

Artículo original

Hepatopatías autoinmunes. Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes de un hospital de referencia nacional*Autoimmune liver diseases. Clinical and laboratory findings in patients in a national reference hospital*

Julián David Martínez-Marín¹, Sandra Consuelo Henao-Riveros²,
Martín Alonso Garzón-Olarte³

Resumen

Introducción. Las enfermedades autoinmunes del hígado son un grupo de patologías caracterizadas por una respuesta autoinmune contra los hepatocitos y/o el epitelio biliar. Sus manifestaciones clínicas son variadas, con alteraciones en las pruebas de función hepática y presencia de autoanticuerpos. **Metodología.** Estudio observacional descriptivo con 101 pacientes atendidos en el Hospital Universitario de La Samaritana de Bogotá D.C., entre enero a diciembre de 2019, con los diagnósticos de hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y síndrome de sobreposición. Se evaluaron los parámetros clínicos y de laboratorio, con el fin de caracterizar su frecuencia en estas patologías, debido a la importancia de un diagnóstico precoz.

Resultados. Se encontraron 54 casos de hepatitis autoinmune, 19 casos de colangitis biliar primaria, 4 casos de colangitis esclerosante primaria y 24 casos de síndrome de sobreposición. El 81% fueron mujeres y la edad promedio fue de 55 años. El 39% de los pacientes tenían cirrosis. En general, los resultados se ajustaron a lo descrito internacionalmente, como es el predominio en mujeres y la comorbilidad autoinmune. **Conclusión.** Los hallazgos indican que cualquier alteración del perfil bioquímico hepático debe ser considerado, y se debe descartar la presencia de hepatopatías autoinmunes para diagnosticarlas de manera precoz, evitando que lleguen a cirrosis y sus complicaciones, con la necesidad de un trasplante hepático como única alternativa terapéutica.

Palabras clave: autoinmunidad, transaminasas, autoanticuerpos, hepatitis autoinmune, cirrosis hepática biliar, colangitis esclerosante primaria, síndrome de sobreposición.

¹ Médico, Especialista en Gastroenterología. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá D.C., Colombia.

² Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc en Microbiología. Profesora Asociada, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia.

³ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Unidad de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá D.C., Colombia. E-mail: martingarzon@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

HepatoLogía 2021;2:355-371. <https://doi.org/10.52784/27112330.140>.

Recibido el 2 de febrero de 2021; aceptado el 8 de mayo de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.



Abstract

Introduction. Autoimmune liver diseases are a group of pathologies characterized by an autoimmune response against hepatocytes and/or the biliary epithelium. Their clinical manifestations are varied, with alterations in liver function tests and the presence of autoantibodies. **Methodology.** Descriptive study with 101 patients who attended at the Hospital Universitario de La Samaritana in Bogota D.C., between January and December 2019, with the diagnoses of autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and overlap syndrome. Clinical and laboratory parameters were evaluated in order to characterize their frequency in these pathologies, due to the importance of an early diagnosis. **Results.** There were 54 cases of autoimmune hepatitis, 19 cases of primary biliary cholangitis, 4 cases of primary sclerosing cholangitis, and 24 cases of overlap syndrome. Of all patients, 81% were women, the average age was 55 years, and 39% had cirrhosis. In general, the findings were consistent with what has been described worldwide, such as a higher prevalence in women and autoimmune comorbidity. **Conclusion.** The findings indicate that any alteration in the liver biochemical profile should be considered to rule out an autoimmune liver disease for an early diagnosis, avoiding the possibility of cirrhosis and its complications, with the need for a liver transplant as the only therapeutic alternative.

Keywords: autoimmunity, transaminases, autoantibodies, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome.

Introducción

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son un grupo de patologías caracterizadas por la agresión de la respuesta inmune contra los hepatocitos y/o el epitelio biliar. Sus manifestaciones clínicas van desde pacientes asintomáticos detectados por alteraciones en pruebas de laboratorio, hasta estados de insuficiencia hepática crónica con cirrosis y sus complicaciones. Se clasifican según sus hallazgos clínicos, bioquímicos, inmunológicos, imagenológicos e histológicos [1].

Se dividen en dos subgrupos: en uno predomina la necrosis hepatocelular, con ulterior producción de fibrosis y cirrosis, como es el caso de la hepatitis autoinmune (HAI); el segundo se caracteriza por colestasis intrahepática, con posterior desarrollo de necrosis hepatocelular, fibrosis y cirrosis, como en la colangitis biliar primaria (CBP), antes denominada cirrosis biliar primaria, o por lesiones fibróticas con estenosis y distorsión de

la vía biliar intra o extrahepática, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) [2,3].

Cada una de estas enfermedades han sido clasificadas como entidades clínicas con sus propios criterios diagnósticos, sin embargo, no existe un agente etiológico o una vía patogénica característica que permita en la práctica un diagnóstico precoz. Los estudios indican que las tres enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos que se basan en la interacción de la predisposición genética, defectos en la regulación inmune y factores ambientales, los cuales llevarían a un daño en los mecanismos de la inmunotolerancia, con posterior daño tisular mediado por la activación de linfocitos, células de Kupffer, células dendríticas y células endoteliales sinusoidales hepáticas, con la presencia de autoanticuerpos [4-6]. El hígado mantiene la homeostasis local y sistémica ante todos los retos inmunológicos al que está en contacto continuamente, y cuando no resuelve el pro-



ceso inflamatorio, se reclutan leucocitos induciendo la transformación de las células estrelladas (de Ito) en miofibroblastos, progresando a diferentes grados de fibrosis, que pueden conducir hasta la cirrosis e insuficiencia hepática; en la mayoría de los individuos cuando desarrollan los síntomas clínicos, ya existe una respuesta autoinmune instaurada [7].

La HAI es una enfermedad crónica inflamatoria de causa desconocida, caracterizada histológicamente por una hepatitis de interfase, hipergammaglobulinemia a expensas de la IgG y presencia de autoanticuerpos. La enfermedad se clasifica en dos subtipos: HAI tipo I, definida por la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y anticuerpos antinucleares (ANA), mientras que la HAI tipo II se caracteriza por la presencia de anticuerpos microsomales de hígado y riñón (anti-LKM) y/o anticuerpos anticitosol hepático I (anti-LC1), afecta especialmente a niños y adolescentes, y además, presenta mayor frecuencia de falla hepática fulminante y menores niveles de IgG [8,9].

