

# Hepatología clínica y trasplante hepático

Volumen II

**Editor:**

Dr. Aldo Torre Delgadillo

**Coeditor:**

Dr. Carlos Moctezuma Velázquez

FASCÍCULO

1

Patología autoinmune



PERMANER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Hepatología clínica y trasplante hepático

Volumen II

**Editor:**

**Dr. Aldo Torre Delgadillo**

**Coeditor:**

**Carlos Moctezuma Velázquez**

FASCÍCULO

1

**Patología autoinmune**



**PERMANER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.





© 2020 Permanyer  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permayer@permayer.com

© 2020 Permanyer México  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permayer.com



www.permayer.com

 Impreso en papel totalmente libre de cloro

 Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: XXXXXXXXXXXXX

Ref.: 5791AX191

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo. La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Índice

<i>Capítulo 1</i>	
Histopatología de las enfermedades autoinmunes hepáticas: ¿biopsia a todos? . . . . .	1
A. Gutiérrez-Carreón y A. Gamboa-Domínguez	
<i>Capítulo 2</i>	
Hepatitis autoinmune refractaria . . . . .	4
E. López Méndez, P. Valdez Hernández y M. López Ávila	
<i>Capítulo 3</i>	
Colangitis biliar primaria. Historia natural . . . . .	8
T. Mayorga Marín	
<i>Capítulo 4</i>	
Síndromes de sobreposición . . . . .	11
J. Aguirre Valadez	
<i>Capítulo 5</i>	
Trasplante hepático en enfermedades autoinmunes . . . . .	16
I. García Juárez, V. Manuel Páez Zayas y F. Javier López Díaz	

# Autores

**Jonathan Aguirre Valadez**

*Centro Médico ABC  
Ciudad de México*

**Armando Gamboa-Domínguez**

*Departamento de Patología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México*

**Ignacio García Juárez**

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Alejandra Gutiérrez-Carreón**

*Departamento de Patología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Francisco Javier López Díaz**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Mariana López Ávila**

*Médico Cirujano  
Instituto Tecnológico de Monterrey  
Campus  
Ciudad de México*

**Eric López Méndez**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Tania Mayorga Marín**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

**Víctor Manuel Páez Zayas**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México*

**Pedro Valdez Hernández**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

# Histopatología de las enfermedades autoinmunes hepáticas: ¿biopsia a todos?

Alejandra Gutiérrez-Carreón y Armando Gamboa-Domínguez

## INTRODUCCIÓN

El espectro mejor caracterizado de las enfermedades autoinmunes del hígado corresponde a hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP). Las tres se consideran entidades clínico-patológicas con morfologías, manifestaciones clínicas y asociaciones distintivas que ayudan a su reconocimiento<sup>1</sup>. Sin embargo, es posible identificar combinaciones morfológicas de ellas, usualmente HAI-CBP en adultos y HAI-CEP en niños, reconocidas como «síndrome de sobreposición». Además, recientemente se ha identificado la colangitis por inmunoglobulina G4 (IgG4) como parte de las enfermedades autoinmunes (EAI) hepáticas que afectan al hígado en forma pura<sup>1-5</sup>. Presentaciones clínicas atípicas y perfiles serológicos sobrepuestos hacen que la biopsia del hígado tenga un papel fundamental en su diagnóstico o confirmación en hígados nativos o en su recurrencia posterior a trasplante<sup>6</sup>. Adicionalmente, la biopsia hepática es de utilidad en el reconocimiento de la progresión del daño (agudo: actividad inflamatoria; crónico: fibrosis) y para descartar otras entidades que afectan al hígado, las complicaciones de rechazo del injerto u otras enfermedades recurrentes<sup>7</sup>.

## HEPATITIS AUTOINMUN

Es la más frecuente de las enfermedades autoinmunes del hígado, predomina en las mujeres (7:1) y en el 40% de los casos se asocia con enfermedad tiroidea autoinmune. Los hallazgos en la biopsia inicial son variables, dependen de la forma de presentación clínica y con frecuencia sorprende por lo avanzado de la fibrosis o por la necrosis extensa con la que debuta<sup>1,2</sup>. En la forma clásica, las zonas afectadas por el infiltrado linfoplasmocitario característico son el espacio porta, la placa limitante y la región pericentral con focos aislados de daño lobulillar. En los espacios porta es infrecuente el daño inflamatorio de los conductos biliares o las paredes vasculares. Los hepatocitos de la placa limitante presentan degeneración globoide, colestasis, apoptosis y necrosis focal que alterna con linfocitos y células plasmáticas. Además del infiltrado pericentral, con frecuencia se observa colapso y perivenulitis, que pueden ser la expresión morfológica inicial de la enfermedad. También pueden observarse cambios colestásicos lobulillares con formación de rosetas de hepatocitos, así como algunos eosinófilos<sup>7</sup>. El colapso puede ser confluyente y generar puentes de colágena o nódulos de regeneración desde las fases iniciales de la enfermedad (Fig. 1).

La biopsia hepática en la HAI, además de tener la capacidad de confirmarla, permite medir la actividad y si ha existido

respuesta a los tratamientos recibidos. Tras la normalización de los parámetros séricos (IgG y alanina-aminotransferasas), el análisis morfológico revela en la mitad de los casos actividad inflamatoria intermedia (HAI < 6), con influencia en la progresión de fibrosis<sup>7,8</sup>.

Los cambios histológicos descritos se presentan en otras condiciones que también pueden elevar los autoanticuerpos y las g-globulinas (Tabla 1), lo que complica la interpretación morfológica. En los casos de infecciones por virus hepatotropos, daño tóxico por medicamentos, síndrome de reconstitución inmunológica en infección por VIH y rechazo agudo por células plasmáticas, la evaluación conjunta con los médicos tratantes de la historia clínica, evolución y serología (anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso o anticuerpos antimicrosomales en hígado y riñón, así como anticuerpos anticitoplasma de hepatocitos) permitirá ubicar el caso como HAI tipo 1 o 2, respectivamente<sup>2,3,5,7</sup>.

## COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La presencia de células B y T autorreactivas contra la subunidad E2 de piruvato deshidrogenasa mitocondrial parece ser el inicio de esta enfermedad, que afecta principalmente a mujeres (relación 10:1) y en el 32-53% de los casos está asociada con enfermedad tiroidea autoinmune, lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica, síndrome seco o enfermedad celíaca<sup>1,2</sup>.

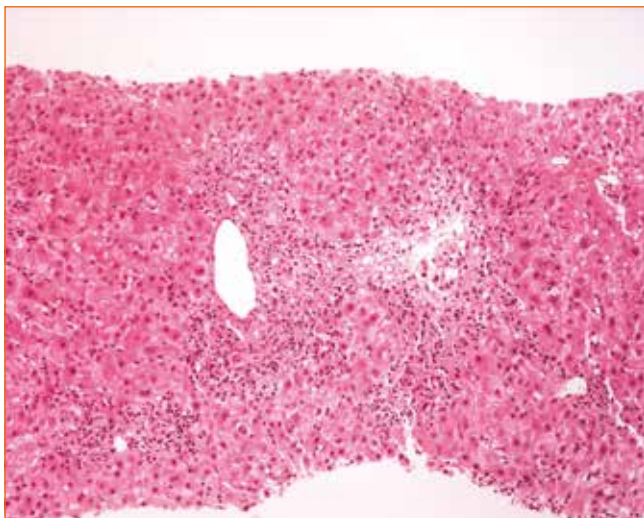
En las fases iniciales de esta enfermedad, que suele ser crónica, no se identificará ictericia y el tejido hepático no mostrará cambios colestásicos. Posteriormente, el infiltrado inflamatorio portal será abundante alrededor de los conductos biliares pequeños e intermedios, en los que habrá ruptura epitelial y la presencia de monomorfonucleares y polimorfonucleares, que en ocasiones ocuparán las luces. Éste es el inicio de una serie de cambios morfológicos que se han descrito como estadios de CBP (Tabla 2), pero que no son secuenciales ni se observan con facilidad en las biopsias hepáticas por sacabocado, y que a menudo coexisten en hígados explantados.

La lesión portal en la CBP en fases tempranas afecta a los conductos pareados septales más grandes, sin afección de los conductos pequeños. El epitelio de los conductos afectados es irregular e infiltrado por linfocitos que rompen la membrana basal<sup>8</sup>. El infiltrado inflamatorio se concentra en alguno de los lados del conducto o lo rodea por completo, con formación de ocasionales centros germinales que alternan con células plasmáticas inmunoglobulinas M (IgM) positivas, eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos contribuyen a la lesión del conducto y a la formación de granulomas de morfología variable, que van desde cúmulos



**Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de hepatitis autoinmune**

- Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C
- Daño tóxico por medicamentos (minociclina, nitrofurantoína)
- Reconstitución inmunológica en VIH
- Rechazo agudo tardío
- Rechazo agudo por células plasmáticas

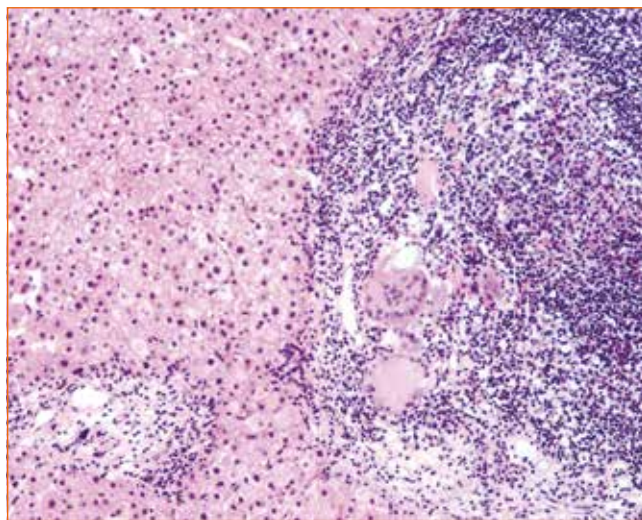

**Figura 1.** Hepatitis autoinmune. El daño inflamatorio afecta a los espacios porta, lobulillo y región pericentral, con predominio de linfocitos y células plasmáticas. Los hepatocitos de la placa limitante se encuentran rebasados y con cambios degenerativos. Hematoxilina y eosina, 40X.

linfocitocíticos hasta granulomas bien constituidos que remedan sarcoidosis o tuberculosis (Fig. 2). Sin embargo, la mayoría de las biopsias en la fase temprana no muestra todos los cambios descritos y la colestasis canalicular es ocasional, por lo que se requieren múltiples niveles de hematoxilina y eosina (HE) y tinciones especiales para conseguir un diagnóstico de compatibilidad.

La progresión de la CBP hace que el infiltrado se extienda más allá de los confines del espacio porta, que aumente la fibrosis y la distorsión de la estructura acinar, con la consiguiente disminución del número de conductos biliares permanentes. En el sitio donde deberían estar los conductos se ubican cúmulos de linfocitos que obliteran la malla capilar periductal. El aspecto de las biopsias puede sugerir hepatitis crónica, pero la ausencia de ductos biliares con presencia de reacción ductular zonal orienta al diagnóstico. El avance de la pérdida de conductos conduce a cambios colestáticos crónicos, dilatación de hepatocitos, colapso del citoesqueleto con formación de cuerpos de Mallory y acumulación de cobre, proteína transportadora de cobre y xantomas. La combinación de daños colestáticos y hepáticos aumenta la fibrogénesis, con la consecuente cirrosis de tipo biliar<sup>8</sup>. En los niños principalmente se han descrito colangitis autoinmunes en las que

**Tabla 2. Estadios de la CBP**

- I. Lesión ductal florida (hepatitis portal)
- II. Reacción ductular y hepatitis periportal
- III. Necrosis en puente, septos fibrosos y disminución de conductos
- IV. Cirrosis


**Figura 2.** Colangitis biliar primaria. El proceso inflamatorio es predominantemente portal y constituido en su mayoría por linfocitos de aspecto maduro que en el espacio porta mayor alternan con histiocitos y células gigantes. El espacio porta menor de la vecindad no presenta conducto biliar. Hematoxilina y eosina, 200X.

existen los cambios mencionados de la CBP, pero negatividad para los anticuerpos antimitocondriales.

Los diagnósticos diferenciales de la CBP son numerosos (Tabla 3) y dependen de si el daño predomina en los espacios porta o se combina con daño lobulillar.

