



**MÁLAGA**  
2019  
23-24 de MAYO  
AULA MAGNA  
Facultad de  
Medicina.

**XVIII**  
JORNADAS DE AVANCES EN  
**HEPATOLOGIA**  
PROGRAMA  
DE DOCTORADO  
Biomedicina,  
Investigación Traslacional  
y Nuevas Tecnologías en Salud.

# Hepatitis Autoinmune en Situaciones Especiales: Embarazo, Cirrosis Descompensada

Maria Carlota Londoño

Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona

[mlondono@clinic.cat](mailto:mlondono@clinic.cat)

 @macarlotal

# Agenda

- Introducción
- Cirrosis descompensada
  - Historia natural
  - Tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada
- Embarazo
  - Impacto del embarazo en la evolución de la hepatitis autoinmune
  - Impacto de la enfermedad en el embarazo y el feto
  - Tratamiento de la hepatitis autoinmune en el embarazo

# Hepatitis Autoinmune (HAI)

- La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado que se caracteriza por:
  - ↑ transaminasas
  - ↑ gammaglobulinas (IgG)
  - Autoanticuerpos
  - Infiltrado linfo-plasmocitario en el espacio porta y hepatitis de interfase en la biopsia hepática

# Hepatitis Autoinmune (HAI)

CORTICOIDES  
(prednisona)

vs

CORTICOIDES  
Y  
AZATIOPRINA

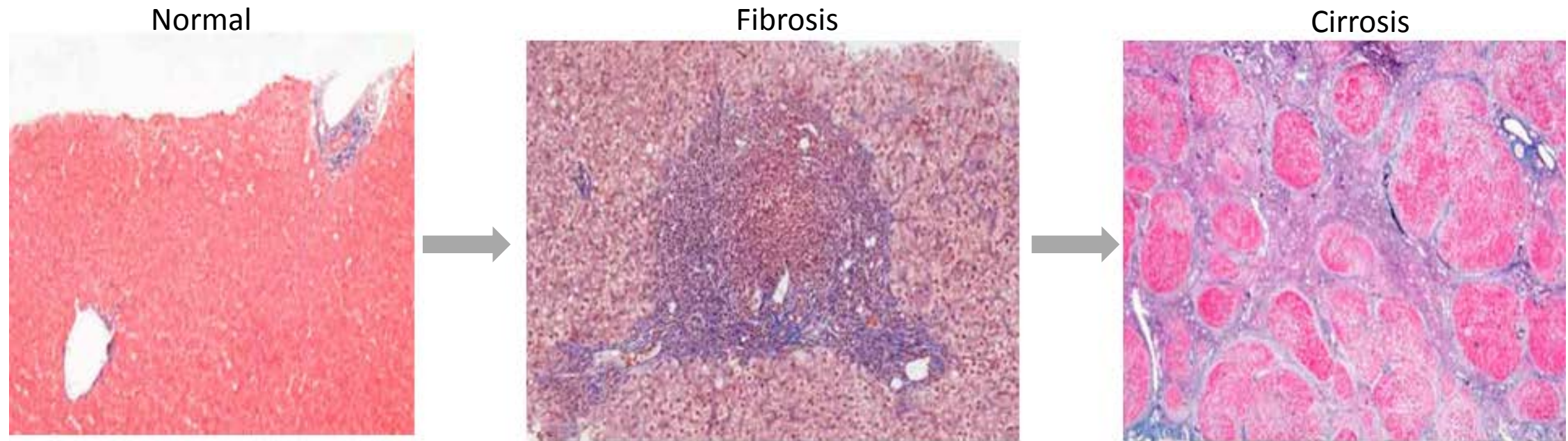
Eficacia similar

Respuesta en más del 80% de pacientes

Mortalidad del 6-7% similar en ambos

Depende del paciente (EAs a corticoides)

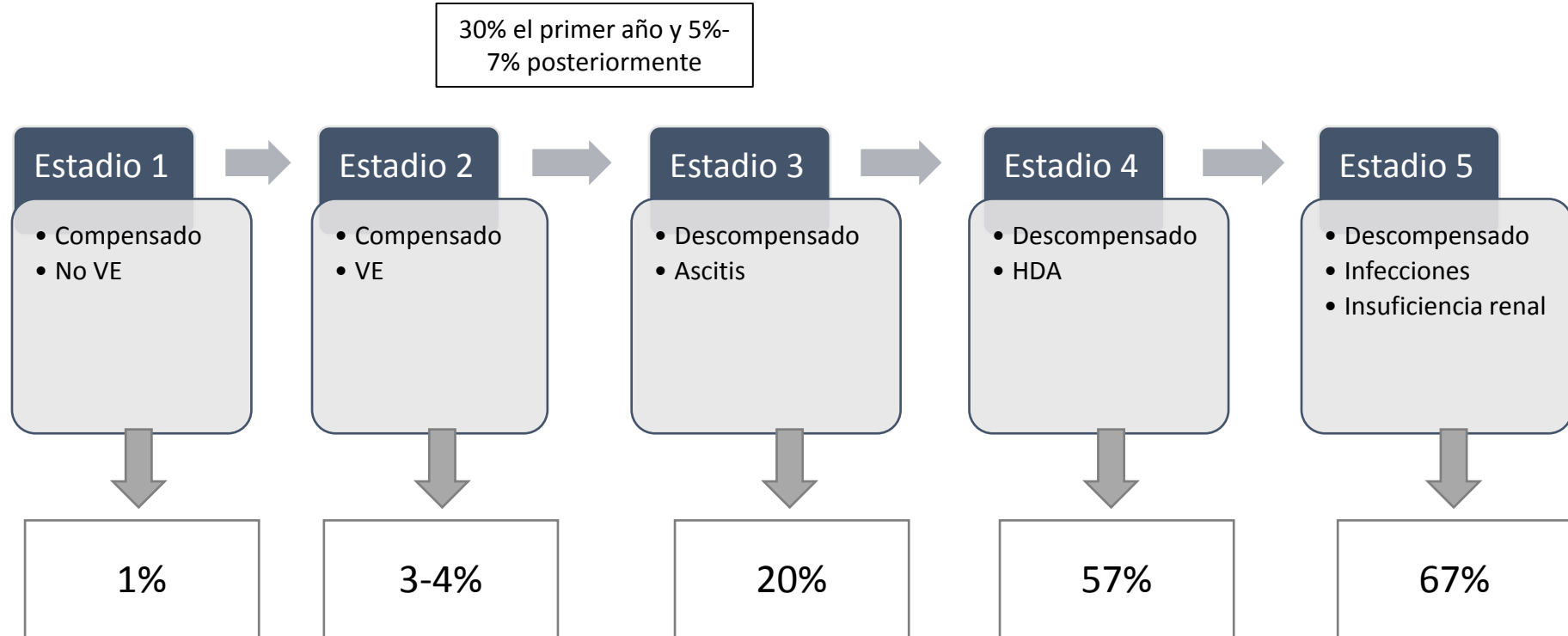
# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune



