para tacrolimus y 24.1% (IC95%: 15.4-35.7) para MMF. La tasa de mortalidad combinada se estimó en 11.5% (IC 95%: 7.1-18.1) para tacrolimus y 9.01% (IC 95%: 6.2-12.8) para MMF. Las tasas de remisión bioquímica combinadas para tacrolimus y MMF en pacientes con intolerancia al tratamiento estándar fueron del 56.6% (IC: 43.4-56.6) frente al 73.5% (IC: 58.1-84.7), y

Tabla 2 | Terapia estándar de la hepatitis autoinmune en centros europeos y estadounidenses

	Monoterapia		Terapia combinada		
	Prednisona (mg/d)	Prednisona (mg/d)	Esteroides Budesonide en paciente no cirrótico (mg/d)	Azatioprina USA (mg/dl)	Azatioprina Europa (mg/kg/d)
Semana 1	60	30	9	50	1-2
Semana 2	40	20	9	50	1-2
Semana 3-4	30	15	9	50	1-2
Dosis de mantenimiento	< 20	10	< 6	50	1-2
Razones de preferencias	Citopenia Deficiencia de tiopurina metiltransferasa Embarazo]		Estado posmenopáusico Osteoporosis Diabetes no controlada, hipertensión arterial, obesidad Acné Labilidad emocional		
	Malignidad Expectativa terapia de vida menor de 6 meses				

Modificado de Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62: S100-111

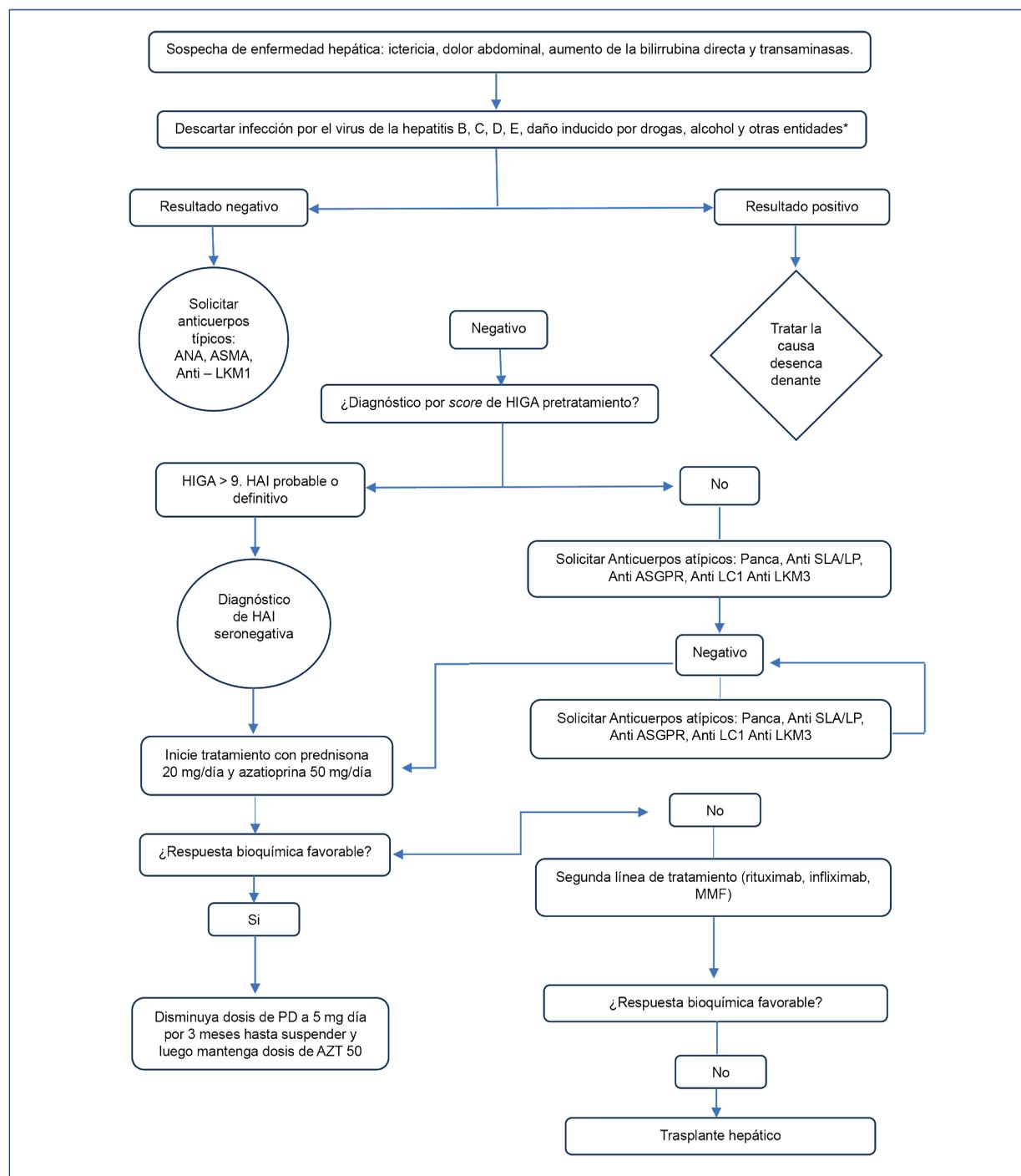
entre los que no respondieron fueron del 59.1% (IC: 48.7-68.8) vs. 40.8% (IC: 32.3-50.0), respectivamente. Ante dichos datos se concluyen que, en la práctica, tacrolimus y MMF se consideran eficaces para pacientes con HAI que no responden o son intolerantes al tratamiento de primera línea, pero no encontramos evidencia de alta calidad que respalde esta afirmación³⁶.