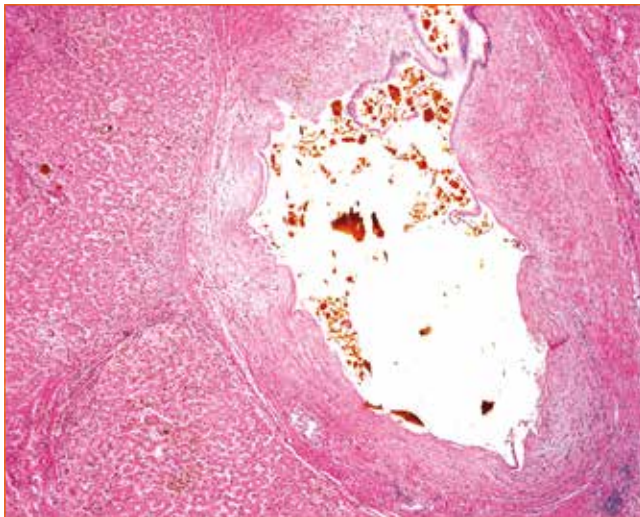
## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Es una enfermedad autoinmune atípica con ausencia de autoanticuerpos específicos y que predomina en los hombres (2:1). Se asocia con otras enfermedades autoinmunes en el 70% de los casos (colitis ulcerativa crónica idiopática [90%], diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune [25%]) y el estándar diagnóstico es el estudio de imagen de la vía biliar intrahepática<sup>9</sup>.

La biopsia de hígado con espacios porta terminales muestra la consecuencia de la lesión de los conductos biliares grandes e intermedios, que usualmente no encontraremos en esa forma de muestreo. En las zonas vecinas a los estrechamientos del árbol biliar se identificarán cambios de obstrucción de la vía biliar o

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de la CBP

Pérdida de conductos biliares	Sin pérdida o mínima de conductos
CEP	Obstrucción de la vía biliar
Síndrome de conductos evanescentes	Hepatitis viral
Enfermedad de injerto contra huésped	Daño por medicamentos
Rechazo crónico del injerto hepático	Parásitos ( <i>Fasciola</i> )
Sarcoidosis	
Daño por medicamentos	



**Figura 3.** Colangitis esclerosante primaria. Conducto biliar de mediano calibre con destrucción parcial del epitelio y fibrosis en la pared. En la luz se observa remanente de bilis, y en el parénquima hepático, colestasis intracitoplasmática. Hematoxilina y eosina 40X.

colangitis, pero si se biopsia la zona de la lesión, entonces la presencia de edema periductal, fibrosis concéntrica en tela de cebolla con reacción ductular y atrofia o desaparición de conductos serán de gran ayuda diagnóstica (Fig. 3). La pérdida de conductos permanentes es el hallazgo más frecuente en los espacios porta pequeños, mientras que en los intermedios prevalece la lesión fibrosa concéntrica. Los conductos mayores se pueden analizar en hígados explantados y con frecuencia muestran inflamación, erosión, úlcera y ruptura con formación de abscesos<sup>9</sup>. En el parénquima, los cambios asociados con la pérdida de conductos pequeños y grandes se manifiestan por colestasis crónica con acumulación de cobre y degeneración plumoide de hepatocitos.

La biopsia tiene la posibilidad adicional de descartar la displasia del epitelio biliar o la presencia de colangiocarcinoma. Los diagnósticos diferenciales son hepatitis crónica, CBP y colangitis esclerosante relacionada con IgG4<sup>9,10</sup>.

## SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN

Indica la existencia de dos o más enfermedades hepáticas autoinmunes en el mismo paciente que ocurren en forma simultánea o consecutiva. Al cuadro de HAI se le sobrepone CBP y raramente CEP. Existen algunos casos informados de sobreposición de CBP con CEP. Los pacientes muestran combinación de autoanticuerpos séricos que deben ser interpretados en el contexto de los datos serológicos, bioquímicos, colangiográficos y los hallazgos de la biopsia hepática<sup>1,11</sup>.

Los datos morfológicos que deben resaltarse para hacer el diagnóstico de sobreposición son: morfología de los conductos biliares, evidencia de colestasis crónica, lesión necroinflamatoria lobulillar y necrosis de placa limitante. La interrelación de las enfermedades autoinmunes del hígado debe verse en el contexto de su evolución y la posibilidad de transición entre ellas, como ocurre después de trasplante por cirrosis por CBP, que recurre como HAI.

En resumen, la biopsia hepática aún aporta datos valiosos para el diagnóstico, clasificación, grado de actividad, cronicidad y complicaciones crónicas de las enfermedades autoinmunes hepáticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;60:210-23.
2. González-Hueso S, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary colangitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84:130-5.
3. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Autoimmune hepatitis in children: Progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:238-43.
4. Tanaka A. IgG4-related sclerosing colangitis and primary sclerosing colangitis. *Gut Liver.* 2019;13:300-7.
5. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30:773-83.
6. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33:53-64.
7. Lüth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitorin disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:926-30.
8. Warnes T, Roberts S, Smith A, et al. Liver biopsy in primary biliary colangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? *J Clin Pathol.* 2019; 72: 669-676
9. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al. IgG4-associated colangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing colangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol.* 2009;22:1287-95.
10. Konstantinos N, Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Colangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1161-70.
11. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, et al. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing colangitis: a sequential syndrome. *Hepatology.* 2002;36:1393-9.



## Hepatitis autoinmune refractaria

Eric López Méndez, Pedro Valdez Hernández y Mariana López Ávila

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica poco común; se caracteriza principalmente por transaminasemia e hipergammaglobulinemia, anticuerpos específicos e inflamación linfoplasmocítica en biopsia hepática. Su etiología e inmunopatogenia siguen siendo todavía desconocidas. Esta enfermedad fue la primera enfermedad hepática crónica que contó con un tratamiento altamente efectivo, los esteroides. La efectividad de los esteroides en la HAI ha sido ampliamente demostrada en diversos estudios. A pesar de que esta enfermedad cuenta con una terapia de primera línea efectiva, su manejo sigue siendo todo un reto. Los tratamientos de primera línea en la actualidad para la HAI son esteroides usados solos o combinados con azatioprina (AZA). Se prefiere la combinación de ambos fármacos para reducir los efectos adversos relacionados con el uso de esteroides. Los objetivos del tratamiento de la HAI son la normalización de las transaminasas, bilirrubinas e inmunoglobulina G, y la ausencia de actividad histopatológica. No en todos los pacientes se pueden lograr dichos objetivos con los esquemas de primera línea, ya que en algunos casos son refractarios a éstos o se suspenden por los múltiples efectos adversos de estos fármacos<sup>1</sup>. Utilizar dosis de prednisona mayor a 10 mg por más de 2 años se asocia a diabetes, osteoporosis, hipertensión y padecimientos psiquiátricos, por lo que es necesario considerar otras alternativas de tratamiento en caso de que se requieran dosis elevadas de esteroides por largo plazo<sup>2</sup>. De un 10 a 15% de los pacientes con HAI no responden al tratamiento estándar debido a la falta de apego y en el 9% de los casos son verdaderamente refractarios al mismo. El pronóstico de esta enfermedad sin tratamiento o con control subóptimo suele ser malo. Los pacientes que no responden al tratamiento pueden desarrollar cirrosis, hepatocarcinoma y requerir de trasplante hepático (TH) como única alternativa de manejo. La mortalidad por falla hepática en este escenario es de hasta el 30%<sup>3</sup>. En cambio, los pacientes que responden a esteroides en las primeras semanas de haber iniciado el manejo tienen un pronóstico excelente. Hasta un 20% de los pacientes en los que se logra remisión clínica y bioquímica de manera inicial persisten con actividad histológica; esta población sigue teniendo peores desenlaces en comparación con los que sí alcanzaron dicha remisión histológica. Los pacientes que a los 36 meses de haber iniciado el manejo no logran la remisión bioquímica e histológica tienen mayores posibilidades de desarrollar cirrosis (54 vs. 18%) y de requerir TH (15 vs. 2%), en comparación con los pacientes que sí lograron la remisión, y tienen probabilidades menores del 5% de responder al mismo manejo después de este periodo<sup>4</sup>. De un 30-40% de los respondedores iniciales presentan

episodios de recaídas recurrentes, por lo que terminan requiriendo de alguno de los tratamientos de segunda línea<sup>5</sup>.

### FACTORES PREDICTORES DE FALLA AL MANEJO INICIAL

La definición de falla de respuesta al tratamiento de primera línea no está bien definida. Se considera falla de respuesta cuando la reducción de las transaminasas es menor del 25% después de las primeras dos semanas de tratamiento<sup>6</sup>. Las guías americanas definen respuesta incompleta como la falta de normalización de las pruebas hepáticas, inmunoglobulinas y de las alteraciones histológicas en 2-3 años; y definen falla al tratamiento como el empeoramiento clínico, de laboratorio e histológico a pesar de una adecuado apego al manejo<sup>2</sup>. Se han determinado algunos factores de riesgo para la falla del tratamiento de primera línea. Los más importantes son: edad menor de 40 años, presentación fulminante de la enfermedad, la presencia de ictericia en el momento del diagnóstico, MELD superior a 12 puntos, presencia de HLA DRB1\*03, anti-Ro 52, anti-SLA/LP, cirrosis, necrosis multilobular y la falta de mejoría en las primeras semanas tras haber iniciado el tratamiento. En un estudio se encontró que hasta el 20% de los pacientes con ictericia fallaron al tratamiento de primera línea y que los cambios en el MELD Na y UKELD a los 7 días del inicio del manejo fueron mejores predictores para la falla<sup>7-9</sup>.

### ABORDAJE DE LA FALLA AL MANEJO ESTÁNDAR Y TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

Se han estudiado numerosos fármacos como tratamiento de segunda línea; sin embargo, hasta la fecha no existen recomendaciones fuertes sobre cuál utilizar de manera inicial, ya que no hay estudios controlados aleatorizados que hagan comparaciones entre éstos (Tabla 1). Las recomendaciones se basan en opiniones de expertos, por lo que los pacientes con HAI refractaria deben ser referidos a un hospital de referencia y ser reconocidos como potenciales candidatos a protocolos de estudios<sup>3,7</sup>. Antes de considerar falla al tratamiento, debemos estar seguros de que nuestro paciente efectivamente tenga un adecuado apego al manejo y que verdaderamente tenga HAI. Debemos recordar que el diagnóstico de esta enfermedad es de exclusión y que no hay pruebas de diagnóstico específicas<sup>10</sup>. Existen otras hepatopatías que pueden asemejarse a la HAI en algunos aspectos, como la enfermedad de Wilson, infección por virus de hepatitis C,

Tabla 1. Principales agentes utilizados como terapia de segunda línea para la HAI refractaria

Fármaco	Eficacia	Dosis diaria	Efectos adversos
MMF	25-34%	1 g/12 h	Náusea, vómito, diarrea, citopenias, teratogenia
Ciclosporina	83%	5-6 mg/kg	Hipertensión, dislipemia, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, cáncer de piel, hiperplasia gingival, hirsutismo, alteraciones hidroelectrolíticas
Tacrolimus	56.5%	1-4 mg/12 h	Diabetes, cáncer de piel, alopecia, diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas. Otros similares a los de la ciclosporina, pero menos frecuentes
Sirolimus	2/5 pacientes	1-3 mg	Aftas orales, úlceras en extremidades inferiores, proteinuria, disnea, tos, fiebre, dislipemia mielosupresión
Everolimus	3/7 pacientes	0.75-1.5 mg	Similar a sirolimus
Rituximab	6/6 pacientes	1,000 mg iv días 0 y 15	Anafilaxis, falla cardíaca, arritmias, reactivación de infecciones, citopenias, neumonitis intersticial
Infliximab	8/11 pacientes	5 mg los días 0, 2 y 6, y luego cada 4-8 semanas	Anafilaxis, reactivación de infecciones