- ~ 30% de los pacientes con hepatitis autoinmune se diagnostican en fase cirrosis
- 7% cirrosis descompensada (ascitis o VE)
- 14% desarrollaran cirrosis durante el seguimiento (5 años)

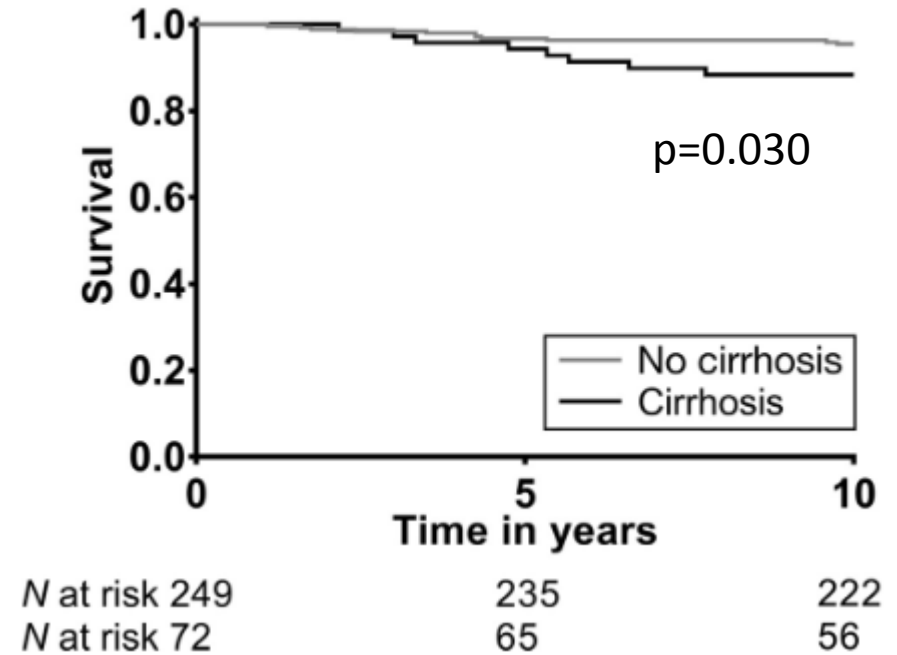
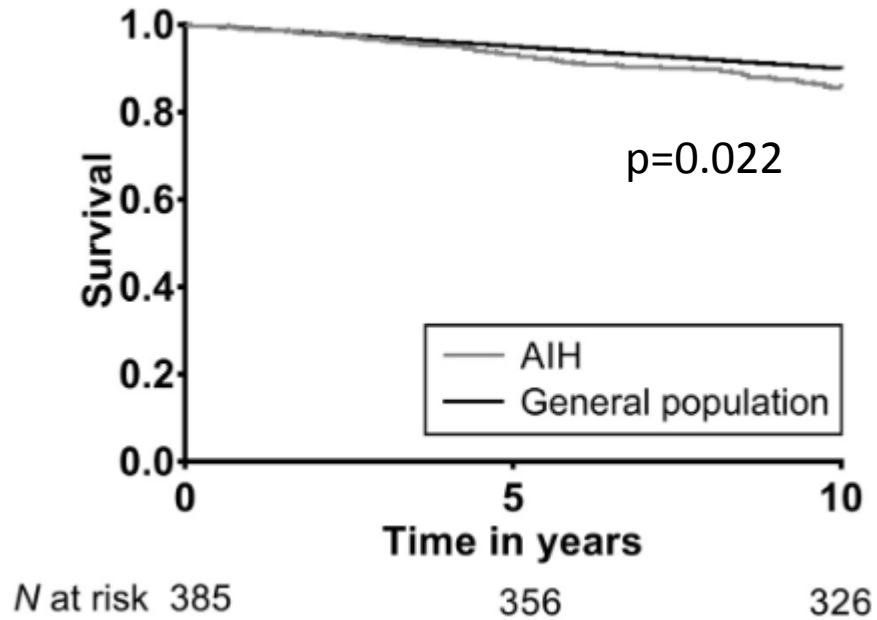
# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

Mortalidad a 1 año en pacientes con cirrosis descompensada



# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

## Mortalidad y Cirrosis por HAI



# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

Factores asociados con el pronóstico de la HAI

<b>Característica</b>	<b>Desarrollo de cirrosis</b>	<b>Muerte por enfermedad hepática o trasplante</b>
Al diagnóstico	Albumina baja Coagulopatía Necrosis confluyente en la biopsia	Sexo femenino HAI tipo 2 Cirrosis Necrosis confluyente en la biopsia
En tratamiento	Elevación persistente de transaminasas No remisión en 2 años Inflamación persistente en la biopsia	Elevación persistente de transaminasas Inflamación persistente en la biopsia Largo tiempo para remisión
Seguimiento	Múltiples recaídas	Múltiples recaídas Desarrollo de cirrosis