La HAI presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde individuos asintomáticos con mínima elevación de las aminotransferasas, especialmente alanina aminotransferasa (ALT), hasta pacientes que desarrollan falla hepática aguda y/o crónica, que en el 75% al 80% de los casos son mujeres [9,10]. Dentro de las proteínas específicas de la membrana de los hepatocitos se encuentra el receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR), que se expresa de manera abundante en las células periportales y está presente en el 88% de los pacientes con HAI; sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad [11].

La CBP es una enfermedad autoinmune colestásica de los pequeños ductos biliares. Sin tratamiento progresa a necrosis de los hepatocitos, formación de granulomas, inducción en la formación de tejido

fibrótico y posterior cirrosis. El 90% de los pacientes son mujeres entre los 50 y 60 años [12]. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y frecuentemente se diagnostican cuando se encuentra incidentalmente la fosfatasa alcalina o la gamma glutamil transferasa (GGT) elevadas. El 95% presentan anticuerpos antimitocondriales 2 (AMA-2), aunque algunos pacientes presentan AMA contra la membrana externa de la mitocondria, los M4, M8 y M9. En ellos se observa elevación de la inmunoglobulina IgM sérica. Se ha descrito una importante asociación con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, hipotiroidismo, síndrome de Sjögren y esclerodermia [10,13]. La infiltración por linfocitos autorreactivos Th1, Th17, linfocitos B, células plasmáticas, además de células NK y eosinófilos, se observa alrededor de los ductos biliares de pequeño tamaño, además con la formación de granulomas en el parénquima hepático [2,13].

La CEP es una enfermedad colestásica infrecuente, con una incidencia de 1,3/100.000 habitantes, que se caracteriza por la presencia de múltiples estrecheces en los ductos medianos de la vía biliar intra y extra hepática, causando colestasis, fibrosis y distorsión de su arquitectura. Predomina en hombres con una relación 2:1, no tiene autoanticuerpos específicos, aunque se pueden encontrar anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (pANCA) positivos con patrón perinuclear, como característica importante, y se asocia en el 70% con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [14-16].

Los síndromes de sobreposición (*overlap*, en inglés) se presentan en aquellos pacientes que tienen características de dos enfermedades autoinmunes del hígado. Representan un grupo pequeño de pacientes (en promedio 18% de los casos) del espectro de las hepatopatías autoinmunes, que pueden presentar características de colestasis, como CBP o CEP, en combinación con he-

patitis autoinmune. El síndrome de sobreposición CEP y CBP es muy poco frecuente y difícil de diagnosticar. La combinación CEP y HAI se puede presentar hasta un 17% de los casos. Se diagnostican estos síndromes cuando en una hepatopatía autoinmune exista un patrón bioquímico y/o inmunológico diferente, y para su denominación se utiliza primero el fenotipo dominante por ejemplo HAI/CBP [17,18]. Los síndromes de sobreposición carecen de criterios diagnósticos característicos, y debido a esto, se recomienda definir cada una de las hepatopatías autoinmunes acorde a los criterios validados por las diferentes asociaciones o grupos internacionales [19,20].

Metodología

Estudio observacional descriptivo de tipo retrospectivo de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de La Samaritana de Bogotá D.C., con los diagnósticos de hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y síndrome de sobreposición, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, edición 10 (CIE-10), atendidos entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, que al revisar sus historias clínicas cumplieran con los criterios diagnósticos para cada una de las enfermedades. Para HAI se utilizó el sistema de puntaje simplificado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), donde el puntaje depende de la presencia de los autoanticuerpos como ANA, ASMA, anti-LKM, anticuerpos contra antígeno hepático soluble (anti-SLA), más aumento en la concentración sérica de IgG y marcadores virales negativos; adicionalmente, un resultado de la biopsia compatible o típica de HAI, y la colangiografía por resonancia nuclear que descarta la presencia de lesiones de la vía biliar. El diagnóstico es definitivo con un puntaje mayor o igual de 7, o probable con un puntaje de 6 [21].

Para el diagnóstico de CBP se utilizaron los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD), en donde el paciente debe presentar por lo menos dos de los siguientes criterios, particularmente en mujeres de mediana edad: evidencia bioquímica de colestasis basada en la elevación de la fosfatasa alcalina y GGT, detección de AMA y/o evidencia histológica de colangitis con destrucción de los ductos biliares interlobulares pequeños y medianos [18].

La CEP se diagnosticó en los pacientes que presentaron perfil bioquímico de patrón colestásico con elevación de la bilirrubina total y directa, la fosfatasa alcalina y la GGT, con transaminasas normales, y colangiografía por resonancia nuclear con los cambios característicos de los ductos biliares con estenosis multifocales y dilataciones segmentarias secundarias [3,22].

Para los síndromes de sobreposición se utilizaron los criterios de París, según los cuales los pacientes con CBP debían tener fosfatasa alcalina mayor o igual a 2 veces el valor de referencia o GGT mayor o igual a 5 veces del valor de referencia, AMA con títulos mayores o iguales a 1:40, y con lesión histológica de los conductos con granulomas. Para HAI debían tener ALT cinco o más veces el valor de referencia, IgG dos o más veces el valor de referencia o ASMA positivos, y/o biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal [23].

De las historias clínicas se obtuvo información sobre la edad, sexo, presentación clínica como ictericia, prurito, astenia y coluria, entre otros; enfermedad autoinmune asociada, estudios de laboratorio de química sanguínea como ALT, aspartato aminotransferasa (AST), GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, albúmina. De igual forma, laboratorios hematológicos como recuento de plaquetas y



tiempo de protrombina (TP), y laboratorios de inmunología como ANA, ASMA, AMA, niveles de IgM e IgG. Adicionalmente, se obtuvo información de exámenes como TAC abdominal, colangiografía por resonancia nuclear y biopsia hepática percu-

tánea. Se excluyeron pacientes con VIH/SIDA (figura 1).