hígado graso, colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP). Deben descartarse síndromes de sobreposición como CEP y CBP, los cuales se asocian a HAI en el 6 y 9% de los casos, respectivamente<sup>3,11</sup>. También es posible que la HAI coexista con alguna otra hepatopatía sobreagregada o no diagnosticada inicialmente. En caso de que se sospeche mal apego a AZA, se puede realizar medición de metabolitos. Concentraciones mayores de 220 pmol por 8 × 10<sup>8</sup> células rojas se asocian a remisión bioquímica. En estos casos de HAI refractaria, se puede considerar nuevamente la realización de una biopsia hepática y de una colangiografía magnética para evaluar la vía biliar. También hay que considerar descartar una infección por virus de hepatitis E (VHE)<sup>12</sup>. No sólo los pacientes que presentan falla al tratamiento deben ser considerados a tratamientos de segunda línea; también deben considerarse en aquellos casos de intolerancia o de toxicidad a fármacos de primera línea, en los casos de respuesta parcial y en aquellos que se requieran dosis altas de esteroides (mayor 10 mg de prednisona al día). Para elegir un agente de segunda línea, se deben tener en cuenta factores como el sexo, planeación familiar, comorbilidades e interacciones farmacológicas. En pacientes con intolerancia a los fármacos de primera línea, se recomienda usar budesónida por prednisona o 6-mercaptopurina (6-MP) por AZA, según sea el caso. Las tasas de respuesta con budesónida son del 47% y tienen menos tasas de efectos adversos que la prednisona. Las dosis usuales son de 3 a 9 mg/día. Se desconoce la durabilidad a largo plazo de la respuesta y la tasa de remisión histológica con este fármaco. Otro esteroide que se puede utilizar en caso de intolerancia a la prednisona es el deflazacort; sin embargo, la utilidad de budesónida y deflazacort es pobre en los casos de refractariedad a prednisona<sup>13</sup>. Algunos autores sugieren que en los casos de intolerancia a AZA se intente inicialmente cambiar a 6-MP, ya que es más barato que el mofetil micofenolato (MMF) y se evitan los efectos teratogénicos de éste<sup>14</sup>. El estudio más grande en el que se utilizó 6-MP para pacientes intolerantes o con falla al

tratamiento de primera línea es retrospectivo y de sólo 22 pacientes. La mayoría tuvo respuesta parcial o completa a 6-MP<sup>15</sup>. Otro fármaco que se puede añadir a los pacientes que están con AZA es alopurinol, ya que existe pequeña evidencia de pacientes que mejoran bioquímicamente; esto se explica porque el alopurinol redirige el metabolismo de las tiopurinas hacia la producción de más metabolitos activos<sup>16</sup>. Antes de considerarse el uso de agentes de segunda línea, se puede intentar un esquema de dosis de esteroide elevadas (30-60 mg al día) junto con AZA a 2 mg/kg por 4 semanas. En caso de duda en la adherencia al esteroide, puede considerarse esteroide intravenoso (metilprednisona 100 mg día). Seguido de esta fase de inducción, la prednisona se debe reducir 10 mg por mes hasta 20 mg al día<sup>13</sup>.

El agente de segunda línea más estudiado es MMF<sup>9,17</sup>. Es un profármaco del ácido micofenólico, un inhibidor de monofosfato inosina deshidrogenasa, una enzima relacionada con la síntesis de purinas. Además, tiene efectos inmunosupresores independientemente del metabolismo de las tiopurinas. Se ha observado que inhibe selectivamente la vía de proliferación de linfocitos T y B. En diversos estudios se ha reportado una tolerancia al MMF del 54 al 74%<sup>14</sup>. Se han reportado tasas de respuesta inicial en el 88% de los casos, alcanzándose remisión en el 59% cuando se administra junto con esteroide en pacientes *naïve* a tratamiento<sup>18</sup>. Su eficacia en pacientes con intolerancia a AZA ha sido demostrada en estudios retrospectivos. Hasta un 43-88% de estos casos alcanzaron remisión; sin embargo, la efectividad del MMF en pacientes refractarios al tratamiento estándar es inconclusa. En algunos estudios se reporta buena eficacia, mientras que en otros se reporta una respuesta completa en menos del 25% de los casos. En un estudio retrospectivo multicéntrico reciente la tasa de respuesta fue del 34%<sup>19</sup>. Es importante informar al paciente que éste es un medicamento teratogénico. Los efectos adversos ocurren en el 3-34% de los casos, siendo los más frecuentes la náusea y la leucopenia. Otros efectos adversos son *rash* cutáneo, vómitos, diarreas, aftas orales y úlceras intestinales. La dosis usual es de 1.5-3

g al día en dosis divididas<sup>14</sup>. Debido a la poca eficacia del MMF en pacientes con HAI refractaria, se han estudiado otros agentes. Los inhibidores de calcineurina son agentes prometedores para el manejo de la HAI refractaria. El uso de ciclosporina se basa en pequeños estudios prospectivos y retrospectivos como tratamiento de primera y segunda línea<sup>16</sup>. Las tasas de respuesta han sido del 80% en pacientes con pobre respuesta a agentes de primera línea. Hasta la fecha no hay estudios controlados prospectivos con estos agentes, y debido a la poca cantidad de pacientes que hay en estos estudios, no se puede recomendar su uso de manera generalizada. En una revisión sistemática de tratamientos para la HAI refractaria en niños, la tasa de respuesta con ciclosporina fue la más alta de todos los medicamentos evaluados, siendo del 83% a los 6 meses; en cambio, la de MMF fue sólo del 36%, pero con un mejor perfil de seguridad. Debido a los frecuentes efectos adversos de la ciclosporina, los autores de este estudio propusieron el MMF como el agente de primera línea en la HAI refractaria en niños<sup>20</sup>. Entre los efectos adversos de la ciclosporina están hipertricosis, hiperplasia gingival, elevación de creatinina, hipertensión y neurotoxicidad. De un 10 a 60% de los pacientes presentan neurotoxicidad de algún grado, y en el 5% llegan a ser graves, presentando psicosis, ataxia, ceguera o mutismo acinético<sup>21</sup>. A largo plazo, los inhibidores de calcineurina son los agentes inmunosupresores que más se asocian con cáncer de piel no melanoma. La dosis usualmente es de 5-6 mg/kg al día para mantener niveles terapéuticos de entre 100 y 250 ng/dl. Se recomienda monitorización estrecha con laboratorios semanalmente que incluyan pruebas de función renal y de niveles séricos del fármaco, para posteriormente ir espaciando los intervalos hasta ser de al menos una vez al mes después de los primeros seis meses. El tacrolimus es un inhibidor más potente de calcineurina que la ciclosporina, con menos efectos adversos cosméticos. Los estudios con tacrolimus son pequeños y han mostrado algún beneficio en un 98% de los casos. En pacientes con respuesta incompleta a los tratamientos de primera línea se ha observado una respuesta bioquímica del 52% durante el primer año de seguimiento<sup>22</sup>. En un estudio reciente multicéntrico y retrospectivo se encontró una respuesta del 56.5% en comparación con el MMF, que fue del 34%<sup>19</sup>, lo que sugiere que tacrolimus es una mejor alternativa como tratamiento de segunda línea. En este mismo estudio, los siete pacientes a los que se les cambió MMF por tacrolimus por falta de respuesta entraron en remisión. Llamó la atención que, a pesar de las diferentes tasas de respuesta, las muertes relacionadas con hepatopatía no fueron diferentes. Los niveles que se deben mantener de tacrolimus deben ser menores de 6 ng/dl, por lo que requiere monitorización regular. Los efectos adversos son similares a los de la ciclosporina, aunque la diabetes, neurotoxicidad, prurito, alopecia y diarrea son más frecuentes con tacrolimus. En pacientes con falla renal crónica y descontrol hipertensivo que fallaron a MMF, es mejor considerar primero un inhibidor de mTOR. Sirolimus y everolimus pertenecen a la familia de inhibidores de mTOR. Éstos se unen a *mammalian target of rapamycin* (mTOR) bloqueando la progresión del ciclo celular en la fase 1, lo que modula la proliferación y activación de los linfocitos. La evidencia en HAI con estos fármacos es escasa. En un estudio de cinco pacientes con HAI refractaria en postrasplantados de hígado, fue efectiva como terapia de rescate. Hay poca experiencia en pacientes con HAI no trasplantados<sup>23</sup>. En un estudio retrospectivo con cinco pacientes refractarios la

respuesta completa se logró en dos pacientes y otros dos mejoraron de manera importante en los datos de laboratorio<sup>24</sup>. Se sugiere que los niveles séricos se mantengan entre 4 y 8 ng/dl. Igualmente, la experiencia con everolimus es escasa. En un estudio retrospectivo de siete pacientes refractarios al tratamiento estándar, tres tuvieron respuesta completa<sup>25</sup>. Otra opción terapéutica de segunda línea son los agentes biológicos. Estos fármacos pudieran tener en el futuro el papel de tratamiento de primera línea para inducir la remisión sin necesidad de esteroides. Diferentes agentes biológicos están disponibles en el mercado para diversas enfermedades autoinmunes, entre los que están los anticuerpos y proteínas de fusión dirigidos a bloquear los receptores coestimuladores de células T y anticuerpos, y las pequeñas moléculas inhibidoras de moléculas inhibidoras de fusión y de citocinas involucradas en el reclutamiento celular en los sitios de inflamación<sup>14</sup>. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de las células B. Ha demostrado ser eficaz en diversas enfermedades autoinmunes refractarias. El mecanismo de acción es incierto, la depleción de células B pudiera aumentar la actividad de las células T reguladoras y restaurar la tolerancia autoinmune<sup>26</sup>. En un estudio con seis pacientes refractarios a tratamiento usual o intolerantes al mismo, se demostró a largo plazo mejoría en los niveles de transaminasas, inmunoglobulinas y reducción de esteroides, sin efectos adversos importantes. El efecto del rituximab puede durar nueve meses o más<sup>3</sup>. En otras enfermedades, los efectos adversos descritos del rituximab son neutropenia, reactivación de virus de hepatitis B, infecciones, neumonitis intersticial y leucoencefalopatía multifocal por virus JC<sup>26</sup>. Se recomienda que se administre en un centro especializado. Otro agente biológico que se ha utilizado en pequeños estudios es infliximab, un anticuerpo quimérico humanizado dirigido contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . En un estudio con 11 pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento de primera línea, redujo los niveles de transaminasas e inmunoglobulinas, pero hasta en 7 pacientes hubo complicaciones infecciosas<sup>27</sup>.

A continuación comentaremos otros tratamientos de segunda línea que se han usado de manera anecdótica. La ciclofosfámid es un agente citotóxico que en dosis bajas es un inmunosupresor. En una serie de casos de tres pacientes, se documentó inducción y remisión a largo plazo junto con esteroides a dosis de 50 mg/día como mantenimiento<sup>28</sup>. El metotrexato también se ha utilizado en pequeñas series de casos de pacientes con HAI refractaria. En un estudio con 11 pacientes, la tasa de respuesta fue del 46% con reducción de dosis de esteroide; sin embargo, una gran proporción tuvo que discontinuarlo por efectos adversos hepáticos<sup>29</sup>. Otros tratamientos que se han estudiado son: ácido ursodeoxicólico, recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa, leucoaféresis, cloroquina, timoestimulina, fenofibrato, glicirricina y aminos simpaticomiméticas<sup>16</sup>. Por el momento no hay pautas de manejo establecidas en los pacientes que fallaron a agentes de segunda línea. Según las recomendaciones de expertos, puede intentarse un triple esquema con prednisona, MMF y algún inhibidor de calcineurina o inhibidor de mTOR<sup>3</sup>. Se recomienda que a todos los pacientes con HAI refractaria a los que se les inició algún agente de segunda línea se les realice determinación de pruebas hepáticas e inmunoglobulina G en intervalos de tres semanas hasta que exista mejoría de los datos de laboratorios y que tenga una adecuada tolerancia a los nuevos medicamentos introducidos<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

La falla al tratamiento con fármacos de primera línea o con respuesta incompleta en la HAI es infrecuente. Antes de considerar una HAI como refractaria al manejo, debemos asegurarnos de que nuestro paciente tenga un adecuado apego al tratamiento. También es importante replantearse el diagnóstico de HAI o considerar alguna otra hepatopatía agregada. Debido al mal pronóstico de esta enfermedad en caso de no alcanzarse la remisión, es importante considerar el uso de agentes de segunda línea a pesar de la poca evidencia con la que se cuenta actualmente. Existen muchos tratamientos disponibles que han demostrado ser efectivos según estudios pequeños. Por el momento no hay evidencia suficiente para recomendar alguno de estos fármacos como el agente de primera elección en la HAI refractaria y se deben considerar múltiples factores del paciente y del fármaco antes de tomar una decisión. Todos estos casos deben ser referidos a un centro especializado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cassim S, Bilodeau M, Vincent C, et al. Novel Immunotherapies for Autoimmune Hepatitis. *Front Pediatr*. 2017;5:8.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
- Parker R, Oo YH, Adams DH. Management of patients with difficult autoimmune hepatitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(6):421-37.
- Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2009;51(1):161-7.
- Zapata R. Hepatitis autoinmune refractaria: ¿cómo escoger el tratamiento de segunda línea o de rescate? *Gastroenterol Latinoam*. 2017; 28(2):76-84.
- Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
- Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):691-707.
- Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2011;53(3):926-34.
- Sebode M, Schramm C. AIH: Which Alternative for Difficult-to-Treat Patients? *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:83-7.
- Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:9-18.
- Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BL, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(10):1245-54.
- Corrigan M, Hirschfield GM, Oo YH, et al. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull*. 2015;114(1):181-91.
- Roberts SK, Kemp W. Salvage Therapies for Autoimmune Hepatitis: A Critical Review. *Semin Liver Dis*. 2017;37(4):343-62.
- Lammert C, Loy VM, Oshima K, et al. Management of Difficult Cases of Autoimmune Hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(2):9.
- Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology*. 1996;110(1):271-4.
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030-48.
- Cropley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):22-6.
- Rubin JN, Te HS. Refractory Autoimmune Hepatitis: Beyond Standard Therapy. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1757-62.
- Efe C, Hagström H, Ytting H, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1950-6.e1.
- Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, et al. Second-line Agents in Pediatric Patients With Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):6-15.
- Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 2000;13(5):313-26.
- Than NN, Wiegand C, Weiler-Normann C, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):329-36.
- Kerker N, Dugan C, Rumbo C, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1085-9.
- Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med*. 2014;127(11):1128-31.
- Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8):1025-31.
- 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(5):273-80.
- Weiler-Normann C, Schramm C, Quas A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58(3):529-34.
- Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterol*. 1997;35(7):571-8.
- Haridy J, Nicoll A, Sood S. Methotrexate Therapy for Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):288-9.