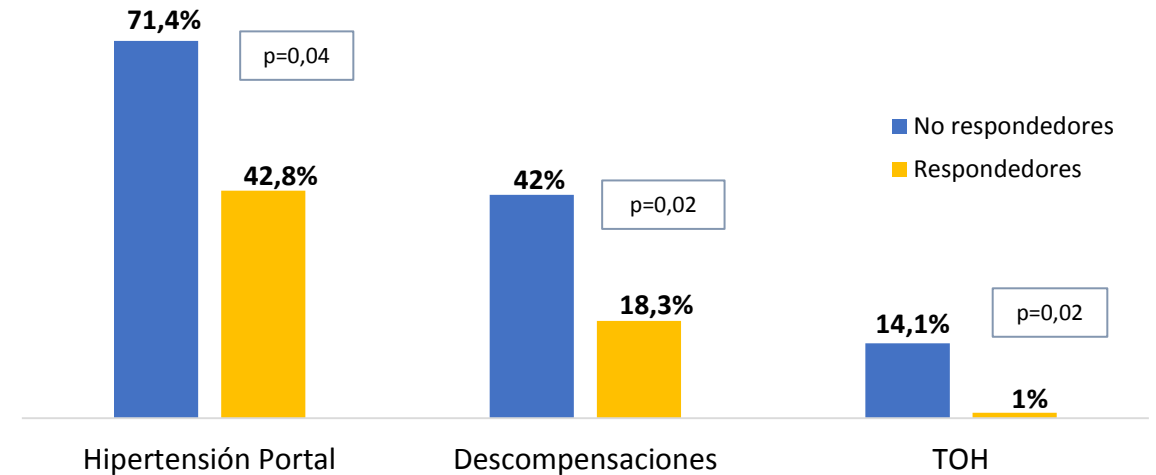
# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

## Factores asociados con el pronóstico de la HAI

	CH-HAI (n=112)	No respondedores al tratamiento (n=14)	Respondedores al tratamiento (n=98)	p
Edad (años)	56 (42-64)	46 (21-55)	57 (39-67)	0,035
Biopsia al diagnóstico (n,%)	73 (65,2)	9 (64,2)	62(63,3)	0,98
Fibrosis avanzada al diagnóstico (F3-F4) (n,%)	53 (72,6)	9 (100)	44 (67)	0,05
Elastografía (kPa)	12,2 (7,4-17,3)	12,5 (11,1-13,6)	11,5 (6,8-16,9)	0,37
Tiempo hasta elastografía (años)	3 (1-13)	2,5 (0,4-19,1)	3 (1-13)	0,91
Remisión en la primera elastografía*(n,%)	69 (61,6)	5 (100)	64 (65,3)	0,00
Necesidad de segunda línea** (n,%)	7 (7,45)	5 (35,7)	2 (2)	0,01

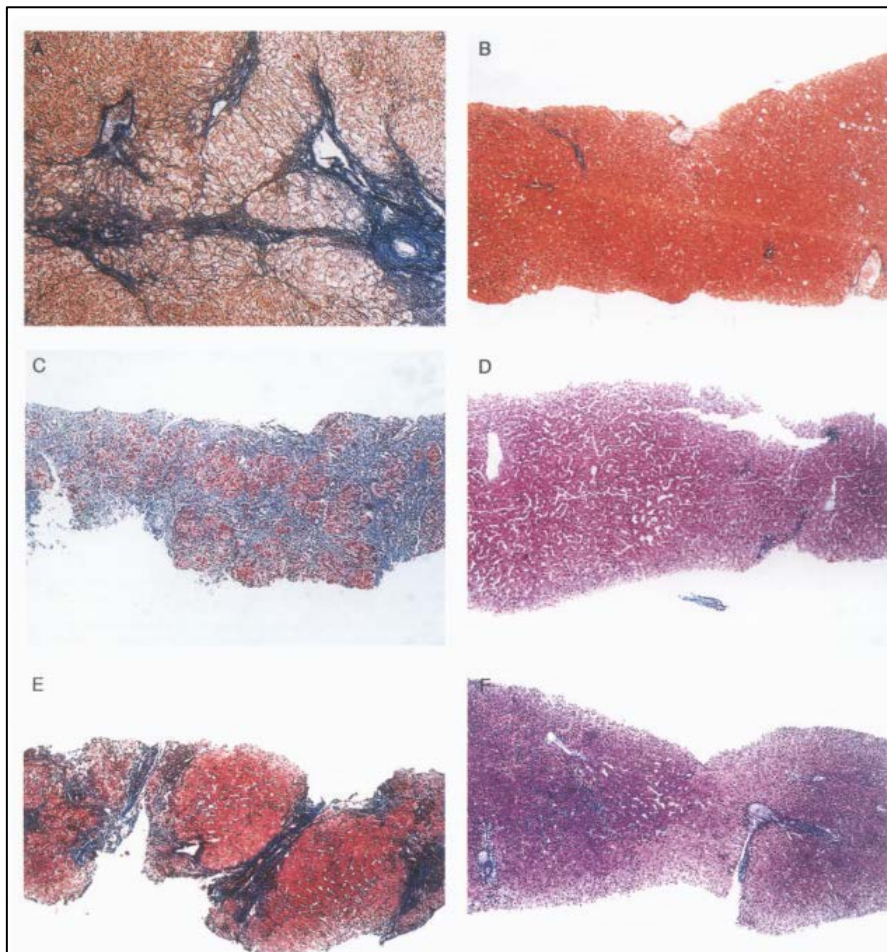
### PRONÓSTICO CH-HAI SEGÚN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Mediana seguimiento 6,7 años (2,8-15,7)



# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

## Reversibilidad de la cirrosis



Patient	Biopsy	Age	ALT Level	Bilirubin Level	Duration of Follow-up	Duration of Treatment	Child-Pugh Grade	Interval between Biopsies	Length of Biopsy Specimens	Triads	Knodell Score†	Fibrosis Score‡	
			<i>y</i>	<i>U/L</i>				<i>μmol/L</i>	<i>mo</i>	<i>mm</i>	<i>n</i>		
1	Initial	40	260	3.4			A	–	Wedge	21	3	3§	11
	Final	–	27	10.2	28	6	A	14	7	4	1	1	3
2	Initial	17	1325	139.0			B	–	–	6	4	4	10
	Final	–	23	17.0	11	8	A	41	13	9	4	4	13
3	Initial	34	498	18.7			A	53	27	9	4	4	13
	Final	–	17	6.8	8	8	A	90	18	9	4	4	13
4	Initial	17	880	15.3			A	–	15	6	4	3	13
	Final	–	10	1.7	25	2	A	15	7	4	3	4	9
5	Initial	37	675	69.7			B	–	22	9	1	1	5
	Final	–	20	10.2	4	4	A	79	15	6	4	3	13
6	Initial	40	443	NA			NA	–	32	10	0	0	1
	Final	–	21	NA	4	4	NA	15	10	6	3	3	9
7	Initial	8	560	158.0			B	–	23	8	3	3§	11
	Final	–	90	5.1	20	6	A	25	19	5	1	0	2
8	Initial	61	2175	221.0			B	–	10	6	3	3	9
	Final	–	32	54.4	4	4	B	30	18	7	0	0	0
Median	Initial	36	618	69.7			B	–	40	7	3	1	3
	Final	–	22	10.2	9.5	5	A	63	7	3	1	1	2
								–	6	2	3	0	5
								–	25	9	3	3	16
								–	12	7	1	1	2
								–	15	7	3.3¶	14¶	3
								–	47	7	0.8¶	1.3¶	

# Cirrosis Descompensada y Hepatitis Autoinmune

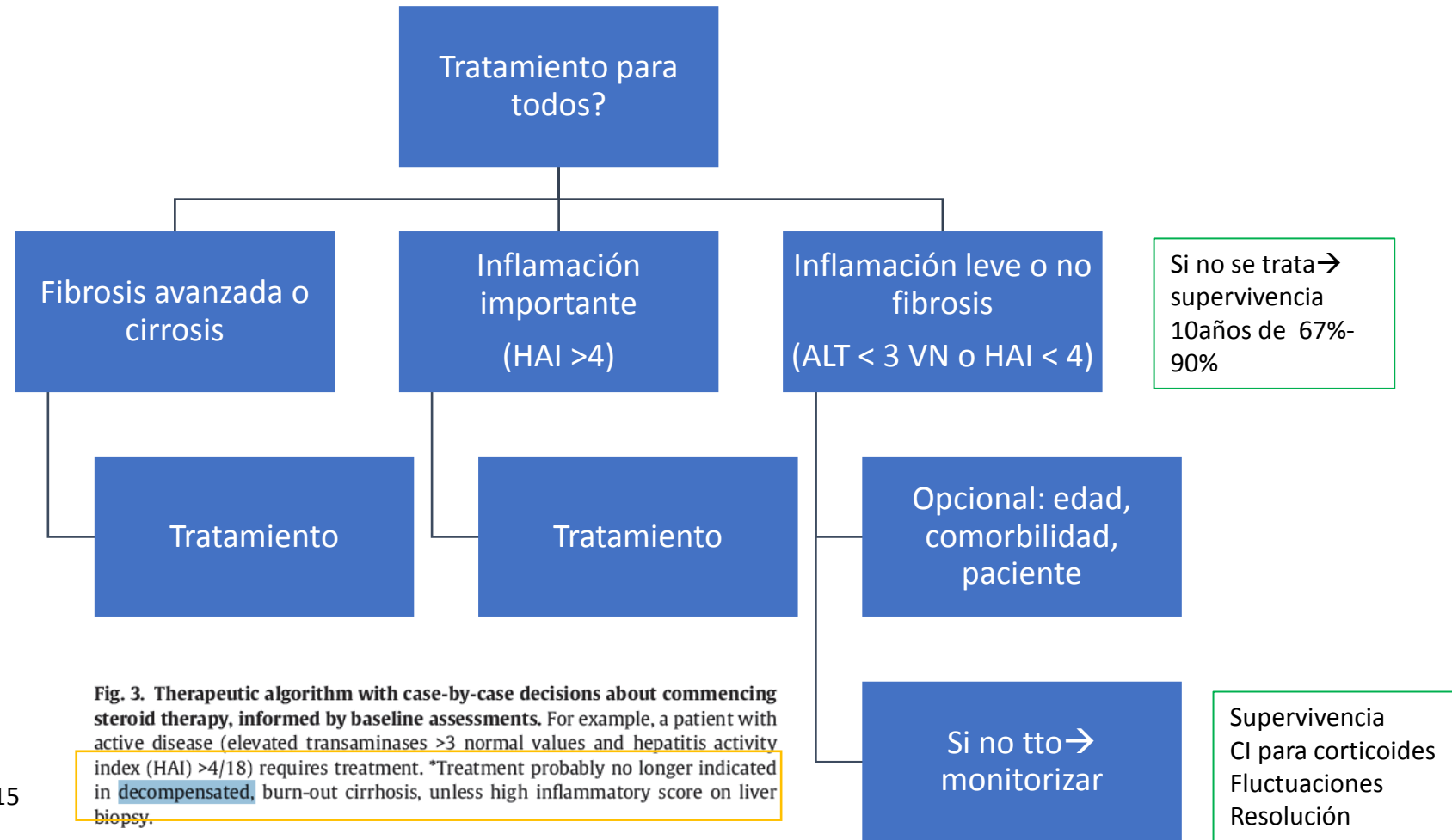


Fig. 3. Therapeutic algorithm with case-by-case decisions about commencing steroid therapy, informed by baseline assessments. For example, a patient with active disease (elevated transaminases >3 normal values and hepatitis activity index (HAI) >4/18) requires treatment. \*Treatment probably no longer indicated in decompensated, burn-out cirrhosis, unless high inflammatory score on liver biopsy.