El trabajo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario de La Samaritana. No requirió consentimiento informado. El estudio adoptó las disposiciones de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, mediante la cual se catalogó como una investigación con riesgo mínimo según el artículo 11.

Resultados

Se encontraron 101 pacientes, 82 mujeres (81%) y 19 hombres (19%). En la **tabla 1** se observa la distribución por sexo y por edad en cada una de las enfermedades estudiadas. La forma de presentación clínica fue variable, sin embargo, predominaron la elevación asintomática de las aminotransferasas en el 25% de los pacientes, ictericia en el 23% y cambios de hígado graso por ecografía abdominal en el 15% (figura 2).

En 22 de los 101 pacientes se encontraron otras enfermedades autoinmunes asociadas; las más frecuentes fueron hipotiroidismo, diabetes tipo 1, esclerodermia y artritis reumatoidea (figura 3).

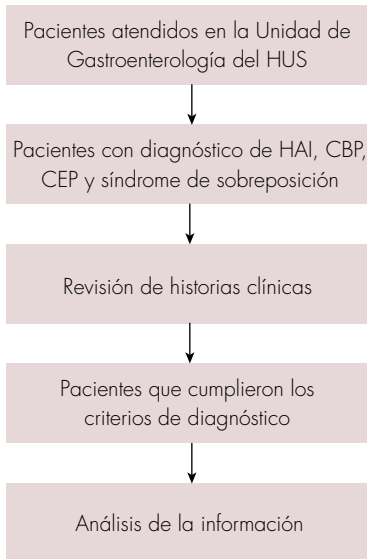


Figura 1. Esquema de la metodología utilizada. HUS: Hospital Universitario de La Samaritana; HAI: hepatitis autoinmune; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria.

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes con hepatopatías autoinmunes.

	Hepatitis autoinmune n=54	Colangitis biliar primaria n=19	Colangitis esclerosante primaria n=4	Síndrome de sobreposición n=24	Total n=101
Mujeres	46 (85%)	16 (84%)	2 (50%)	18 (75%)	82 (81%)
Hombres	8 (15%)	3 (16%)	2 (50%)	6 (25%)	19 (19%)
Promedio edad mujeres en años	59	66	33	62	55
Rango de edad	27-92	38-84	38-43	42-82	27-92
Promedio edad hombres en años	62	64	41	67	58
Rango de edad	31-82	69-70	24-41	51-75	24-82

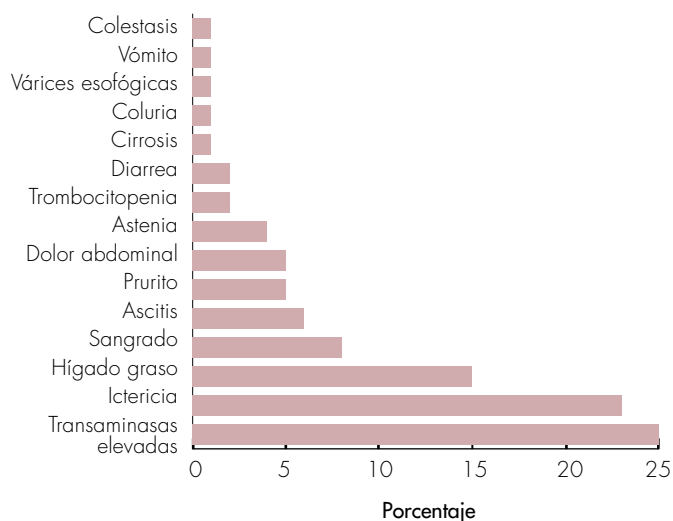


Figura 2. Presentación clínica de las enfermedades autoinmunes del hígado.

El 39% de los pacientes tenían cirrosis; en la **figura 4** se observa el porcentaje de individuos con cirrosis en cada una de las enfermedades autoinmunes del hígado.

Se hallaron 54 pacientes con HAI; los datos de los exámenes se observan en la **tabla 2**. Las concentraciones séricas de ALT en los pacientes con HAI se distribuyeron así: normales en el 22%, 2 veces el valor de referencia en el 43% de los ca-

sos, y mayor a 2 veces o más en el 35%. Los pacientes con HAI fueron positivos para diferentes autoanticuerpos séricos, y 7/29 pacientes presentaron hipergamaglobulinemia, especialmente por IgG.

A 50/54 pacientes con HAI se les realizó TAC abdominal, 26 (48%) de ellos tuvieron diagnóstico de cirrosis. Once de los 54 (20%) pacientes tenían asociada otra enfermedad autoinmune.

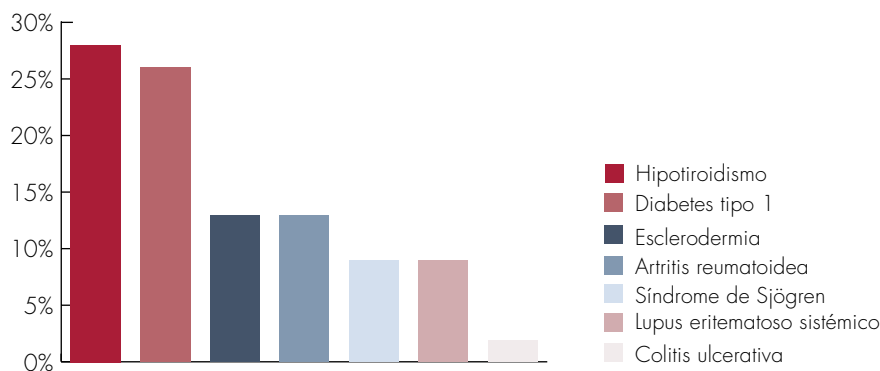


Figura 3. Enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad autoinmune hepática.