## Colangitis biliar primaria. Historia natural

Tania Mayorga Marín

### INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica autoinmune que suele presentarse en las mujeres de edad media. El pico de incidencia se da durante la quinta década de la vida. La evidencia bioquímica de la colestasis se basa en la elevación de fosfatasa alcalina, así como en la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) u otros autoanticuerpos específicos de CBP, incluidos sp100 o gp210, si AMA es negativo. La histopatología en estos pacientes muestra colangitis destructiva no supurativa y destrucción de los conductos biliares interlobulARES. La historia natural de la CBP no tratada es una progresión gradual en cuatro fases:

- Preclínica: reactividad de AMA en suero y/o epitelio biliar.
- Asintomática: pruebas hepáticas elevadas.
- Sintomática: sistémico; fatiga, prurito.
- Hipertensión portal: varices, ascitis, edema periférico.
- Insuficiencia hepática: ictericia progresiva, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática.

La CBP, anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria, es una enfermedad colestásica crónica por su patología específica con la destrucción selectiva de colangiocitos intrahepáticos. Se considera una enfermedad autoinmune prototípica debido a la presencia de anticuerpos altamente específicos, los AMA, y de células T autorreactivas contra el epitelio biliar. Tienen un curso progresivo que puede extenderse durante muchas décadas y se asocia a otras enfermedades autoinmunes, tales como: síndrome de Sjögren/seco, distiroidismo, fenómeno de Raynaud, CREST, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miositis y polimiositis, vasculitis, síndromes antifosfolípidos y esclerodermia. La tasa de progresión varía mucho entre los pacientes. En las últimas décadas, ha habido muchos cambios en el diagnóstico y la gestión de la CBP. Se está reconociendo a más pacientes con enfermedad en etapa temprana y muchos de estos pacientes responden bien a la terapia médica<sup>1-3</sup>. La patogénesis de la CBP no está totalmente dilucidada; sin embargo, parece ser multifactorial. Para su desarrollo, parece ser necesario la participación de factores genéticos, epigenéticos, medioambientales y probablemente infecciosos. Por lo tanto, el estudio de los factores de riesgo, incluyendo la asociación con otras enfermedades autoinmunes no hepáticas en diferentes áreas geográficas, es muy relevante<sup>4</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La CBP afecta con mayor frecuencia a las mujeres de mediana edad, con una preponderancia femenina fuerte de hasta 10:1, aunque en algunas investigaciones recientes se sugiere un aumento

en la prevalencia masculina<sup>5</sup>. Las tasas anuales de incidencia y prevalencia informadas varían en todo el mundo, van de 0.3 a 5.8 y de 1.9 a 40.2 por 100,000 individuos, respectivamente<sup>6</sup>. Se está reconociendo a más pacientes con enfermedad en etapa temprana, y muchos de estos pacientes responden bien a la terapia médica. Tanto en Europa como en América del Norte, el número de trasplantes hepáticos (TH) para la CBP está disminuyendo<sup>7</sup>; sin embargo, la prevalencia general de la enfermedad está aumentando<sup>8</sup>. La CBP puede afectar a todas las razas y etnias, aunque la mayoría de los datos recopilados son de población caucásica.

La prevalencia general de la positividad de AMA en varias poblaciones no se conoce bien. Se estima que el 0.5% de la población general en Italia es AMA positiva. En un estudio de Japón, 11 de 1,714 personas (0.64%) fueron AMA positivas<sup>9</sup>. Con respecto a AMA positivos en los familiares de primer grado (FDG) de los pacientes con CBP aumenta en comparación con los controles (13.1 y 1%, respectivamente). Se encontró una mayor prevalencia de AMA en mujeres de FDG con CBP (hermanas [20.7%], madres [15.1%] e hijas [9.8%]) que en hombres FDG (hermanos [7.8%], padres [3.7%] e hijos [0%])<sup>10</sup>. En México existe poca información acerca de la CBP, por lo que se desconoce la prevalencia exacta. En un estudio realizado por González-Huezo, et al. se evaluaron retrospectivamente 78 pacientes diagnosticados de CBP en un hospital de atención terciaria en el centro de México. De manera similar a lo reportado en otras series de casos, la prevalencia de AMA, anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra el músculo liso fue del 95, 71 y 8%, respectivamente. La frecuencia de al menos una enfermedad autoinmune asociada con la CBP en esa cohorte fue del 63%, ligeramente más alta que la frecuencia informada en otros estudios. El síndrome de Sjögren fue la enfermedad autoinmune asociada más comúnmente (30%), probablemente debido a la presencia de epitelitis autoinmune crónica en ambas enfermedades. Al comparar los resultados informados con la prevalencia de diferentes enfermedades autoinmunes extrahepáticas, se observaron diversas similitudes y diferencias entre la población mexicana y las de otras series de casos publicadas<sup>11</sup>.

El término CBP con AMA negativo se refiere a aquellos casos que carecen de AMA sérica, pero cuya presentación clínica, histología hepática e historia natural son casi idénticas a los pacientes con CBP positiva a AMA típica. Los términos imprecisos «colangiopatía autoinmune» o «colangitis autoinmune» no deben usarse indistintamente con CBP con AMA negativo. Dada la especificidad de los anticuerpos contra sp100, gp210, anti-kelch-like 12 y anti-hexocinasa 1 (cuando esté disponible), el diagnóstico de CBP AMA negativo requiere una biopsia de hígado sólo en ausencia de estos autoanticuerpos específicos de CBP. Sólo la CBP seronegativa verdadera requiere una biopsia de hígado que demuestre

las características típicas de la destrucción del conducto biliar observada en la CBP, idealmente una lesión del conducto florido y/o granulomas, con el fin de realizar un diagnóstico de CBP.

Aunque los pacientes con CBP con AMA negativo son casi idénticos a los pacientes con AMA positivo, se han observado pequeñas diferencias, que incluyen una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares y antimusculares lisos y niveles más bajos de IgM en suero. En comparación con los pacientes con CBP con AMA positivo, los pacientes con AMA negativo tienen más afecciones autoinmunes no hepáticas y peor calidad de vida relacionada con la salud en los dominios sociales y emocionales<sup>12</sup>. Histológicamente, se ha demostrado que la CBP negativa a AMA tiene un mayor daño y pérdida en el conducto biliar en comparación con la CBP positiva a AMA<sup>13</sup>. Sin embargo, la respuesta del tratamiento al ácido ursodeoxicólico (UDCA) parece similar en pacientes con CBP con AMA negativo y con AMA positivo, y no se ha resuelto si existen diferencias en los resultados clínicos.

## HISTORIA NATURAL

### Fase preclínica

La manifestación es la aparición de reactividad antimitocondrial en las inmunoglobulinas séricas y en la superficie de las células epiteliales biliares. La histología hepática en pacientes AMA positivos en suero a través de inmunofluorescencia indirecta de alto título, pero que no tienen ni elevación de las pruebas hepáticas en suero ni síntomas de enfermedad hepática, suele ser diagnóstica o compatible con CBP temprana<sup>14</sup>. En un estudio longitudinal de seguimiento de los 29 pacientes preclínicos no tratados evaluados cada año a partir de la primera AMA detectada durante una media de 18 años, se mostró que 24 (83%) desarrollaron pruebas hepáticas colestásicas y 22 (76%) desarrollaron fatiga y/o prurito. La mediana de tiempo hasta la progresión desde la positividad de la AMA hasta las enzimas hepáticas anormalmente persistentes fue de 5.6 años (rango de 1 a 20 años)<sup>15</sup>.

### Fase asintomática

Se caracteriza por enzimas hepáticas anormalmente persistentes en ausencia de cualquier síntoma. Las primeras anomalías de laboratorio pueden ser elevaciones muy leves de la aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa, pero esto progresa bastante rápidamente a un patrón colestásico de fosfatasa alcalina y g-glutamilttransferasa predominantemente elevada. También se puede observar una eosinofilia transitoria y leve. Encontrar una fosfatasa alcalina elevada de forma aislada puede ser un estímulo para investigar y llegar a un diagnóstico temprano, así como a su manejo. En un estudio longitudinal de 37 pacientes no tratados en la fase asintomática se encontró que el 89% desarrolló síntomas (p. ej., fatiga, prurito, hipertensión portal, ictericia) en 2-4 años<sup>16</sup>. En una revisión retrospectiva más grande de la Universidad de Toronto de 91 pacientes asintomáticos, el 24% de los cuales fueron tratados con UDCA, se encontró que el 36% se volvió sintomático y el 11% murió o se sometió a un TH en una mediana de seguimiento de 5 años. La supervivencia de todo este grupo fue aún menor a la prevista para una población de control con edades y géneros similares. Sin embargo, sólo los pacientes que desarrollaron síntomas tuvieron una supervivencia más corta; los que permanecieron asintomáticos vivieron una sobrevida similar a la del

grupo control. Desafortunadamente, en el análisis univariado y multivariado en varias características clínicas, bioquímicas e histológicas no se pudo identificar ninguna variable pronóstica que pudiera distinguir a aquellos pacientes que se volverían sintomáticos de aquéllos que permanecerían sin síntomas<sup>17</sup>.

### Fase sintomática

Se subdivide según los síntomas: los sistémicos y los causados por la hipertensión portal. Típicamente, los síntomas sistémicos de fatiga y prurito pueden comenzar años antes de que aparezca la hipertensión portal, aunque esta regla ciertamente tiene excepciones.

La fatiga es el síntoma más comúnmente reportado de la CBP, pues se da en un 20-90%, según diferentes series, y llega a interferir con la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que este síntoma no se correlaciona con el estadio de la enfermedad hepática, edad o estado de la función tiroidea<sup>18</sup>. La fatiga severa puede estar asociada con una disminución de la supervivencia general. Se desconoce la etiología de la fatiga en la CBP, pero en algunos casos puede asociarse con hipotensión ortostática, somnolencia diurna, defectos cognitivos o deterioro de la recuperación del músculo por acidosis<sup>19</sup>. La fatiga de la CBP es relativamente constante o lentamente progresiva con el tiempo.

El prurito se presenta en un 20-60% de los pacientes y puede preceder a la ictericia por meses o años. Una vez presente, el prurito sigue un ritmo circadiano diario, siendo más intenso por las noches. Aunque la gravedad y la presencia del prurito fluctúan de un día a otro, no suele desaparecer permanentemente a menos que se inicie una terapia efectiva. Se ha informado que el prurito decae en una enfermedad hepática muy avanzada<sup>20</sup>. El origen del prurito en la CBP es aún desconocido; sin embargo, se han identificado varios mediadores importantes en la fisiopatología del prurito colestásico, los cuales brindan oportunidades para la intervención terapéutica, incluidos el ácido lisofosfatídico, los opioides endógenos y los ácidos biliares<sup>21</sup>. Además, el prurito refractario es una indicación de TH.

El dolor abdominal en el cuadrante superior derecho es otro síntoma reportado por aproximadamente el 17% de los pacientes que tienen CBP, pero no parece ser un síntoma relacionado con la progresión de la enfermedad, o la hepatomegalia, no es de carácter específico y a menudo desaparece espontáneamente. Se desconoce su etiología<sup>22</sup>.