Modificado de EASL guidelines. J Hepatol 2015  
Czaja et al. Liver Int 2009  
Feld et al. Hepatology 2005  
Kogan et al. J Gastroenterol Hepatol 2002

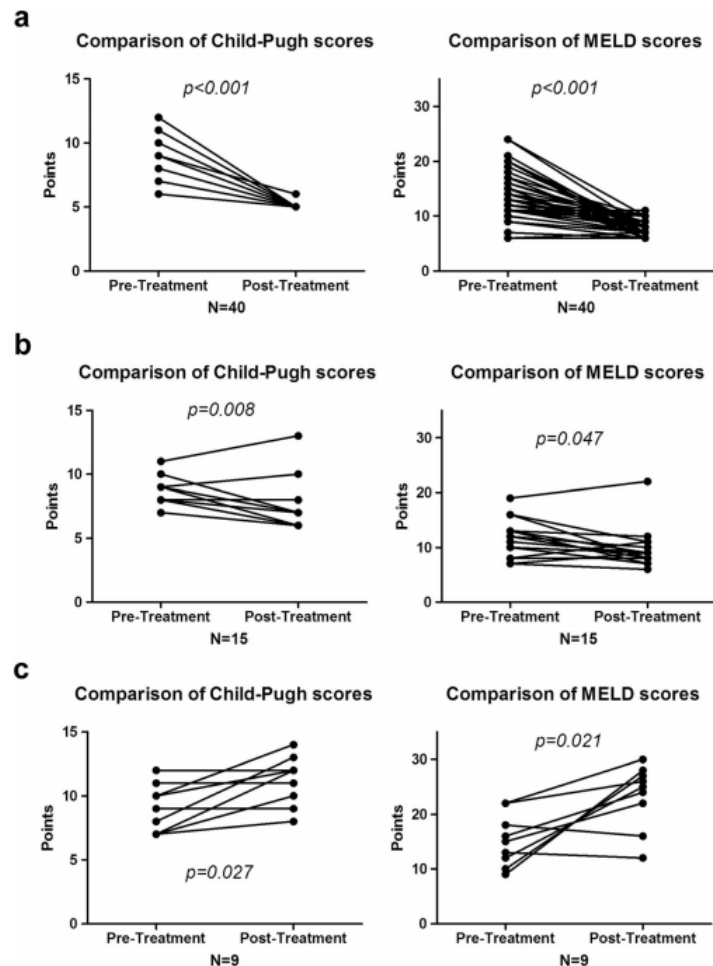
# Cirrosis Descompensada y Hepatitis Autoinmune

## Tratamiento

Variable	Total (n=82)	Tratados (n=64)	No tratados (n=18)	p
82 pacientes con cirrosis descompensada seguidos en un solo centro				
Albumina	31 (20-41)	31 (20-42)	26 (20-36)	0,001
Bilirrubina	2,44 (0,35-25,7)	2,44 (0,58-25,74)	2,35 (0,35-13,6)	0,460
Tratamiento según el médico				
INR	1,26 (0,85-1,9)	1,26 (0,85-1,9)	1,26 (0,89-1,65)	0,788
Plaquetas	78 (4-410)	79 (14-410)	68 (4-144)	0,287
Ascitis				
50 mg	5			
40 mg	3			
30 mg	16	2/26/23/13	1/8/3/6	0,919
20 mg	25			
15 mg	12			
10 mg	3			
Hemorragia	12 (15%)	7 (11%)	5 (28%)	0,124
EH	3 (4%)	2 (3%)	1 (6%)	0,530
Child-Pugh Score				
9 (6-12)		9 (6-12)	9 (6-11)	0,224
A/B/C	4/50/28	3/41/20	1/9/8	0,367
MELD score	13 (6-24)	13 (6-24)	13 (8-22)	0,698

# Cirrosis Descompensada y Hepatitis Autoinmune

## Tratamiento



Mejoría (n=40)

Estabilidad (n=15)

Deterioro (n=9)

7 pacientes fallecieron y 2 necesitaron trasplante hepático (TH)  
Causa de muerte o TH → infecciones (n=7)  
EH (n=5)  
ascitis refractaria (n=4)  
SHR (n=1)

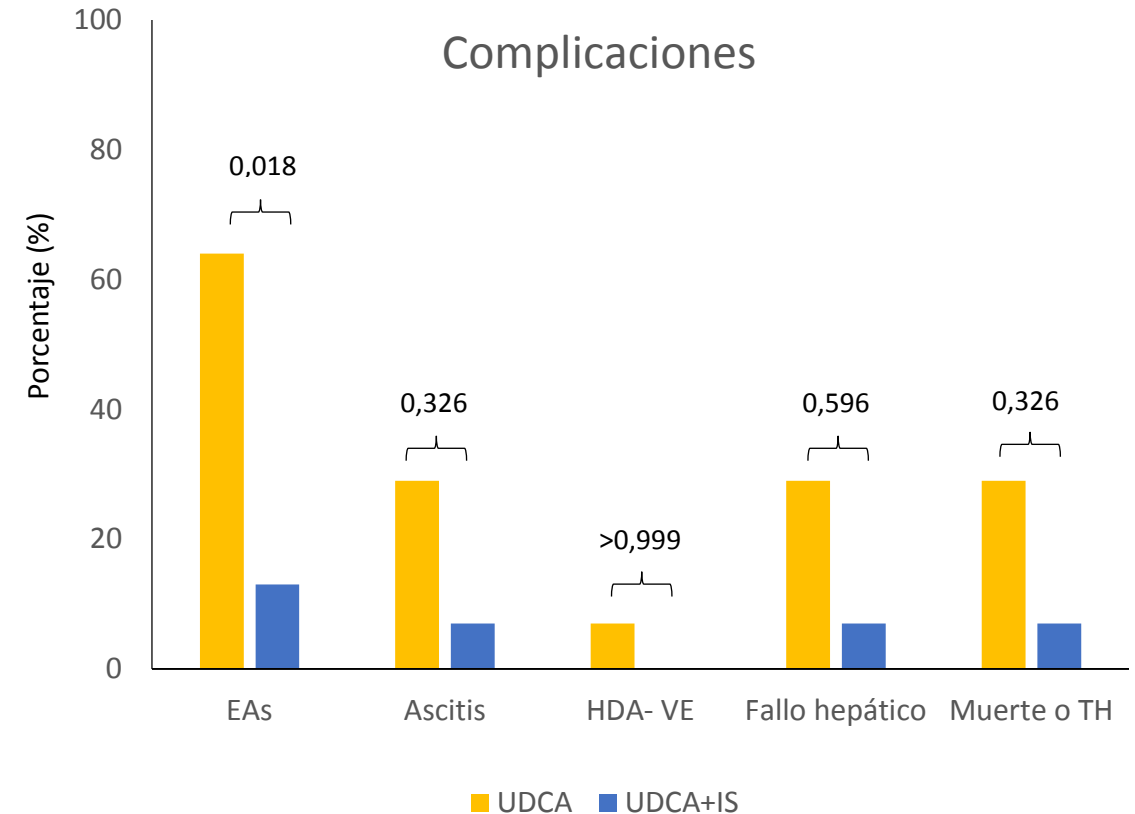
De los pacientes no tratados ninguno mejoró, 50% siguieron descompensado y 50% fallecieron o necesitaron un TH