Otras terapias de tercera línea se han implementado en busca de la remisión de la enfermedad, dentro de estas se encuentran los anticuerpos contra el TNF alfa (infiximab), aunque pueden causar daño hepático, podrían ser una propuesta^{37,38}. Así mismo se encuentra el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD20 de superficie de células B. En una serie de casos³⁹ se evaluó el uso de rituximab en pacientes con HAI refractaria a primera y segunda línea de tratamiento. En dicho estudio los pacientes recibieron dos dosis de 1000 mg de rituximab separado por dos semanas de diferencia con un seguimiento de 72 semanas, en la semana 24, los niveles medios (\pm DE) de aspartato aminotransferasa (AST) habían mejorado significativamente (90.0 ± 23.3 U/L versus 31.3 ± 4.2 U/L; $P = 0.03$) y los niveles medios de inmunoglobulina G habían disminuido (16.4 ± 2.0 g/L) frente a

11.5 ± 1.1 g/L; $P = 0.056$). La dosis de prednisona se redujo en tres de cuatro sujetos, y uno aumentó después de la retirada de esteroides. El grado de inflamación mejoró en los cuatro que se sometieron a una nueva biopsia hepática en la semana 48. Por lo anterior se concluye que los resultados de dicha investigación respaldan el uso de rituximab en pacientes con HAI refractaria a prednisona y azatioprina.

En etapas avanzadas el trasplante hepático ha sido la piedra angular del tratamiento, aunque no se han comparado los objetivos entre las dos variantes de la enfermedad. Sin embargo, si se tiene la premisa de que ambas etiologías comparten el mismo mecanismo fisiopatológico el trasplante debería de ser eficaz en ambos grupos. La HAI_{sn} representa entre el 2% al 3% de las etiologías de trasplante hepático. Además, se ha demostrado que existe un mayor riesgo de desarrollar hepatitis del injerto después del trasplante⁴. La supervivencia a 5 años del paciente y del injerto en la hepatitis autoinmune seropositiva oscila entre el 73% al 92%³⁷ y la supervivencia posterior al trasplante a 10 años supera el 70%. Wigg y col.²⁷, en su experiencia de 12 años de valoración de pacientes con trasplante hepático secundario a HAI_{sn}, evaluaron 110 in-

Figura 1 | Algoritmo de diagnóstico y terapéutica de la hepatitis autoinmune seronegativa



Adaptado de Czaja AJ. Autoantibody negative autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2012;57: 610-24. Las HAIsn son casos similares a la HAI, pero carecen de autoinmunidad típica y ausencia de otras etiologías de hepatitis (viral, DILI, alcohólica, metabólica, tumoral). Inicialmente se excluyen estas etiologías y la positividad de anticuerpos típicos; luego se implementa el score de HIGA (score HIGA > 9) indicando el diagnóstico definitivo o probable de HAI. Si falta un diagnóstico clínico por excluir o la puntuación HIGA < 9 se deberán solicitar anticuerpos atípicos y ante ausencia de estos probablemente se realice el diagnóstico de hepatitis autoinmune seronegativa. Finalmente, el diagnóstico debe confirmarse luego de 3 meses de tratamiento con prednisona (PD) y azatioprina (AZT). *: Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, tumores de la vía biliar.

dividuos en dicho periodo de tiempo. Se produjeron 31 muertes, 67% ocurrieron en menos de dos meses, los cuales tenían como causa isquemia del injerto y disfunción primaria del injerto. Ajustando los factores de riesgo de mortalidad temprana previos al trasplante, se encontró que la supervivencia después del trasplante fue del 83%, 81%, 73% a los 2, 12 y 60 meses, respectivamente. La causa más común de muerte prematura fue la sepsis o disfunción multiorgánica. Los factores que contribuyeron al riesgo de muerte prematura incluyeron un alto índice de masa corporal del donante, la edad del receptor de más de 50 años y el origen étnico del receptor no caucásico²⁷.