## HIPERTENSIÓN PORTAL

El panorama de los pacientes que desarrollan estas complicaciones es abreviado. Ocasionalmente, se ha informado que las varices se desarrollan en la CBP antes de que se pueda documentar la cirrosis histológica. Se cree que esta incidencia es causada por una hiperplasia nodular regenerativa o por una inflamación periportal intensa, y tiene un mejor pronóstico. Sin embargo, es poco frecuente, y la nueva hipertensión portal en la mayoría de los pacientes que tienen CBP es un signo siniestro<sup>23</sup>.

### Fase de insuficiencia hepática

Se caracteriza por un empeoramiento de la ictericia y es una fase preterminal, que dura hasta 4 años. La supervivencia media una vez

que la bilirrubina es de 2.0 mg/dl es de 4 años, y cuando la bilirrubina alcanza 6.0 mg/dl, la supervivencia media es de sólo 2 años<sup>24</sup>. La encefalopatía, cuando ocurre, es generalmente durante esta fase. El prurito, la fosfatasa alcalina y el colesterol pueden mejorar paradójicamente en la etapa preterminal. El riesgo de carcinoma hepatocelular en los pacientes con CBP también aumenta en comparación con los individuos sanos<sup>25</sup>. Este riesgo se limita casi exclusivamente a los pacientes con enfermedad avanzada y es mayor en los hombres, en los que se han notificado incidencias tan altas como del 20%.

La duración de cada fase varía individualmente; de hecho, rara vez las dos fases sintomáticas pueden omitirse por completo<sup>17</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las fases son sucesivas. Los pacientes que se diagnostican en las fases sintomáticas son a veces más jóvenes que los que se presentan en la fase asintomática<sup>26</sup>, lo que demuestra que algunos pacientes deben tener una progresión más rápida que otros. Predecir el curso clínico de un paciente dado es a menudo difícil. El tiempo promedio estimado desde la primera aparición de AMA hasta la muerte es de aproximadamente 20-22 años sin tratamiento<sup>27</sup>. La progresión histológica se produce al mismo tiempo que la progresión clínica, pero no necesariamente a la misma velocidad, iniciando con la inflamación portal con predominio linfocítica, destrucción de los conductos biliares nativos. Además, otras células que se encuentran en el borde de los tractos del portal comienzan a sufrir una proliferación ductular para crear nuevos «pseudoductos», que a menudo se asocian con células polimorfonucleares dispersas. Estos pseudoductos también pueden sufrir una transición epitelial-mesenquimatoso que contribuye a la fibrogénesis. Finalmente, la inflamación cede y permanece un hígado cirrótico, con grados variables de ductopenia y disfunción<sup>28</sup>.

## IMPACTO DEL ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO EN LA HISTORIA NATURAL

El pronóstico de los pacientes diagnosticados con CBP ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas, debido a que los pacientes están diagnosticándose más tempranamente y se están tratando con UDCA, con el que se ha evidenciado la regresión de la enfermedad de temprana a tardía<sup>29</sup>. Pares y colegas mostraron que un subgrupo de pacientes con CBP tuvieron una respuesta bioquímica al UDCA (disminución < 40% del valor basal o al rango normal) y una tasa de supervivencia mayor que la predicha por el modelo de Mayo y similar a una población histórica de control<sup>30</sup>. Los actuales datos disponibles indican que el UDCA, cuando se inicia temprano, ralentiza la historia natural de la progresión de la enfermedad clínica e histológica<sup>31</sup>. Cabe mencionar que los pacientes en la fase de insuficiencia hepática no experimentan un beneficio del UDCA y deben considerarse para el trasplante. Hay disponibles pocos datos sobre la historia natural de la CBP recurrente, pero los datos sugieren que el curso es lentamente progresivo, al igual que la CBP en el hígado nativo<sup>32</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 69 (1), 394-419.
- Gonzalez RS, Washington K. Primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(2):329-49.
- Lleo A, Marzorati S, Anaya JM, et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int*. 2017;11(6):485-99.
- Cheung AC, LaRusso NF, Gores GJ, et al. Epigenetics in the primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2017;37:159-74.
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for CBP: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology*. 2015;62(5):1620-2.
- Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep*. 2016;6:25906.
- Corpechot C, Poupon R. Geotherapeutics of primary biliary cirrhosis: bright and sunny around the Mediterranean but still cloudy and foggy in the United Kingdom. *Hepatology*. 2007;46:963-5.
- Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:1181-8.
- Shibata M, Onozuka Y, Morizane T, et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J Gastroenterol*. 2004;39:255-9.
- Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:785-92.
- Gonzalez-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, et al. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex. Rev Gastroenterol Mex*, 84, 130-135.
- Juliusson G, Imam M, Björnsson ES, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:745-52.
- Jin Q, Moritoki Y, Lleo A, et al. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;55:1495-506.
- Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: Is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1986;6:1279-84.
- Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996;348(9039):1399-402.
- Balasubramaniam K, Grambsch PM, Weisner RH, et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology*. 1990;98:1567-71.
- Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(1):47-53.
- Leuschner U. Presentation and diagnosis in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003; 7, 741-58.
- Jopson L, Jones DE. Fatigue in primary biliary cirrhosis: prevalence, pathogenesis and management. *Dig Dis*. 2015;33(Suppl 2):109-14.
- Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(4):297-302.
- Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012;56:1391-400.
- Laurin JM, DeSotel CK, Jorgensen RA, et al. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1840-3.
- Chan CW, Carpenter JR, Rigamonti C, et al. Survival following the development of ascites and/or peripheral oedema in primary biliary cirrhosis: a staged prognostic model. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(9):1081-9.
- Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1979;20:137-40.
- Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology*. 1999;29:1396-8.
- Vleggar FP, Van Buren HR, Zondervan PE, et al. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. *Gut*. 2001;49:276-81.
- Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996;348(9039):1399-402.
- Locke GR III, Therneau TM, Ludwig J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1998;23:53-6.
- Gludd C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000551.
- Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
- Pares A, Caballeria L, Rodes J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2000;32(4):561-6.
- Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl*. 2003;9(10):1086-93.

## Síndromes de sobreposición

Jonathan Aguirre Valadez

### INTRODUCCIÓN

Los síndromes de sobreposición de enfermedades hepáticas autoinmunes hacen referencia a la presencia de daño hepático clínico, bioquímico, imagen e histológico que corresponde a entidades reconocidas e individuales, que en este escenario son originadas por dos de estas enfermedades, con daño hepatocelular (hepatitis autoinmune [HAI] o colestásica (colangitis biliar primaria [CBP], colangitis esclerosante), en un mismo individuo al mismo tiempo y que no se puede diagnosticar en las categorías clásicas existentes<sup>1</sup>.

Reconocer estos síndromes es importante en la práctica clínica porque son comunes, tienen desenlaces poco predecibles y requieren tratamientos combinados no estándares. La enfermedad predominante en, e, stom s síndromes determinará las características clínicas y el pronóstico<sup>2</sup>.

### ¿EN QUIÉN SOSPECHARLOS?

Los principales hallazgos que deben hacer sospechar de la presencia de un síndrome de sobreposición en pacientes con HAI establecida son:

- Niveles de fosfatasa alcalina (Falc) elevada más de dos veces el límite superior (sólo el 21% de los pacientes con HAI poseen niveles de Falc dos veces por encima del límite superior y ningún paciente presenta niveles por encima de cuatro veces el límite superior).
- Los niveles séricos de la g-glutamyltranspeptidasa (GGT) pueden estar elevados en los pacientes con HAI (más en hombres y en HAI tipo 1 que en HAI tipo 2), pero la ausencia de mejora o normalización durante el tratamiento inmunosupresor de la HAI debe hacer sospechar de la presencia de un síndrome de sobreposición.
- La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) ocurre en el 6-18% de los pacientes con HAI. En estos pacientes sólo se puede designar como síndrome de sobreposición si se encuentran alteraciones histológicas compatibles con CBP (destrucción florida o pérdida de los conductos biliares, degeneración del epitelio biliar con obliteración focal del conducto biliar y formación de granulomas).
- El hallazgo histológico durante la evaluación de la HAI que demuestre destrucción florida de los conductos biliares, pérdida de los mismos o colangitis obliterativa (hallazgos no característicos de HAI) obliga a descartar la presencia de algún otro padecimiento colestásico, por lo que se deberán evaluar componentes bioquímicos que reflejen daño de la vía

biliar –Falc, GGT, bilirrubinas, serología complementaria como AMA, estudios de imagen como colangiorresonancia magnética (colangio-RM) o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE)–, ya que podría tratarse de un síndrome de sobreposición con CBP, colangitis esclerosante primaria (CEP) (conducto grande o pequeño) o HAI colestásica.

- La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal hace necesaria la búsqueda de otras enfermedades hepáticas aun con diagnóstico previo de HAI, ya que el 41% de los pacientes pueden presentar estenosis focales de la vía biliar en estudios colangiográficos. En este contexto hay que sospechar el síndrome de sobreposición HAI-CEP, cuyos pacientes frecuentemente presentan pobre respuesta al tratamiento convencional con terapia con corticoesteroides. No se necesita biopsia, dado que los hallazgos por imagen colangiográfica son suficientes para el diagnóstico de CEP.
- Una respuesta anómala a la terapia establecida debe hacer sospechar de la presencia de un síndrome de sobreposición. En el caso de HAI, los parámetros inflamatorios y la bioquímica hepática tienden a mejorar en un lapso de 2 semanas una vez instaurado el tratamiento y ser normales a los 3-6 meses. En los pacientes con una respuesta subóptima o falta de respuesta se debe sospechar un diagnóstico de enfermedad concomitante (daño inducido por fármacos, hígado graso, infección viral o síndrome de sobreposición).

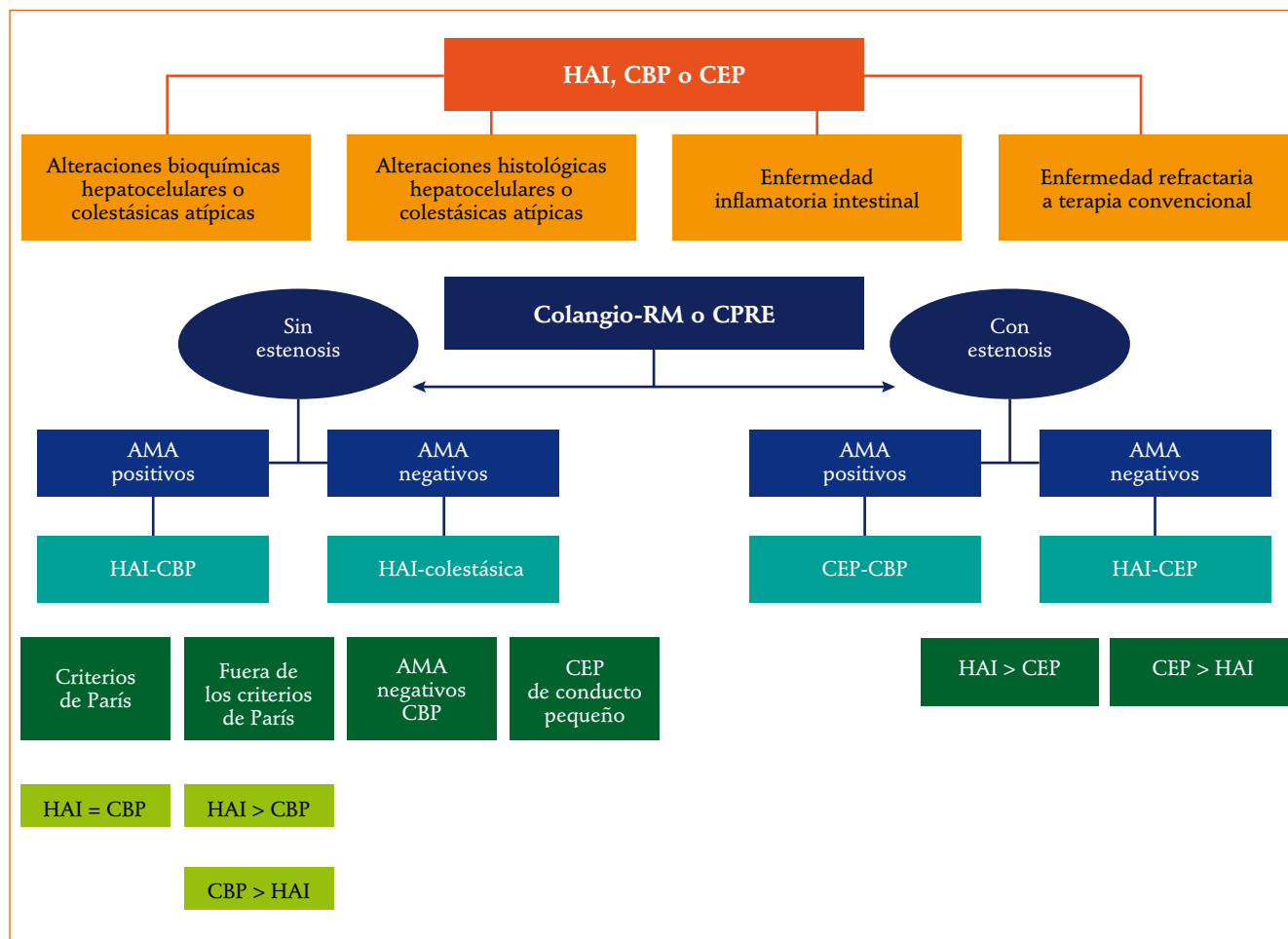
### TIPOS DE SÍNDROMES

En los síndromes de sobreposición con predominio de HAI se debe establecer el diagnóstico de HAI basado en los criterios clásicos (extendidos o simplificados). Para considerar un síndrome de sobreposición con HAI es necesario que la posibilidad diagnóstica sea la de probable o definitiva HAI y que el hallazgo histopatológico sea hepatitis de interfase con o sin infiltrado plasmocitario<sup>3</sup> (Fig. 1).