Los pacientes que mejoraron presentaron una mejoría del MELD y la bilirrubina a los 7 días de tratamiento

# Cirrosis Descompensada y Hepatitis Autoinmune

## Tratamiento

Variables	UDCA-only group (N=14)	UDCA+IS group (N=14)	P value
Age at entry (years)	60.0 (51.3, 61.3)	48.0 (42.5, 53.5)	0.024
Gender (F/M)	13/1	12/2	>0.999
TBIL, $\mu\text{mol/L}$	29.0 (23.2, 41.1)	38.9 (35.2, 127.1)	0.035
ALT, IU/L	66.5 (44.8, 127.0)	112.0 (45.7, 174.5)	0.401
AST, IU/L	103.5 (78.5, 129.8)	170.0 (91.0, 212.5)	0.401
ALP, IU/L	349.5 (257.8, 519.0)	294.0 (196.5, 430.5)	0.285
GGT, IU/L	268.5 (157.0, 656.3)	229.5 (51.8, 293.5)	0.285
ALB, g/L	37.6 (31.8, 39.9)	32.3 (29.9, 35.5)	0.031
GLB, g/L	43.4 (37.4, 47.1)	45.4 (35.3, 50.2)	0.511
INR	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)	0.734
Cr, $\mu\text{mol/L}$	57.3 (51.8, 66.3)	53.5 (43.3, 61.3)	0.137
ANA positive, N (%)	13/14	12/14	>0.999
AMA positive, N (%)	9/14	9/14	>0.999
LKM positive, N (%)	0	0	-
LC-1 positive, N (%)	0	0	-
SLA positive, N (%)	0	0	-
Concurrent autoimmune diseases, N (%)	4/14	6/14	0.695
IgG (g/L)	22.8 (20.2, 25.7)	28.6 (19.7, 32.4)	0.125
IgM (g/L)	2.2 (1.3, 5.7)	2.7 (2.4, 3.0)	0.306
APRI score	3.9 (2.2, 5.3)	6.4 (3.9, 7.2)	0.051
FIB-4 index	6.6 (4.9, 8.7)	11.7 (6.7, 18.9)	0.075
Complications			
Ascites	12/14	10/14	0.648
Variceal bleeding	2/14	4/14	0.648
Prognostic scores			
Child-Pugh score	6.5 (6.0, 7.0)	8.0 (6.0, 8.0)	0.265



# Cirrosis y Hepatitis Autoinmune

Las guías dicen.....

- No dicen nada!
- Parecen recomendar no tratamiento!
- Que hacemos?
  - Tratamiento en centros con disponibilidad de trasplante
  - Valorar para trasplante pacientes con indicación (Child B o MELD > 12)
  - Individualizar
  - Dosis bajas de corticoides  $\pm$  AZA
  - Control estrecho por riesgo de infecciones, deterioro de la función hepática y muerte

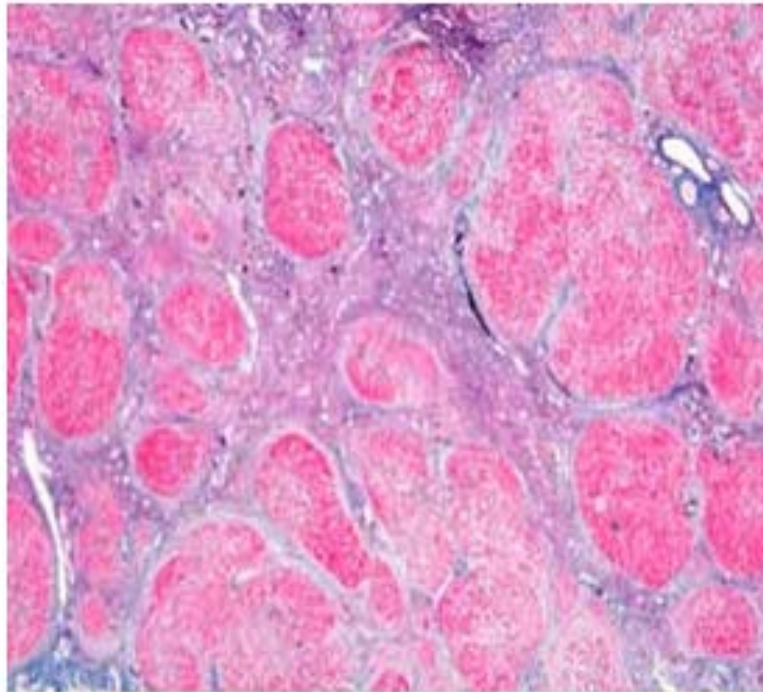
# Agenda

- Introducción
- Cirrosis descompensada
  - Historia natural
  - Tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada
- Embarazo
  - Impacto del embarazo en la evolución de la hepatitis autoinmune
  - Impacto de la enfermedad en el embarazo y el feto
  - Tratamiento de la hepatitis autoinmune en el embarazo