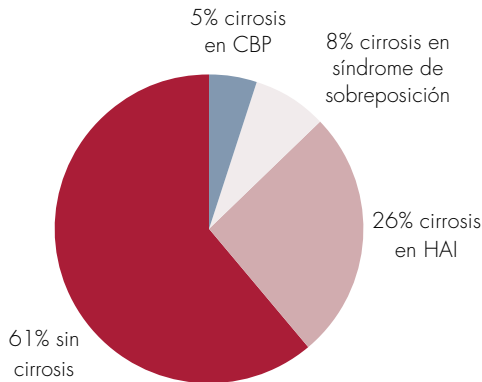


Figura 4. Asociación de la presencia o no de cirrosis con las hepatopatías autoinmunes evaluadas. HAI: hepatitis autoinmune; CBP: colangitis biliar primaria.

Para la CBP se encontraron 19 casos, 5 de ellos tenían cirrosis, y tanto el promedio de la fosfatasa alcalina como el de la GGT se encontraron elevados en los pacientes con cirrosis y sin cirrosis (tabla 3). La TAC abdominal mostró cambios compatibles de cirrosis en 4/5 pacientes cirróticos.

En el 100% de los pacientes con CBP se hallaron anticuerpos antimitocondriales, la mayoría a títulos altos, 62% en diluciones de 1:320 y 1:640, 37% de 1:1.280 y 1:2.560, y 1% en 1:80. Tres pacientes tenían otra enfermedad autoinmune asociada: esclerodermia, hipotiroidismo y síndrome de Sjögren.

Se encontraron 4 pacientes con CEP; 2 hombres y 2 mujeres. El rango de los valores de ALT y AST fue muy amplio, uno de los pacientes tenía elevadas las transaminasas (ALT de 1.503 U/L y AST de 980 U/L), en 2 los resultados eran normales, y en uno los niveles eran moderados (tabla 4). La colangiografía por resonancia magnética mostró que los 4 pacientes tenían múltiples estenosis y dilataciones de la vía biliar intra y extrahepática, compatibles con la enfermedad. Se encontró un

paciente masculino de 38 años con colitis ulcerativa idiopática. En un paciente se realizó biopsia hepática, informada con infiltrado linfoplasmocitario periportal, y a un paciente se le realizó elastografía hepática transitoria, informada como F0.

Se encontró que de los 24 pacientes con síndrome de sobreposición, 23 eran HAI/CBP y 1 HAI/CEP. La tercera parte de los pacientes tenían cirrosis con pruebas bioquímicas alteradas como la AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubinas (tabla 5). Los pacientes tenían autoanticuerpos circulantes positivos, la mayoría tenían anticuerpos antinucleares con títulos altos, y la mitad anticuerpos antimúsculo liso; adicionalmente, 13/24 (54%) tenían hipergammaglobulinemia de tipo IgG. El 25% tenía otra enfermedad autoinmune asociada.

En 18 pacientes la TAC abdominal fue informada como normal, y en 6 de los 8 pacientes cirróticos la TAC abdominal mostró cambios compatibles con cirrosis. En 12 pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea guiada por ecografía, se informó cambios de colangitis esclerosante, hepatitis crónica, colestasis, fibrosis ductal, esteatosis, ductopenia y granulomas.

Discusión

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de La Samaritana (HUS) durante el año 2019, que hubiesen sido diagnosticados con HAI, CBP, CEP o síndrome de sobreposición. Los datos analizados mostraron que la forma de presentación clínica más frecuente fue la elevación asintomática de las transaminasas, seguida de ictericia, tal como lo describen García-Torres y Rodríguez [24,25].

Las alteraciones en el perfil bioquímico siempre deben ser estudiadas para des-

Tabla 2. Laboratorios de los pacientes con hepatitis autoinmune (n=54).

Prueba	Sin cirrosis n=28 (52%)		Con cirrosis n=26 (48%)	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango
ALT (U/L)	299	18-2.100	92	26-503
AST (U/L)	214	21-1.100	109	24-560
GGT (U/L)	150	22-636	91	42-360
Fosfatasa alcalina (U/L)	276	33-3.471	174	59-172
Bilirrubina total (mg/dL)	3,9	0,3-20	1,8	0,9-4,1
Bilirrubina directa (mg/dL)	2	12	0,9	0,2-2,4
Albúmina (g/dL)	3,7	1,4-4,9	3,2	2,2-4,3
Tiempo de protrombina (segundos)	13	10-16	14	10-18
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	196	73-300	122	23-230
Anticuerpos	Promedio		Pacientes positivos (%)	
Anticuerpos antinucleares	1:640		89	
Anticuerpos antimúsculo liso	1:80		52	
Anticuerpos antimitocondriales	1:80		44	
IgM sérica (mg/dL)	1.400		9% por encima del valor de referencia	
IgG sérica (mg/dL)	1.800		24% por encima del valor de referencia	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

cartar una enfermedad autoinmune; más aún, si el paciente es mujer. En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes eran mujeres (81%), como se ha descrito clásicamente [25,26]; sin embargo, la CEP se presenta con más frecuencia en hombres, como lo descrito por Fickert [27], Liang [28] y Rupp [29], quienes reportaron porcentajes de 68%, 63% y 70%, respectivamente; en este estudio se encontró que la mitad eran hombres. Adicionalmente, en los pacientes con hepatitis o colestasis de origen desconocido, una vez descartadas lesiones de la vía biliar por estudios imagenológicos, se deben

realizar autoanticuerpos, ya que algunos de ellos hacen parte de los criterios de diagnóstico [30].

La HAI es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por la elevación de aminotransferasas, hipergammaglobulinemia, presencia de autoanticuerpos, especialmente ASMA y ANA, y que afecta predominantemente a las mujeres. Con frecuencia la enfermedad es asintomática (20% de los pacientes) y se detecta por la alteración de pruebas bioquímicas hepáticas; en otros pacientes se manifiesta con síntomas no específicos como náuseas, dolor epigástrico,

Tabla 3. Laboratorios de los pacientes con colangitis biliar primaria (n=19).