### Hepatitis autoinmune con sobreposición de colangitis biliar primaria

La frecuencia varía dependiendo de los criterios utilizados, pero el 7-13% de los pacientes con HAI tienen características de CBP y el 4.3-9.2% de los pacientes con CBP tienen características de HAI. Los criterios de París (Tabla 1) se han incorporado a las guías internacionales para crear una base objetiva y uniforme para el diagnóstico de esta entidad<sup>4,5</sup>. Su aplicabilidad, sensibilidad (92%) y especificidad (97%) (comparada con el juicio de





**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico para los síndromes de sobreposición (adaptado de Bunchorntavakul, et al.<sup>(6)</sup>).

**Tabla 1. Criterios de París (diagnóstico de sobreposición HAI-CBP-Asociación Europea de Estudio del Hígado)**

Requisito obligatorio	HAI (cualquiera de los siguientes)	CBP (y 2 criterios de los 3 siguientes)
Histología: hepatitis de interfase	ALT $\geq 5 \times$ LS Niveles de IgG séricos $\geq 2 \times$ LS o AsMA positivos Histología: infiltrado linfoplasmocitario	Falc $\geq 2 \times$ LS o GGT $\geq 5 \times$ LS (puede ser mayor en HAI tipo 1) AMA positivos Histología: colangitis con lesiones ductales floridas

Adaptado de Chazouilleres, et al.<sup>5</sup>. ALT: alanino aminotransferasa; AsMA: anticuerpos antimúsculo liso.

médicos expertos) han sido demostradas<sup>6</sup>. Algunos pacientes con formas leves del síndrome pueden no ser identificados con los criterios de París. Además, de acuerdo a la evolución natural de la CBP, el 100% de los pacientes que no reciben tratamiento desarrollan hepatitis de interfase. Recientemente se ha evaluado un nuevo puntaje que parece mejorar la capacidad diagnóstica de los criterios de París para las formas leves de la enfermedad, aunque aún faltan estudios de validación<sup>7</sup>. En algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con síndrome de sobreposición HAI-CBP tienen peor pronóstico y desenlaces en un tiempo más corto (hipertensión portal y necesidad de trasplante) que los pacientes con CBP sola. La etnia parece influir en la frecuencia de la

ocurrencia de este síndrome, ya que la frecuencia en los hispanos es mayor que en los no hispanos (31 vs. 13%).

### Hepatitis autoinmune con CEP (de conductos mayores y de conductos pequeños)

El 6-11% de los pacientes con HAI tienen características de CEP. En la serie más larga de pacientes con CEP, el 7-14% mostró puntajes característicos de HAI. Por otro lado, es más difícil determinar HAI en los pacientes con CEP establecida previamente. El síndrome se establece con la presencia de HAI y cambios colangiográficos de dilatación-estenosis del árbol biliar (colangio-RM o

Tabla 2. Características de los síndromes de sobreposición de la HAI

Tipo de síndrome de sobreposición	Características bioquímicas	Características serológicas	Características histológicas	Hallazgos colangiográficos
HAI-CBP	Consistentes con los criterios de París <sup>5</sup> Algunas formas leves pueden llegar a tener FA $\leq 2 \times$ LS	AMA positivos	Hepatitis de interfase Colangitis con lesiones ductales floridas	Sin alteraciones
HAI-CEP	AST/ALT > LS $\gamma$ -globulina e IgG > LS	AMA negativos	Hepatitis de interfase Ductopenia Edema portal o fibrosis Colangitis fibrosis obliterativa (raro)	Estenosis de la vía biliar
HAI-síndrome colestásico	AST/ALT > LS $\gamma$ -globulina e IgG > LS	AMA negativos	Hepatitis de interfase Colangitis obliterativa o pérdida de conductos biliares	Normal

AST/ALT: aspartato aminotransferasa/alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

CPRE), las alteraciones histológicas pueden presentar hepatitis de interfase con o sin células plasmáticas, edema o fibrosis portal, ductopenia, tortuosidad de los conductos, proliferación ductular, estasis biliar o colangitis fibrosa obliterativa. La enfermedad inflamatoria intestinal es un padecimiento muy frecuente en este síndrome, aunque su ausencia no lo descarta.

A los pacientes que presentan características clínicas de CEP, pero con colangiografía sin afección de los conductos biliares mayores, se les debe realizar biopsia hepática, ya que puede tratarse de la variedad con daño a los conductos pequeños. Estos pacientes padecen frecuentemente enfermedad inflamatoria intestinal de forma concomitante.

### Hepatitis autoinmune con colestasis (síndrome colestásico), no CBP/no CEP

Se ha reportado una frecuencia del 5-11% en los pacientes con HAI. Este síndrome consiste en la presencia de bioquímica colestásica en pacientes con bioquímica y clínica de HAI (predominantemente HAI sobre lo colestásico) que no tienen características de otra enfermedad colestásica (AMA negativos y colangio-RM o CPRE normales) e histología con daño de los conductos biliares o incluso su pérdida (en esta categoría se podría estar incluyendo CBP AMA negativos y CEP de conductos pequeños). La serología de estos pacientes se caracteriza por tener niveles de Falc superiores dos veces al límite superior de lo normal (LSN), y los hallazgos histológicos pueden incluir fibrosis portal, edema portal, ductopenia (que semeje CEP de conductos pequeños) o infiltrado linfoplasmocitario denso a nivel portal con hepatitis de interfase y daño a conducto biliar sugestivo de CBP (si se realiza una exhaustiva evaluación de estos casos con anticuerpos contra el antígeno gp210, sp100 y componentes mitocondriales, se puede realizar diagnóstico de CBP hasta en un 35% de los pacientes con AMA negativos)<sup>8</sup>.

### PRONÓSTICO

El pronóstico del síndrome de sobreposición de HAI-CBP dependerá mayormente del grado de actividad hepática de la HAI, y

parece ser peor que cuando la CBP se presenta sola. Respecto a la evaluación de la progresión de estas enfermedades, es fundamental contar con herramientas (de preferencia no invasivas) que nos den esta información. Hasta el momento, la biopsia hepática sigue siendo la prueba diagnóstica estándar; sin embargo, en estudios pequeños se ha evaluado la opción de la elastografía de transición. En un estudio se sugiere que esta herramienta podría ser mejor en determinar el grado de fibrosis en comparación con otros marcadores serológicos indirectos de la fibrosis hepática, aunque faltan estudios para corroborar y apoyar su práctica clínica<sup>9</sup>.

Los pacientes con HAI y alteraciones de la vía biliar (CEP) responden menos a la terapia con corticoesteroides y tienen menor sobrevida que los pacientes con HAI clásica, presentan menor remisión (20 vs. 86%) y fallecen de insuficiencia hepática o requieren de terapia con trasplante hepático (TH) más frecuentemente (33 vs. 8%) (Tabla 3).

### TRATAMIENTO

El tratamiento de los síndromes de sobreposición no se ha establecido a través de estudios controlados. El manejo es empírico e incluye los tratamientos que se han aprobado para cada una de las entidades de forma individual (Tabla 3).

### Hepatitis autoinmune con sobreposición de colangitis biliar primaria

A los pacientes que cumplen los criterios de París se les recomienda tratamiento con prednisona o prednisolona (30 mg por vía oral cada 24 h en dosis de reducción de 4 semanas hasta 10 mg/día), azatioprina (50 mg/día) y ácido ursodeoxicólico (AUDC) a 13-15 mg/kg de peso corporal; este esquema ha demostrado mejorar las pruebas bioquímicas hepáticas. Se ha sugerido que en casos de HAI con actividad leve se puede comenzar el tratamiento con AUDC, e incorporar terapia con corticoesteroides si no existe respuesta completa o no significativa en un lapso de tres meses. Puede considerarse el uso de budesónida (3 mg 3/día) en combinación

Tabla 3. Tratamientos sugeridos y desenlaces

Síndrome de sobreposición	Tratamiento	Desenlace
HAI-CBP	Inmunosupresores* asociados a AUDC (13-15 mg/kg de peso corporal) En los pacientes con HAI leve, una alternativa es comenzar con AUDC y agregar tratamiento inmunosupresor si la respuesta es inadecuada a los 3 meses	Respuesta bioquímica en la mayoría de los pacientes  El pronóstico depende principalmente de la actividad de la HAI
HAI-CEP	Inmunosupresores* asociados o no a AUDC (13-15 mg/kg de peso corporal)	Respuesta bioquímica variable (20-100%) La mayoría de los pacientes progresan a cirrosis o enfermedad hepática terminal después de 10 años Pronóstico global: mejor que la CEP sola, pero peor que la HAI sola
HAI-colestásica	Inmunosupresores* y/o AUDC (13-15 mg/kg de peso corporal), dependiendo de la manifestación predominante	Rara vez existe respuesta bioquímica Progresión a enfermedad hepática terminal en el 33% de los casos Peor pronóstico que la HAI sola

\*Inmunosupresores: prednisona 60 mg/día por 1 semana, 40 mg/día por 1 semana, 30 mg/día por 2 semanas, 20 mg/día hasta dosis de mantenimiento, o prednisona a la mitad de la dosis (comenzar con 30 mg/día), asociado a azatioprina 50 mg/día (1-2 mg/kg de peso corporal al día). Las opciones de tratamiento de segunda línea son micofenolato de mofetilo (2 g/día) para mantener la remisión e inhibidores de calcineurina (ciclosporina).

con AUDC en los pacientes sin cirrosis hepática sólo como un esfuerzo para exponer al paciente a menos efectos adversos en comparación con otros esteroides. Se debe considerar de forma concomitante el uso de medicamentos ahorradores de esteroides (azatioprina). El uso de micofenolato de mofetilo debe considerarse como tratamiento de segunda línea independientemente de si existió respuesta o no con azatioprina. El uso de ciclosporina (inhibidor de calcineurina) podría ser benéfico en los pacientes que no responden a la terapia combinada con corticoesteroides y AUDC. La terapia con TH se propondrá a aquellos pacientes con enfermedad hepática terminal. Se sugiere tratamiento del padecimiento predominante en los pacientes con sospecha de síndrome de sobreposición HAI-CBP que no cumplan los criterios de París.

### Hepatitis autoinmune con sobreposición de colangitis esclerosante primaria

Los pacientes adultos con este síndrome pueden responder a la terapia convencional con corticoesteroides; sin embargo, existe un pobre pronóstico (véase apartado «Pronóstico»). Las opciones terapéuticas en esta población son limitadas (Tabla 3). El uso de prednisona o prednisolona (0.5 mg/kg al día con dosis de descenso subsecuente) y el uso concomitante de azatioprina (50-75 mg/día) en combinación con AUDC (15 mg/kg peso corporal al día) se ha asociado con mejora en la sobrevida en comparación con la enfermedad de colangitis esclerosante primaria (CEP) clásica. No se recomienda el uso de mayor dosis de AUDC, dada la evidencia en el manejo de CEP clásica donde dichas dosis se asociaron a aumento en la mortalidad por insuficiencia hepática y necesidad de TH.