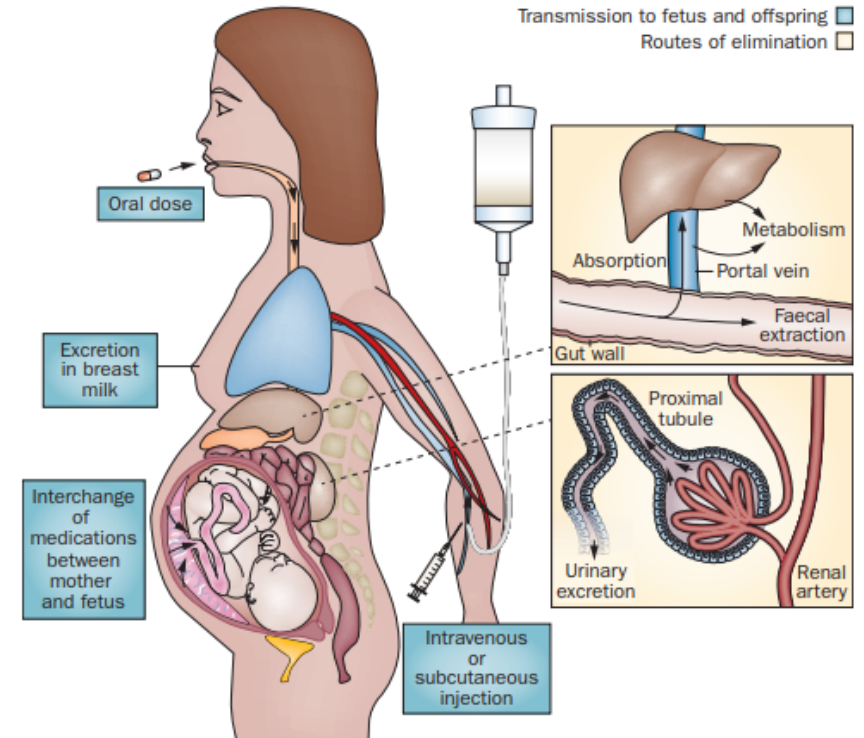


# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

Evolución de la enfermedad (brotes y progresión de la fibrosis)



Impacto del tratamiento sobre el embarazo y el feto



# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

Variables	Overall (n = 36)	Flare after delivery (n = 10)	No flare after delivery (n = 26)	P value
<b>At diagnosis</b>				
Age (y)	26 (20–32)	25 (18–33)	26 (20–33)	.60
Autoimmune comorbidity (%) <sup>a</sup>	12 (33.3)	2 (20)	10 (38.5)	.87
AST at diagnosis (IU/L)	167 (102–766)	407 (144–1196)	125 (88–440)	.15
ALT at diagnosis (IU/L)	196 (109–1385)	513 (196–1761)	151 (94–589)	.09
Bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.7–5)	1.7 (0.8–6.8)	0.9 (0.5–2.6)	.18
International normalized ratio	1.1 (1–1.2)	1.1 (1–1.2)	1.1 (1–1.3)	.84
Immunoglobulin G (g/dL)	20.95 (16.5–29.8)	24.9 (18.5–30)	18.5 (16.2–29.4)	.20
ANA (titers)	1:300 (1:0–1:640)	1:300 (1:20–1:640)	1:240 (1:0–1:320)	.51
ASMA (titers)	1:40 (1:0–1:40)	1:0 (1:0–1:40)	1:40 (1:0–1:40)	.70
Simplified Score $\geq 6$ (n, %)	21 (58.3)	9 (90)	12 (46.2)	.09
Cirrhosis (n, %)	7 (19.4)	1 (10)	6 (23.1)	.36
<b>Initial treatment (n, %)</b>				
Prednisone	14 (38.9)	5 (50)	9 (34.6)	.40
Azathioprine	3 (8.3)	0 (0)	3 (11.5)	.55
Prednisone + azathioprine	19 (52.8)	5 (50)	14 (53.8)	.84
<b>At pregnancy<sup>b</sup></b>				
Age (y)	33 (29–34)	32 (29–34)	33 (29–34)	.63
Follow-up until pregnancy (mo)	81 (32–173)	26 (11–144)	69 (20–168)	.14
Remission until pregnancy (mo)	20 (0–45)	5 (0–20)	25 (1–90)	.05
AST (U/L)	27 (18–38)	28 (23–35)	24 (18–40)	.65
ALT (U/L)	28 (19–43)	28 (17–68)	28 (19–43)	.73
Immunoglobulin G (g/L)	12.5 (10.3–14.2)	12.5 (11.3–17.4)	12.1 (10.1–14.1)	.46
Flare during pregnancy (n, %)	7 (15.2)	2 (20)	5 (13.8)	.78
Treatment changes (n, %) <sup>c</sup>	17 (37)	3 (30)	14 (39)	.52