Prueba	Sin cirrosis n=14 (74%)		Con cirrosis n=5 (26%)	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango
ALT (U/L)	56	20-121	43	35-51
AST (U/L)	59	24-158	75	26-116
GGT (U/L)	326	87-1.390	421	160-717
Fosfatasa alcalina (U/L)	355	117-1.402	614	340-951
Bilirrubina total (mg/dL)	1,2	0,4-3,6	2,2	1,2-3,6
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,6	0,1-1,4	1,5	0,2-3,0
Albúmina (g/dL)	3,95	1,6-4,7	3,8	3,3-4,1
Tiempo de protrombina (segundos)	12	10-23	12	11-13
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	221	170-412	139	110-160
Anticuerpos	Promedio		Pacientes positivos (%)	
Anticuerpos antinucleares	1:640		58	
Anticuerpos antimúsculo liso	<1:10		10	
Anticuerpos antimitocondriales	1:1.280		100	
IgM sérica (mg/dL)	700		39% por encima del valor de referencia	
IgG sérica (mg/dL)	1.900		30% por encima del valor de referencia	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

fatiga, artralgias y amenorrea. La HAI es la causa de hasta el 5% de los trasplantes de hígado en el mundo [31-34].

El presente estudio con 54 pacientes con HAI es el segundo en número de pacientes informado en Colombia, después del de Díaz-Ramírez [35] con 214 pacientes, y con un número similar de casos a los estudios de García-Torres (España) [24], Mahmud (Estados Unidos) [36] y Rodríguez (Cuba) [25], pero inferior en número a estudios multicéntricos realizados en Europa, como los de Pape [26] y van den Brand [37], con más de 300 pacientes cada

uno. El porcentaje de mujeres hallado en nuestro estudio (85%) concuerda con los informes internacionales, en los cuales van desde el 75% al 100%. El promedio de edad en nuestros pacientes con HAI fue de 59 años, el cual fue mayor a lo encontrado en la literatura, con edades promedio cercanas a los 50 años [26,35,37]. Las pruebas bioquímicas encontradas en estos pacientes muestran que las aminotransferasas estaban elevadas en un promedio de 10 veces respecto del valor de referencia, lo que es similar a lo reportado por otros autores y a la literatura clásica de la enfermedad, que dice que la elevación de estas

Tabla 4. Laboratorios de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (n=4).

Prueba	Promedio	Rango
ALT (U/L)	406	10-1.503
AST (U/L)	263	20-980
GGT (U/L)	129	10-296
Fosfatasa alcalina (U/L)	220	63-470
Bilirrubina total (mg/dL)	2,1	0,3-5
Bilirrubina directa (mg/dL)	1,4	0,1-3,8
Albúmina (g/dL)	4,2	4-4,6
Tiempo de protrombina (segundos)	11,8	11-12
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	200	190-210
Anticuerpos	Promedio	Pacientes positivos (%)
Anticuerpos antinucleares	1:40	50
Anticuerpos antimúsculo liso	Negativo	-
Anticuerpos antimitocondriales	Negativo	-
IgM sérica (mg/dL)	123	-
IgG sérica (mg/dL)	2.100	50% por encima del valor de referencia

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

enzimas es de rango moderado y nunca comparables con otro tipo de patologías, como las enfermedades infecciosas agudas [24,26,35-37].

En el presente estudio todos los pacientes fueron HAI tipo I, debido a que nuestro hospital se dedica a la atención de pacientes mayores de 18 años de edad [35]. Los ANA en nuestra serie se encontraron positivos con títulos altos en el 89% de los pacientes, los ASMA en el 52%, y los AMA en el 44%, estos dos últimos con títulos promedios de 1:80, hallazgos similares al estudio de van de Brand de 406 pacientes [37], en los cuales los ANA y ASMA fueron positivos en el 74% y 63%, respectivamente; es desconocido si los títulos altos de ASMA son más específicos o tienen

una significancia en el cuadro clínico, pero se encuentran positivos en más del 50% de los pacientes [37,38]. En nuestro medio no se cuenta con la prueba para los anti-SLA/LP que son específicos para HAI, los cuales solo se encuentran positivos en un 10% a 20% de los pacientes [31]. El daño celular hepático es mediado por linfocitos T, pero existe un papel importante de la inmunidad humoral y se evidencian concentraciones altas de IgG; en el presente estudio los niveles de IgG se encontraron por encima del valor de referencia en más del 50% de los pacientes, similar a lo hallado en otros estudios [35,37].

Se realizó biopsia hepática percutánea en 35/54 pacientes con HAI, encontrándose hallazgos de cirrosis en el 48%, resulta-

Tabla 5. Laboratorios de los pacientes con síndrome de sobreposición (n=24).

Prueba	Sin cirrosis n=16 (67%)		Con cirrosis n=8 (33%)	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango
ALT (U/L)	94	21-384	66	31-203
AST (U/L)	116	27-820	151	26-823
GGT (U/L)	355	76-1.390	265	100-448
Fosfatasa alcalina (U/L)	751	138-3.471	193	118-347
Bilirrubina total (mg/dL)	1,8	0,4-12	3,2	0,7-15,4
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,5	0,1-6,4	2	0,3-9,4
Albúmina (g/dL)	4,3	1-4,7	3,7	2-4,3
Tiempo de protrombina (segundos)	12	14	12	11-14
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	218	113-343	186	69-236
Anticuerpos	Promedio		Pacientes positivos (%)	
Anticuerpos antinucleares	1:1.280		96	
Anticuerpos antimúsculo liso	1:40		50	
Anticuerpos antimitocondriales	1:160		21	
IgM sérica (mg/dL)	283		36% por encima del valor de referencia	
IgG sérica (mg/dL)	1.599		54% por encima del valor de referencia	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

do menor a lo encontrado por Rodríguez en Cuba con un 67% [25], pero mucho mayor a lo informado por García-Torres [24], Díaz-Ramírez [35], Pape [26], van de Brand [37] y Mahmud [36]; la diferencia de un mayor número de pacientes cirróticos puede estar relacionada con una duración más larga de la enfermedad o un diagnóstico más tardío. La HAI puede ocasionar falla hepática fulminante hasta en el 16% de los casos, con alguna frecuencia se infravalora esta patología en pacientes con falla hepática aguda clasificada como criptogénica, puesto que muchos de ellos no presentan claramente

los criterios diagnósticos bioquímicos o inmunológicos de HAI [39]. En nuestra serie no se encontraron casos de insuficiencia hepática aguda.