### Hepatitis autoinmune con colestasis (síndrome colestásico), no CBP/no CEP

Las opciones terapéuticas son limitadas. Este síndrome responde pobremente a la terapia convencional con corticoesteroides y entre el 88 y 100% de los pacientes fallan en mejorar la

bioquímica hepática a la normalidad o cerca de lo normal; aproximadamente el 17% progresa y el 33% requerirá TH. La terapia con AUDC sola ha mostrado mejora histológica en el 12% de los pacientes y la terapia combinada (corticoesteroides y AUDC) tiene resultados variables. Por todo ello, la terapia usual en estos pacientes es la terapia sólo con corticoesteroides, AUDC sólo o combinada en casos selectos (dependiendo del daño o pérdida de los conductos biliares).

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Colangitis por inmunoglobulina G (IgG) 4. Enfermedad sistémica que puede presentarse bioquímicamente como hepatitis o colangitis esclerosante, lo que puede favorecer la confusión con un síndrome de sobreposición. Presenta un patrón bioquímico y colangiográfico indistinguible de la CEP, frecuentemente afecta a la vía biliar extrahepática y se caracteriza por niveles elevados de IgG4 e infiltración de la vía biliar por células plasmáticas IgG4 (+). Se puede asociar a pancreatitis autoinmune y alteraciones fibróticas de glándulas, ganglios linfáticos, pulmones y riñones<sup>10</sup>.
- Daño inducido por fármacos. Varios medicamentos y productos herbolarios pueden producir daño hepático mixto (hepatocelular y colestásico) e inducir HAI (serología e histología compatible con HAI). Los fármacos que se han asociado al desarrollo de un cuadro parecido a HAI son: minociclina, nitrofuratoína, hidralazina, metildopa, halotano, diclofenaco, isoniacida, propiltiuracilo e infliximab. Los medicamentos que se han asociado con el desarrollo de un daño mixto son frecuentemente antibióticos (amoxicilina con ácido clavulánico, trimetoprim con sulfametoxazol, sulfasalacina, entre otros). Es importante descartar el daño inducido por fármacos cuando se aborda a un paciente por posible síndrome de sobreposición<sup>10</sup>.

- Hígado graso no alcohólico. La ausencia de mejora bioquímica en un paciente con diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune con afección hepática, si bien debe hacer sospechar de síndrome de sobreposición, también debe hacer considerar al médico, y más aún si el paciente tiene obesidad, diabetes o síndrome metabólico, si la alteración bioquímica se debe a la enfermedad de base o a la presencia de hígado graso. La realización de estudio de imagen (ultrasonido hepático) debe ser la herramienta para comenzar el abordaje de dicha enfermedad. Dada la posibilidad de dos enfermedades, se deberá considerar como parte del abordaje la realización de biopsia hepática para evaluar la presencia de esteatohepatitis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Czaja JA. Diagnosis and management of overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:417-23.
2. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: An evaluation of treatment response, long term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:209-20.
3. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology*. 2011;140:1472-80.
4. Roberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011;54:374-85.
5. Chazouilleres O, Wendum Dm Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28:296-301.
6. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:530-4.
7. Zhang W, De D, Mohammed KA, et al. New Scoring Classification for primary biliary colangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatology Com*. 2018;2:245-53.
8. Czaja AJ. Cholestatic Phenotypes of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1430-8.
9. Wu HM, Sheng L, Wang Q, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis patients with autoimmune hepatitis-primary biliary colangitis overlap syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24:737-43.
10. Bunchorntavakul C, Reddy R. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2015;19:81-97.



## CAPÍTULO 05

# Trasplante hepático en enfermedades autoinmunes

Ignacio García Juárez, Víctor Manuel Páez Zayas y Francisco Javier López Díaz

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el único tratamiento curativo en los pacientes con falla hepática aguda o hepatopatías crónicas<sup>1</sup>. Las enfermedades autoinmunes del hígado constituyen la tercera causa de indicación de TH a nivel mundial<sup>2</sup>. En México, las causas más frecuentes de trasplante son: infección crónica por virus de la hepatitis C, consumo de alcohol y enfermedades autoinmunes, con una sobrevida a 1 y 5 años del 90 y 85%, respectivamente<sup>3</sup>.

El grupo de las enfermedades autoinmunes del hígado incluyen a la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y los síndromes por sobreposición. La indicación de trasplante en este grupo de padecimientos es como en cualquier otra hepatopatía: etapa terminal de la enfermedad, hepatocarcinoma, síntomas intratables (p. ej., prurito), complicaciones pulmonares y en el grupo de la HAI también se incluye la falla hepática aguda<sup>2</sup>.

Los resultados posteriores al trasplante en general son buenos, con tasas de sobrevida del 90 y 70% a 1 y 5 años, respectivamente. A pesar de ello, es importante tener en cuenta que la recurrencia de las enfermedades autoinmunes hepáticas posterior al trasplante no es infrecuente y la prevalencia aumenta a lo largo del tiempo de seguimiento, presentándose en un 17-42% en los pacientes con HAI, en un 12-30% en CBP, un 12-60% en los pacientes con CEP y hasta en el 53% en los pacientes con síndromes de sobreposición, en un periodo de tiempo que puede ir de 6 meses a 5 años después del trasplante. La recurrencia de la enfermedad impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente y del injerto a pesar del tratamiento inmunosupresor<sup>4</sup>.

## HEPATITIS AUTOINMUNE

La HAI es un proceso inflamatorio destructivo que resulta de la pérdida de la autotolerancia y la respuesta inmunológica inadecuada contra autoantígenos, causando hepatitis. Bioquímicamente se caracteriza por hipertransaminasemia, autoanticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia. Los criterios histológicos clásicos incluyen hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario. Puede afectar a todas las edades y etnias, aunque predomina en el género femenino. Existen dos tipos: la tipo 1 es la forma clásica, se caracteriza por anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y comprende el 80% de los casos; la tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos microsómicos hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1) y/o antígeno citosólico hepático tipo 1<sup>5</sup>.

La información respecto a la historia natural de la HAI tiene su origen en estudios llevados a cabo hace más de 30 años, en los que se mostró que, sin tratamiento, aproximadamente el 49% de los pacientes desarrollan cirrosis hepática, con una alta tasa de mortalidad, reportada hasta del 40% a los 6 meses<sup>6</sup>. Esto se modificó drásticamente en la era de la inmunosupresión, incrementando las tasas de sobrevida de un 80 a un 93%<sup>5</sup>. A pesar de ello, hasta un 10% de los pacientes requerirá de TH<sup>6</sup> bajo los siguientes criterios: falla hepática aguda que no responde a terapia inmunosupresora o enfermedad hepática crónica descompensada y complicaciones asociadas, como se observa en la tabla 1<sup>7</sup>.

Los desenlaces después del TH son generalmente buenos, con una sobrevida del paciente a 5 y 10 años del 80 al 90% y de viabilidad del injerto de 1 a 5 años del 84 y 75%, respectivamente<sup>8</sup>.

## Recurrencia de la hepatitis autoinmune postrasplante hepático

En numerosos estudios se determina que la tasa de recurrencia varía entre el 7 y 42% en los centros en los que se usan biopsias hepáticas por protocolo, y el 24 y 33% en los centros donde sólo se realizan biopsias cuando está clínicamente indicado. En el estudio de Gautam, et al., una revisión sistemática con metaanálisis<sup>9</sup> que incluyó todos los estudios publicados hasta 2006, se estimó una tasa de recurrencia del 22%, con una mediana de 26.4 meses después del TH. La tasa de recurrencia parece aumentar con el tiempo del 20 al 41%, como se observó en dos estudios consecutivos del Hospital Paul Brousse (París)<sup>10</sup>.

El diagnóstico de recurrencia posterior al TH es complejo. Los autoanticuerpos, como ANA, ASMA y anti-LKM1, aparecen en el 64% de los pacientes trasplantados por enfermedades no autoinmunes del hígado, y por lo tanto no son específicos de recurrencia.

Existen factores de riesgo que se han asociado con la recurrencia de la HAI, como una inflamación significativa del hígado nativo, niveles elevados de IgG y aminotransferasas antes del trasplante, HLA DR3+, HLA DR4+, receptor HLA DR3+, donador HLA DR3- y HAI tipo 1; y dentro de los factores de riesgo modificables está el retiro de la terapia con esteroides posterior al trasplante<sup>10,11</sup>.

El diagnóstico se deberá sospechar en pacientes con: elevación de transaminasas, hipergammaglobulinemia (IgG), presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA y/o anti-LKM1), histología compatible (hepatitis de interfase con inflamación portal y/o infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario), respuesta a esteroides y exclusión de diagnósticos diferenciales (rechazo celular agudo/crónico)<sup>12</sup>.

El manejo dependerá de la presentación inicial<sup>11</sup>. En los casos de presentación asintomática con cambios mínimos en las pruebas de función hepática o histológicos, el incremento de la

**Tabla 1. Indicaciones para TH en enfermedades hepáticas de etiología autoinmune**

Enfermedad	Indicaciones para TH
HAI	MELD > 16 HCC Síndrome hepatopulmonar Síndrome portopulmonar Falla hepática aguda fulminante
CBP	MELD > 16 HCC Síndrome hepatopulmonar Síndrome portopulmonar Venopatía portal obliterativa Prurito refractario Fatiga crónica
CEP	MELD > 16 HCC Prurito intratable Colangitis bacteriana recurrente

Adaptado de Liberal, et al<sup>7</sup>. HCC: carcinoma hepatocelular.

inmunosupresión es suficiente para el control de la enfermedad, mientras que en los casos severos se recomienda utilizar esteroides y azatioprina. La respuesta que se ha observado es razonablemente buena<sup>12</sup>. Actualmente no existe una recomendación acerca de qué tratamiento de inmunosupresión es superior; lo más importante es mantener el tratamiento a dosis bajas con esteroides más el tratamiento inmunosupresor de elección<sup>13</sup>.

En caso de que no exista respuesta al manejo médico, se deberá considerar la evaluación para un trasplante<sup>14</sup>. La progresión a cirrosis, falla del injerto o retrasplante se ha estimado entre el 12 y 23%<sup>11</sup>.

### Hepatitis autoinmune de novo

La HAI *de novo* tiene características de la HAI en los pacientes trasplantados por otra etiología no inmunológica. Al igual que la HAI de hígado nativo, se caracteriza por hepatitis bioquímica, autoanticuerpos circulantes, elevación de inmunoglobulinas e infiltrado inflamatorio, con hepatitis de interfase. Esta entidad es más común en los niños que en los adultos, con una incidencia aproximada del 3%, y se caracteriza por una adecuada respuesta a los esteroides<sup>14</sup>. Sin embargo, en algunas series se ha reportado que hasta el 4% de los casos pueden progresar a cirrosis y pérdida del injerto<sup>15</sup>.

Un mecanismo propuesto en la patogenia es la respuesta aloinmune relacionada con la discordancia entre el donador y el receptor en la que se encuentra involucrada la expresión de la glutatión-S-transferasa theta 1 (GSTT1). De acuerdo con esta hipótesis, la falta de expresión de GSTT1 por el receptor que recibe un injerto de un donador que sí la expresa resulta en una sensibilización inmune que activa la respuesta humoral contra las células del injerto<sup>16</sup>.

Una vez diagnosticada, el tratamiento será el mismo que para la HAI; es decir, a base de esteroides en combinación con azatioprina o micofenolato de mofetilo (MMF), según se considere<sup>17</sup>.

Se ha reportado que puede tener un curso agresivo con fibrosis avanzada hasta en el 80% de los receptores y pérdida de injerto hasta en el 33%, a pesar del tratamiento con esteroides y azatioprina<sup>11</sup>.

## COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Es una enfermedad hepática crónica caracterizada por colestasis que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes antimitocondriales (AMA) del 90 al 95% y estando presentes en menos del 1% en los sujetos sanos. Causa una destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos de mediano tamaño, que a lo largo del tiempo conduce a fibrosis del conductor biliar y cirrosis<sup>5</sup>.

La historia natural de la enfermedad parece haber cambiado en las últimas décadas desde la introducción y uso del ácido ursodesoxicólico (AUDC), el cual se considera el tratamiento de primera línea. De acuerdo con los datos obtenidos de la *United Network for Organ Sharing*, el número de pacientes con CBP que requirieron trasplante en EE.UU. disminuyó un 20% de 1996 a 2006<sup>18</sup>.

En la tabla 1 se muestran las indicaciones para el trasplante en los pacientes con CBP (que no difieren en gran medida que en el resto de las enfermedades autoinmunes).

El TH es el único tratamiento efectivo en la CBP en etapa terminal. Posterior al mismo, las tasas de sobrevida reportadas a 1, 5 y 10 años son del 86, 80 y 72%, respectivamente<sup>12</sup>.