Discusión

Dentro de las enfermedades hepáticas de presentación crónica, La HAI_{sn} sigue siendo una enfermedad compleja de etiología desconocida en la que se presenta una lesión hepática inmunomediada con una diversidad de presentación clínica de forma inespecífica en donde predominan inicialmente síntomas constitucionales como astenia, adinamia y puede estar asociado a un síndrome icterico. Ante la sospecha diagnóstica, se ha utilizado el sistema de puntuación integral revisado, en lugar del simplificado del HIGA ya que no existe un sistema de puntuación diseñado únicamente para esta entidad. Un alto puntaje (mayor a 15) se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo hacia a hepatitis fulminante. En la actualidad no existen caracte-

terísticas histológicas que sean específicas de la HAI_{sn}, pero se tienen en cuenta las características típicas encontradas como la infiltración de células plasmáticas (17 a 50%)²⁶ y el hierro escaso grado I como las más comunes. El tratamiento se basa principalmente en la terapia dual con prednisona a dosis de hasta 20 mg/día y azatioprina 50 mg día por un periodo de tiempo que en la mayoría de los casos no supera los dos años; y en los casos refractarios se han implementado otros esquemas de segunda y tercera línea como MMF, tracolimus y rituximab. Por último, el trasplante hepático en estadios avanzados ha demostrado una supervivencia de hasta el 70% en los primeros 10 años posterior al trasplante ofreciendo una buena calidad de vida durante este tiempo²⁷. Las complicaciones son iguales que en aquellos con hepatopatía crónica avanzada y en este grupo de población la peritonitis bacteriana espontanea es una de las más frecuentes²⁹.

En conclusión, la hepatitis autoinmune seronegativa continúa siendo una enfermedad de poca prevalencia y de difícil diagnóstico por lo que algunos autores han planteado una estrategia diagnóstica y de manejo (Fig. 1)⁴⁰. Se debe considerar esta entidad en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada que debuten con falla hepática aguda a quien no se le reconoce una causa subyacente. El tratamiento inmunosupresor oportuno es el pilar del tratamiento obteniendo remisión en algunos pocos casos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna* 2004; 21: 340-54.
2. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62: S100-11.
3. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177-203.
4. Sherigar JM, Yavgeniy A, Guss D, Ngo N, Mohanty S. Seronegative autoimmune hepatitis a clinically challenging difficult diagnosis. *Case Rep Med* 2017; 2017: 3516234.
5. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 610-24.
6. Mack CL, Adams D, Assis DN, 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: 671-722.
7. Taylor SA, Assis DN, Mack CL. The contribution of B cells in autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2019; 39: 422-31.
8. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns M, Tillmann H. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 417-23.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
10. Vera Mesías M, Parrales Carvajal J, Rodríguez Par-

- rales D. Hepatitis autoinmune, formas clínicas, diagnóstico y pronóstico. *Pol Con* 2021; 6: 61-77.
11. Brennan PN, Donnelly MC, Simpson KJ. Systematic review: non-A-E, seronegative or undetermined hepatitis; what is this deadly disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1079-91.
 12. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, Mancini R, Masaro L, Valesini G. Seronegative autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 52-9.
 13. Morillas RM, Bargalló A. Hepatitis autoinmune. *Sem Fund Es Reumatol* 2008; 9: 166-73
 14. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (eds). Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. *Med J Armed Forces India* 2007; 63: 205.
 15. Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *J Dig Dis* 2013; 14: 175-80.
 16. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns M, Tillmann H. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 417-23.
 17. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
 18. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 75-81.
 19. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol* 2019; 18: 439-44.
 20. Grønbaek L, Vilstrup H, Pedersen L, Jepsen P. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis and their relatives: a Danish nationwide cohort study. *Liver Int* 2019; 39: 205-14
 21. Żychowska M, Woźniak Z, Maj J. Vulvovaginal-gingival-pilar lichen planus in a patient with autoimmune hepatitis. *Int J Dermatol* 2018; 5: 1500-1.
 22. Halac U, Dhaybi RA, Powell J, Soglio DB-D, Alvarez F. Unusual association between autoimmune hepatitis and severe pyoderma gangrenosum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 219-21.
 23. Czaja A. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34: 659-65.
 24. Díaz GS. Diagnóstico de hepatitis autoinmune. *Hepatología* 2020; 1: 23-35.
 25. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30: 394-401.
 26. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
 27. Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transpl* 2005; 11: 27-34.
 28. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017.
 29. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2021; 74: 1014-48.
 30. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198-206.
 31. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 1857.
 32. Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early-and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 196-202.
 33. Manns MP, Taubert R. Treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2014; 1: 15-7.
 34. Kim JK. Treatment of autoimmune hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 2023; 81: 72-85.
 35. Roberts SK, Strasser SI, Nicoll AJ, et al. Efficacy and safety profile of calcineurin inhibitor salvage therapy in autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 1309-17.
 36. Abdollahi M, Ekrami NK, Ghojzadeh M, Boezen HM, Somi M, Alizadeh BZ. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as second-line treatment in autoimmune hepatitis: is the evidence of sufficient quality to develop recommendations? *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5896-910.
 37. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008; 14: 1281-6.
 38. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529-34.
 39. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-80.
 40. Pape S, Snijders R, Gevers T, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022; 76: 841-9.