La asociación HAI y otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas se reporta entre el 30% y 50% de los casos, las más frecuentemente informadas son las enfermedades tiroideas autoinmunes, la artritis reumatoidea, la diabetes mellitus tipo 1 y el síndrome de Sjögren [40]. En el presente estudio, en el 21,8% de los pacientes se encontraron enfermedades autoinmunes asociadas, siendo el más frecuente el hipotiroidismo.

En nuestra serie encontramos 19 pacientes con CBP, 84% mujeres con edad promedio de 66 años, que concuerda con lo reportado por Valera [41], Sánchez [42], Zandanell [43] y Vespasiani-Gentilucci [44] en la distribución por sexo y promedio de edad (por encima de la quinta década de la vida); los hallazgos bioquímicos muestran un franco patrón colestásico con elevación de la fosfatasa alcalina 4,6 veces y la GGT 9,3 veces por encima del valor de referencia, y los AMA positivos en el 100% de los casos, cumpliendo los criterios de la AASLD, al igual que lo encontrado por Sánchez en Uruguay [42]. La mayoría de los estudios muestran autoanticuerpos positivos entre un 84% a 100% de los casos, sobresaliendo un estudio multicéntrico con 1.828 pacientes donde el 90% tenían AMA positivos [45]. Es muy pequeño el grupo de pacientes que tienen AMA negativo; sin embargo, tienen ANA y/o ASMA positivos. No se ha encontrado diferencia en la progresión de la enfermedad entre pacientes con AMA positivos y AMA negativos. Los pacientes con AMA positivos sin signos de CBP deben ser vigilados tanto clínica como bioquímicamente [13,30]. En nuestro estudio se destaca que la mayoría tenía títulos elevados de AMA (entre 1:320 a 1:2.560), como lo encontrado por Valera en Chile, donde se revisaron 115 historias clínicas y se reportó que los títulos altos no se asociaron con un peor pronóstico de la enfermedad [41]. Adicionalmente, Vespasiani-Gentilucci observó en su estudio que en los pacientes en tratamiento con ácido ursodesoxicólico, los títulos de AMA no se modificaron [44]. Por otro lado, Zandanell siguió durante seis años a pacientes con serología positiva para AMA, y observó que la mayoría de estos pacientes no desarrollaban CBP y que la seropositividad fue transitoria en algunos de ellos [43]. Los ANA también se pueden encontrar positivos en porcentajes importantes; Sánchez los encontró positivos en un 80% [42] y González-Huezo en

un 70% [46], mientras que en nuestra serie de casos fue del 58%. La IgM sérica estuvo por encima del valor de referencia en el 39% de los pacientes, dato menor a lo informado por Valera [41], González-Huezo [46] y Sánchez [42].

Con los autoanticuerpos positivos y los marcadores de colestasis es suficiente para hacer el diagnóstico de CBP, sin tener que someter al paciente a biopsia hepática [45]. El reporte de la biopsia de 2 de los 5 pacientes con cirrosis, mostró destrucción de los ductos biliares interlobulares y fibrosis, daño orquestado principalmente por la infiltración de linfocitos y eosinófilos, como lo descrito por Tsuneyama [47]. La cifra de pacientes cirróticos (26%) es alta comparada con la de Valera [41], Murillo [48], Zandanell [43] y Vespasiani-Gentilucci [44], con porcentajes de 15%, 17%, 7% y 14%, respectivamente, a excepción del reporte de Uruguay que fue del 30% [42]. Los pacientes encontrados con CBP en el presente estudio tenían edades entre 64 a 80 años, factor que aumenta el riesgo debido a la inmunosenescencia, donde hay una mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, y una reducida respuesta a la vacunación [49]. En nuestro estudio, el 16% de los pacientes tenían otra enfermedad autoinmune, sin embargo, González-Huezo en un estudio con 114 pacientes con CBP encontró un porcentaje mayor (62,8%) [46], Valera con 115 pacientes reportó 59% [41] y Sánchez con 81 pacientes encontró un 50% [42], pero nuestro resultado concuerda con el estudio de Zandanell [43] en Austria con 184 casos, que reportó un 10% de asociación.

La alta frecuencia de más de una enfermedad autoinmune en un mismo individuo podría ser porque comparten los mismos mecanismos que inducen autoinmunidad, como los poli-



morfismos del HLA y el factor medioambiental, que pueden modificar diferentes proteínas ubicuas del organismo y activar de manera no regulada el sistema inmune [10].

Rupp (Alemania) en su estudio con 215 pacientes con CEP encontró que el 60% tenían colitis ulcerativa idiopática; en los 4 pacientes con CEP de nuestro estudio, uno tenía asociada esta patología [29]. Los 4 pacientes, 2 hombres y 2 mujeres, presentaron marcadores bioquímicos de colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina y la GGT, como lo encontrado en este estudio de Rupp [29], donde además se encontró que en el 50% de los casos las aminotransferasas estaban por encima del valor normal, como lo reportado en los estudios de Orellana [15] y Liang [28].

Los autoanticuerpos (ANA, AMA y ASMA) no son específicos y pueden estar positivos en los pacientes con CEP, sin embargo, los anticuerpos pANCA se pueden encontrar en el 93% de los casos; no obstante, el diagnóstico se basa en la colangiografía por resonancia magnética. Los anticuerpos pANCA también se encuentran positivos en colitis ulcerativa sin estar asociada a CEP [31]. Orellana encontró los ANA positivos en el 15% [15], mientras que en este estudio 2 de los 4 pacientes tenían ANA positivos, pero los ASMA y AMA tuvieron resultados negativos, como lo reportado por Fickert [27], Kumagai [50], Liang [28] y Rupp [29]. La colangiografía por resonancia magnética mostró que los 4 pacientes tenían múltiples estenosis y dilataciones de la vía biliar intra y extrahepática, compatibles con la enfermedad.