### Recurrencia de la colangitis biliar primaria

Las tasas de recurrencia varían del 10 al 50% durante un tiempo promedio de 3.5 a 5 años; sin embargo, la frecuencia exacta de recurrencia y el tiempo de evolución no han sido aún bien definidos, debido a que no existen protocolos de seguimiento a base de biopsia hepática<sup>10</sup>.

El diagnóstico de recurrencia de la CBP suele ser difícil; sólo una minoría (12%) con recidiva presenta síntomas relacionados con la enfermedad. Los AMA, que son el sello de la enfermedad, permanecen presentes más allá del trasplante y por lo tanto pierden su valor diagnóstico para la recurrencia<sup>13</sup>.

Los siguientes criterios fueron descritos por Hubscher y han sido los más empleados hasta la fecha: características histológicas compatibles (infiltrado portal linfoplasmocitario, granulomas epiteliales, evidencia de daño al conducto biliar), persistencia de AMA o anticuerpos antimitocondriales-M2 (AMA-M2) y exclusión de otras causas de disfunción del injerto (rechazo, enfermedad injerto contra huésped, colangitis, complicaciones vasculares, hepatitis viral, hepatitis inducida por fármacos)<sup>19</sup>.

Respecto a los factores asociados a la recurrencia, los tratamientos de inmunosupresión podrían estar involucrados. A este respecto ha descrito que el uso de tacrolimus comparado con ciclosporina podría condicionar un riesgo para la recurrencia (OR: 2.5); sin embargo, la evidencia es controversial. También se ha propuesto el destete rápido de los inmunosupresores o niveles bajos el primer año postrasplante. Otros factores que podrían estar asociados son: no compatibilidad de HLA DR, donantes de edad joven, receptores de edad avanzada, tiempos prolongados de isquemia fría y uso crónico de esteroides<sup>9,20</sup>.

En una cohorte de 785 pacientes de diferentes centros de trasplante se documentó que una edad menor de 50 años en el momento del diagnóstico de la CBP, así como el inicio de colestasis bioquímica en el primer año postrasplante, fueron factores independientes para la recurrencia de la enfermedad<sup>21</sup>.

Aunque no existe evidencia contundente, se recomienda el uso de AUDC a dosis de 10-15 mg/kg por día. El uso de este tratamiento se ve reflejado en una mejoría de las pruebas de función hepática, sin evidenciar impacto en la sobrevida del injerto<sup>22</sup>.

Es importante señalar que el impacto de la recurrencia, a diferencia de lo que ocurre en la HAI, se considera modesto, como se observó en una serie de 486 pacientes, en la que sólo 3 necesitaron retrasplante por esta indicación<sup>23</sup>, y en otra serie que incluyó 100 pacientes post-TH, con una mediana de seguimiento a 118 meses, en la que sólo 2 pacientes desarrollaron disfunción orgánica secundaria a recurrencia de la CBP<sup>24</sup>.

De manera interesante y discordante a estos resultados publicados con anterioridad, recientemente se ha observado que la recurrencia de esta enfermedad disminuye la sobrevida del injerto y del receptor en comparación con aquéllos que no la presentan en el periodo postrasplante<sup>21</sup>.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La CEP es una enfermedad hepática crónica caracterizada por inflamación difusa intrahepática y extrahepática del árbol biliar, resultando en fibrosis progresiva y cirrosis.

Afecta a adultos jóvenes de género masculino y es más prevalente en el hemisferio norte. Existe una clara asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya que de los pacientes que la padecen, un 2.4-7.5% desarrollan CEP y hasta un 85% de los pacientes con CEP tienen o desarrollan EII.

A pesar de esta asociación claramente establecida, en estudios prospectivos se sugiere que la enfermedad hepática progresa de forma independiente a la severidad de las manifestaciones intestinales. También se ha asociado con riesgo incrementado de desarrollar neoplasias malignas de vía biliar, colon y recto, con una incidencia de colangiocarcinoma reportada del 7 y 9%<sup>25</sup>.

A día de hoy no existe un tratamiento médico eficaz que permita modificar la sobrevida de estos pacientes y el TH es la única opción curativa<sup>26</sup>.

Al igual que en la cirrosis secundaria a otras etiologías, las indicaciones para el TH son similares (Tabla 1)<sup>7</sup>, con la diferencia de que se pondera el MELD si el paciente cursa con colangitis bacterianas de repetición o existen estenosis dominantes no tratables por endoscopia, así como la presencia de displasia o colangiocarcinoma en estadio temprano.

A este respecto, un grupo selecto de pacientes con colangiocarcinoma hiliar único que son llevados a quimioterapia, radioterapia y laparotomía tienen altas posibilidades de éxito después del TH<sup>27</sup>.

Graziadei, et al. reportaron que aquellos pacientes con tumor único < 1 cm de diámetro en el explante tienen desenlaces similares a aquellos pacientes que se trasplantan sin colangiocarcinoma<sup>28</sup>.

En general, la sobrevida después del TH en CEP es buena, reportada a 1, 5 y 10 años del 87.2, 78.2 y 70.3%, respectivamente<sup>12</sup>.

## Recurrencia de la colangitis esclerosante primaria

Desafortunadamente existe recurrencia postrasplante en el 8.6-27% de los pacientes, con una mediana de tiempo de 4.7 años. El diagnóstico de la recurrencia suele ser un desafío debido a la dificultad para distinguir entre otras condiciones que conducen a estenosis biliares no anastomóticas, como las asociadas a

isquemia, lesión por reperfusión, trombosis de la arteria hepática, rechazo e incompatibilidad de grupo sanguíneo<sup>13</sup>.

Los factores de riesgo asociados a la recurrencia son: sexo masculino, HLA B8, antecedente de rechazo agudo, puntaje de MELD elevado en el momento del trasplante hepático ortotópico (THO), infección por citomegalovirus (CMV), uso prolongado de esteroides y donador relacionado de primer grado<sup>9</sup>.

Los criterios diagnósticos utilizados son los propuestos por Graziadei, de la Clínica Mayo: colangiografía que demuestra estenosis biliar no anastomótica intrahepática y/o extrahepática, formando múltiples irregularidades de los conductos biliares al menos 90 días después del trasplante, y/o hallazgos histopatológicos de colangitis fibrosa o lesiones fibroobliterativas de conductillos biliares grandes<sup>4</sup>.

Respecto a las manifestaciones intestinales estos pacientes, aunque existe controversia respecto al efecto de la colectomía pretrasplante sobre la tasa de recurrencia, ésta parece no tener impacto. La colitis se puede presentar *de novo*, con una incidencia del 6% a 1 año y el 20% a 5 años<sup>29</sup>. En un estudio realizado en Birmingham que incluyó 152 pacientes con CEP (100 con EII coexistente), se observó que la incidencia de cáncer colorrectal después del trasplante fue del 5.3% comparado con el 0.6% en los casos sin CEP. Todos los casos de cáncer ocurrieron en los pacientes con EII y colon intacto. El riesgo acumulado de desarrollar cáncer en 83 pacientes con EII fue del 14 y 17% a 5 y 10 años, respectivamente. El análisis multivariado identifica la displasia después del trasplante ( $p < 0.003$ ), duración de la colitis más de 10 años ( $p < 0.002$ ) y pancolitis ( $p < 0.004$ ) como factores de riesgo<sup>30</sup>, motivo por el cual se recomienda una colonoscopia anual después del TH.

No existe un tratamiento establecido para la recurrencia de la CEP después del TH. El AUDC se ha recomendado debido a que mejora los parámetros bioquímicos de la función hepática; sin embargo, saber si su uso tiene un impacto en la sobrevida del paciente y el injerto es aún incierto. Las estenosis dominantes deberán dilatarse por vía endoscópica cuando sea posible (Tabla 2).

Respecto al pronóstico, al tratarse de una enfermedad progresiva, la sobrevida sin retrasplante es de 39.1 meses (estudio en un solo centro). Más del 25% requerirá retrasplante y generalmente los resultados en pacientes con CEP son mejores en comparación con otras indicaciones<sup>31</sup>.

## SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN

No existen definiciones estrictas, pero los síndromes de sobreposición representan las características combinadas de HAI con CBP o CEP. Debido a que las enfermedades por solapamiento son poco frecuentes, no se han realizado ensayos aleatorizados y controlados. A menudo el tratamiento es empírico y está dirigido a tratar tanto la HAI como la enfermedad hepatobiliar. A pesar de la terapia agresiva, una proporción significativa de los pacientes con síndrome de sobreposición desarrollan enfermedad progresiva y requieren TH.

## Recurrencia de síndrome de sobreposición

La recurrencia de la enfermedad posterior al trasplante se manifiesta como una o ambas de las manifestaciones patognomónicas de las enfermedades primarias.

**Tabla 2. Factores de riesgo para la recurrencia postrasplante de enfermedades hepáticas de etiología autoinmune**

Enfermedad	Factores de riesgo
HAI	Inflamación significativa del hígado nativo pretrasplante Niveles elevados de IgG y aminotransferasas antes del trasplante HLA DR3+, HLA DR4+ Receptor HLA DR3+, donador HLA DR3- HAI tipo 1 Retirada de la terapia con esteroides posterior al trasplante
CBP	Uso de tacrolimus comparado con ciclosporina Destete rápido de los inmunosupresores o niveles bajos el primer año postrasplante Donantes de edad joven/receptores de edad avanzada Tiempos prolongados de isquemia fría Uso crónico de esteroides Edad < 50 años en el momento del diagnóstico Colestasis bioquímica en el primer año postrasplante
CEP	Sexo masculino HLA B8 Antecedente de rechazo agudo Puntaje MELD elevado en el momento del THO Infección por CMV

En el estudio de Montaña-Loza, et al., se describió la experiencia en pacientes con síndromes de sobreposición que fueron trasplantados, observando que éstos tuvieron un inicio más temprano y una mayor frecuencia a la recurrencia en comparación con sus contrapartes que recibieron TH por HAI, CBP o CEP. Por los datos se sugiere que los síndromes por sobreposición representan el extremo más grave del espectro de la enfermedad autoinmune y son más propensos a manifestarse en el injerto<sup>32</sup>.

## CONCLUSIÓN

A excepción de la HAI, que se puede presentar como falla hepática fulminante, el resto de las enfermedades tienen indicaciones para el TH similares a las de otra etiología (en el contexto de hepatopatía crónica descompensada y complicaciones asociadas).

El diagnóstico temprano de recurrencia siempre se realiza por biopsia y es esencial para instaurar medidas necesarias dirigidas a prolongar la sobrevida del paciente y del injerto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:765-82.
- Cholongitas E, Burroughs A. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver transplantation: clinical aspects. *Autoimmun Highlights*. 2012;3:113-8.
- Vilatobá M, Mercado MA, Contreras-Saldivar AG, et al. Liver Transplantation center in Mexico with low-volume and excellent results. *Gac Med Mex*. 2017;153(4):441-9.
- Carbone M, Neuberger J. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:210-23.
- Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1051-7.
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307-13.
- Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl*. 2013;19:1065-77.
- Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl*. 2004;69:315-29.
- Gautam M, Chruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006;12:1813-24.
- Visseren T, Murad D. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:187-98.
- Stirnemann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and the Novo Autoimmune Hepatitis. *Liver Transplantation*. 2019;25:152-66.
- Faisal N, Renner E. Recurrence of autoimmune liver diseases after liver Transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2896-905.
- Vergani G, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;36:271-6.
- Kerkar N, Hadzić N, Davies ET, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998;351:409-13.
- Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology*. 2001;34:464-70.
- Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, et al. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:535-9.
- Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1370-8.
- Lee J, Belanger A, Doucette JT, et al. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1313-5.
- Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, et al. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 1993;18:173-84.
- Balan V. HLA mismatching affects disease recurrence but not survival after liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol*. 2008;5:568.
- Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology*. 2019;156:96-107.
- Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(2):S25-34.
- Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: influence of primary immunosuppression on survival. *Transplant Proc*. 2005;37:1691-2.
- Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant*. 2006;20:211-20.
- Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50:158-64.
- Quigley EM, LaRusso NF, Ludwig J, et al. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1983;85:1160-5.
- Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? *J Hepatol*. 2007;47:455-9.
- Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:1121-7.
- Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, et al. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1998;43:639-44.
- Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation*. 2003;75:1983-8.
- Campsen J, Blei A, Emond J, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Lives Transplant*. 2008;14(9):1273-80.
- Montano-Loza A, Bhanji R, Wasilenko S, et al. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:485-500.





**CELL** PHARMA