En los 24 pacientes con síndrome de sobreposición predominaron las mujeres (75%), como lo descrito por Rodríguez (Cuba) [25], Park (Corea) [51], Zhao (China) [52], Nguyen (Canadá) [53] y Wu (China) [54], con porcentajes entre el 75% y 100% de los casos. El prome-

dio de edad de nuestras pacientes fue de 62 años, mayor que en otros estudios, probablemente por un diagnóstico tardío [51,53,54]. En el presente trabajo, el promedio de ALT fue 2 veces por encima del valor de referencia, el de AST 3 veces, el de fosfatasa alcalina 7 veces y el de GGT casi 9 veces. En la mayoría de nuestros casos, se hallaron los marcadores de capacidad de biosíntesis como la albúmina y el tiempo de protrombina normales, a excepción de dos pacientes con valores de albúmina de 2 y 2,1 g/dL, como lo encontrado por Park en uno de nueve pacientes, que además tenía prolongado el tiempo de protrombina [51]. Sumado a estos hallazgos, encontramos positivos los ANA (96%), ASMA (50%) y los AMA (21%), como en los trabajos de Corea, China y Canadá [51-53].

La HAI y la CBP son enfermedades diferentes, sin embargo, la presencia en un mismo paciente de criterios diagnósticos de las dos enfermedades (sobreposición), como la elevación de la ALT y AST y el patrón bioquímico de colestasis, aunado con la positividad de los marcadores inmunológicos, sugiere un síndrome de sobreposición como en nuestra serie de casos. La presencia de AMA en pacientes con HAI no significa que se encuentre ante un síndrome de sobreposición, se considera que un 10% de los pacientes con HAI tienen AMA de manera persistente, y mientras no exista un daño en la vía biliar no se diagnostica CBP. Para el diagnóstico del síndrome de sobreposición HAI/CBP se recomienda utilizar los criterios de París que tienen una alta sensibilidad (92%) y especificidad (97%), y para ello se deben cumplir con 2 de 3 criterios por enfermedad [23]. Park en su estudio concluye que el síndrome de sobreposición tiene un peor pronóstico y que estos pacientes desarrollan cirrosis con mayor frecuencia que los pacientes que solo padecen de HAI [51], situación igual a la observada en nuestra serie de casos.

Se ha reportado que en las diferentes enfermedades autoinmunes del hígado hay un aumento particular de las inmunoglobulinas, para HAI es importante medir la IgG, y para CBP la IgM. En el presente estudio se encontró que en el 74% de los casos la IgM estaba por encima del valor de referencia, mientras que la IgG en el 58%, igual a lo reportado por Zhao en su estudio de 146 pacientes [52].

En el estudio de Cuba encontraron un alto porcentaje de pacientes con cirrosis (62%) [25], seguido por este trabajo con 39%, luego el de Corea con 11% [51] y el de China con el 10% [54]. El alto número de pacientes con cirrosis en nuestro estudio podría ser el resultado del diagnóstico tardío de esas patologías poco frecuentes en la práctica clínica no especializada.

Es de suma importancia el conocimiento y la adecuada interpretación de los biomarcadores bioquímicos e inmunológicos en las enfermedades hepáticas autoinmunes para su acertado diagnóstico, estas hepatopatías constituyen un reto para el médico debido a que se pueden presentar de diferentes formas clínicas, bioquímicas, serológicas e imagenológicas; sumado a esto, la presentación subclínica con ligera elevación de las pruebas de laboratorio, hace que en muchos pacientes el diagnóstico sea tardío y se presente cirrosis, que en nuestra serie fue del 39%, posiblemente porque el Hospital Universitario de La Samaritana es un hospital de referencia para Cundinamarca o porque una parte importante de los pacientes inicia la enfermedad de manera asintomática o porque una buena cantidad de ellos tienen otra enfermedad autoinmune que podría ocultar la enfermedad autoinmune del hígado.

La determinación de los títulos de autoanticuerpos es de especial ayuda para la clasificación de las enfermedades autoinmunes

hepáticas, aunque no son específicos; sin embargo, la suma de ellos, especialmente la combinación de ANA y ASMA positivos, se convierte en un biomarcador con una especificidad del 99% para HAI. En nuestro medio no se cuenta con todo el perfil serológico, lo que a veces dificulta un diagnóstico acertado, como ocurre con los anticuerpos anti SLA/LP y anti receptor de la asialoglicoproteína (anti-ASGPR) que son específicos para la HAI tipo 1, y los anti LKM-1, LKM-3 y anti-LC1 para la HAI tipo 2, de gran importancia para su correcta clasificación.

Con este trabajo se quiso aportar las características de estas enfermedades en nuestro medio, las cuales se ajustaron a lo descrito internacionalmente, como es el predominio en mujeres y la comorbilidad autoinmune. Adicionalmente, se quiere insistir en que cualquier alteración por mínima que sea en los marcadores bioquímicos hepáticos, puede ser el inicio de estas enfermedades, y se deben diagnosticar de manera precoz, evitando que lleguen a cirrosis y sus complicaciones, con la necesidad de un trasplante hepático como única alternativa terapéutica. Además, en este estudio se informa una serie de casos nada despreciable, con unas patologías consideradas poco frecuentes, pero que en la realidad no lo son tanto, y por consiguiente el médico de atención primaria debe estar atento; en un solo hospital de referencia durante un año se pudieron recolectar 101 historias clínicas. Sin embargo, los resultados de este trabajo no se pueden extrapolar a la población en general, y sus limitaciones son las inherentes a las de un estudio descriptivo retrospectivo.

Agradecimientos

A la señorita Liliana Pérez Bernal, por su valiosa ayuda en la búsqueda de las historias clínicas.



Referencias

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213. <https://doi.org/10.1002/hep.23584>.
2. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308. <https://doi.org/10.1002/hep.22906>.
3. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>.
4. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut* 2004;53:599-608. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.031732>.
5. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517-533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x>.
6. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 2016;13:267-276. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3>.
7. Orts-Costa JA, Zúñiga-Cabrera A, Alarcón-Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna* 2004;21:34-48.
8. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>.
9. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210-223. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.020>.
10. Floreani A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:287-300. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8493-8>.
11. Czaja AJ. Examining pathogenic concepts of autoimmune hepatitis for cues to future investigations and interventions. *World J Gastroenterol* 2019;25:6579-6606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i45.6579>.
12. Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:245-252. <https://doi.org/10.1097/mog.000000000000058>.
13. Sener AG. Autoantibodies in autoimmune liver diseases. *Apmis* 2015;123:915-919. <https://doi.org/10.1111/apm.12442>.
14. Horsley-Silva JL, Carey EJ, Lindor KD. Advances in primary sclerosing cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:68-77. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30010-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30010-3).
15. Orellana N I, Valera M JM, Nei L C, Poniachik T J, Berger F Z, Latorre M R, et al. Colangitis esclerosante primaria: revisión de 12 años en dos centros de referencia. *Rev Med Chile* 2005;133:776-780. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005000700004>.
16. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *Br Med Bull* 2015;114:53-64. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv019>.
17. Poblet G, López-Manzanares J. Hepatitis Autoinmune. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Madrid: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; 2010. p. 211-220.
18. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301. <https://doi.org/10.1002/hep.510280203>.
19. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-1378. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.
20. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:150-159. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.04.001>.
21. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalakos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*

- 2008;48:169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>.
22. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69:394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
 23. 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;8:530-534. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.004>.
 24. García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A, et al. Estudio clínico de la hepatitis autoinmune del adulto en Valencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:400-404.
 25. Rodríguez RH, Samada SM, Hernández PJC ea. Caracterización de pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes. *Invest Medicoquir* 2014;6:214-228.
 26. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, et al. Rapid response to treatment of autoimmune hepatitis associated with remission at 6 and 12 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1609-1617.e1604. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.013>.
 27. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:549-558. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.009>.
 28. Liang H, Manne S, Shick J, Lissos T, Dolin P. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7116. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007116>.
 29. Rupp C, Rössler A, Zhou T, Rauber C, Friedrich K, Wannhoff A, et al. Impact of age at diagnosis on disease progression in patients with primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol J* 2018;6:255-262. <https://doi.org/10.1177/2050640617717156>.
 30. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol* 2018;9:609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609>.
 31. Brahim I, Brahim I, Hazime R, Admou B. [Autoimmune hepatitis: Immunological diagnosis]. *Presse Med* 2017;46:1008-1019. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.08.012>.
 32. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med* 2015;9:187-219. <https://doi.org/10.1007/s11684-015-0386-y>.
 33. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2016;75:6-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.005>.
 34. Thiele DL. Autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9:635-646. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2005.07.004>.
 35. Díaz-Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez O, et al. Características diferenciales de la hepatitis autoinmune en adultos mayores colombianos: estudio de cohorte. *Rev Colomb Gastroenterol* 2019;2:135-143. <https://doi.org/10.22516/25007440.291>.
 36. Mahmud N, Doshi SD, Forde KA, Khungar V. Transient elastography reliably estimates liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Clin Exp Hepatol* 2019;5:244-249. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.87639>.
 37. van den Brand FF, van der Veen KS, Lissenberg-Witte BI, de Boer YS, van Hoek B, Drenth JPH, et al. Adverse events related to low dose corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1120-1126. <https://doi.org/10.1111/apt.15528>.
 38. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002;37:302-308. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00182-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00182-4).
 39. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:897-914. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2445-4>.
 40. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cançado EL, Miura I, Pugliese R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gas*



- troenterol 2008;42:300-305. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc>.
41. Valera MJM, Smok S G, Ponichchik T J, Oksenberg R D, Silva P G, Ferrario B M, et al. Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia. *Rev Med Chile* 2006;134:469-474. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872006000400010>.
 42. Sánchez A, Hernández N, Chiodi D, Berrueta J, Robaina G, Pollio C, et al. Cirrosis biliar primaria: Aspectos clínico-epidemiológicos en una población uruguaya. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:288-293.
 43. Zandanell S, Strasser M, Feldman A, Tevini J, Strebinger G, Niederseer D, et al. Low rate of new-onset primary biliary cholangitis in a cohort of anti-mitochondrial antibody-positive subjects over six years of follow-up. *J Intern Med* 2020;287:395-404. <https://doi.org/10.1111/joim.13005>.
 44. Vespasiani-Gentilucci U, Rosina F, Pace-Palitti V, Sacco R, Pellicelli A, Chessa L, et al. Rate of non-response to ursodeoxycholic acid in a large real-world cohort of primary biliary cholangitis patients in Italy. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1274-1282. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1669702>.
 45. Murillo-Perez C. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Países bajos: Erasmus University Rotterdam; 2021. Jan 8. Acceso 12 de abril de 2021. Disponible en <http://hdl.handle.net/1765/134765>.
 46. González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, Meléndez-Mercado C. Asociaciones autoinmunes en una cohorte mexicana con colangitis biliar primaria. *Rev Gastroenterol Mex* 2019;84:130-135. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.03.008>.
 47. Tsuneyama K, Baba H, Morimoto Y, Tsunematsu T, Ogawa H. Primary biliary cholangitis: Its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J Med Invest* 2017;64:7-13. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.7>.
 48. Murillo-Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1127-1136. <https://doi.org/10.1111/apt.15533>.
 49. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Invest Clin* 2016;68:84-91.
 50. Kumagai J, Taida T, Ogasawara S, Nakagawa T, Iino Y, Shingyoji A, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in Japanese patients. *PLoS One* 2018;13:e0209352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209352>.
 51. Park Y, Cho Y, Cho EJ, Kim YJ. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:150-157. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.2.150>.
 52. Zhao P, Han Y. Low incidence of positive smooth muscle antibody and high incidence of isolated IgM elevation in Chinese patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:1. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-12-1>.
 53. Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, Lytyak E, Urbanski SJ, Mason AL, et al. Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome (PBC-AIH OS). *PLoS One* 2018;13:e0193960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193960>.
 54. Wu H-M, Sheng L, Wang Q, Bao H, Miao Q, Xiao X, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. *World J Gastroenterol* 2018;24:737-743. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i6.737>.