Ca

ad

## Modificación del tratamiento

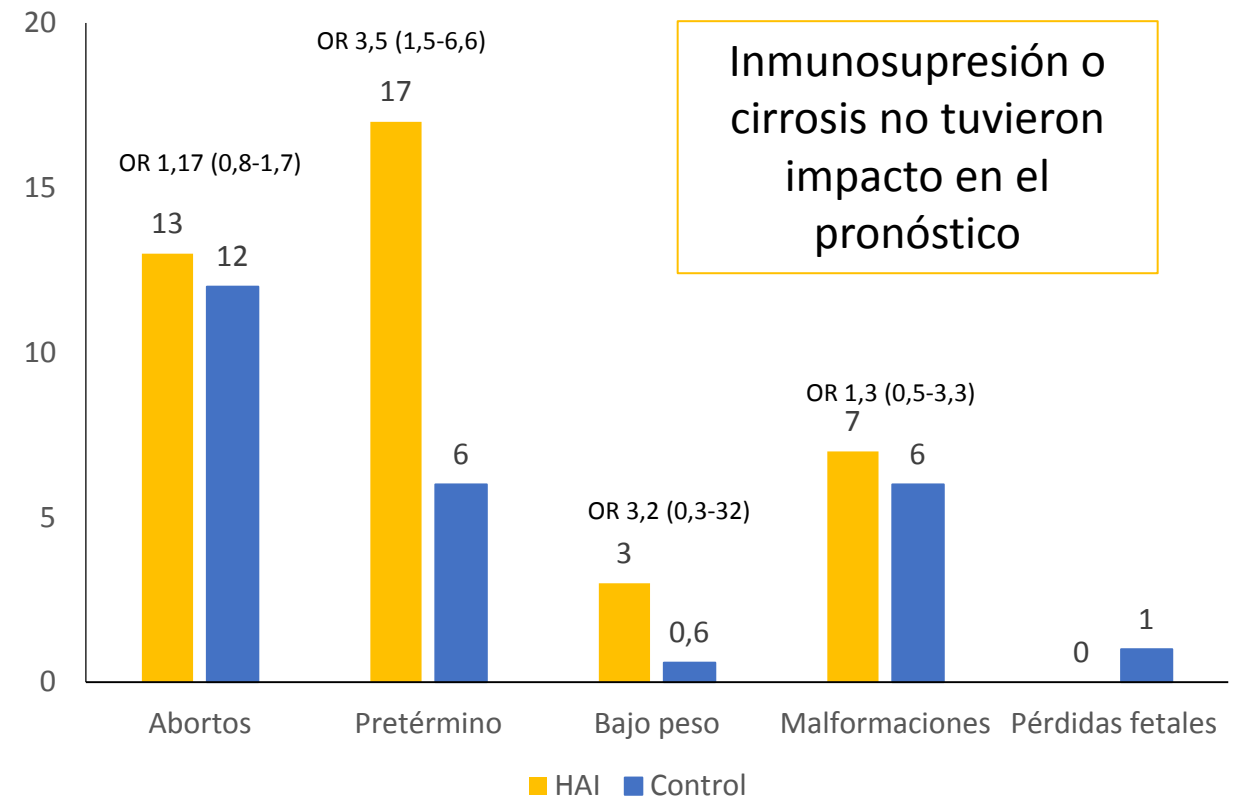
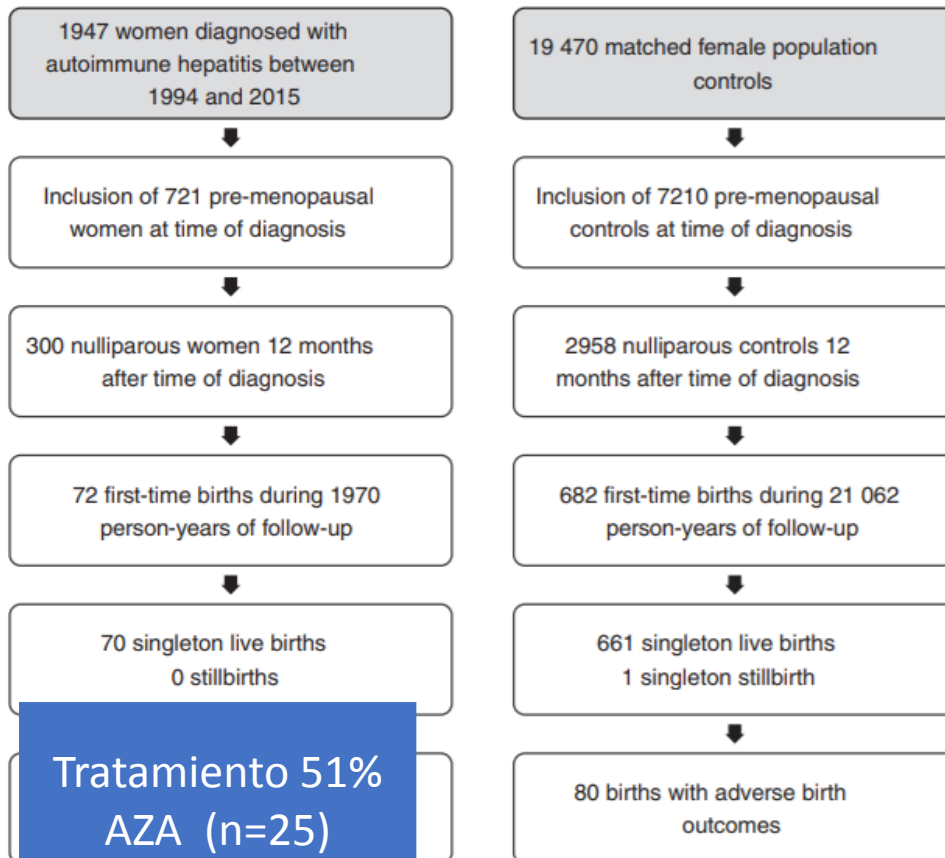
n=11 → suspendieron el tratamiento

n=4 → reducción de dosis

n=2 → suspendieron los corticoides

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

## Impacto de la HAI en el embarazo



Inmunosupresión o cirrosis no tuvieron impacto en el pronóstico

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

Impacto de la HAI en el embarazo y el feto

	<b>Nacidos vivos</b>	<b>Prematuros (&lt;37 sem)</b>	<b>Admisión a UCI neonatal</b>
Cirrosis vs. No cirrosis (n=33) (n=48)	56% vs. 83% (p=0,02)	26% vs. 17% (p=0,43)	21% vs. 5% (p=0,07)
Remisión > 1 a vs. No remisión (n=52) (n=29)	73% vs. 72% (p=0,95)	21% vs. 19% (p=0,99)	8% vs. 14% (p=0,65)
Tratamiento vs. No tratamiento (n=61) (n=20)	69% vs. 85% (p=0,25)	14% vs. 35% (p=0,07)	12% vs. 6% (p=0,66)
Brote vs. No brote (n=5) (n=76)	80% vs. 72% (p=0,99)	50 % vs. 18% (p=0,18)	50% vs. 7 % (p=0,047)

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

Azatioprina → D

Prednisona → C

Budesonida → B

Micofenolato → D

Mercaptopurina → D

Tacrolimus → C

Categoría B → estudios en animales no encontraron riesgo para el feto

Categoría C → teratogenicidad en animales pero no datos en humanos

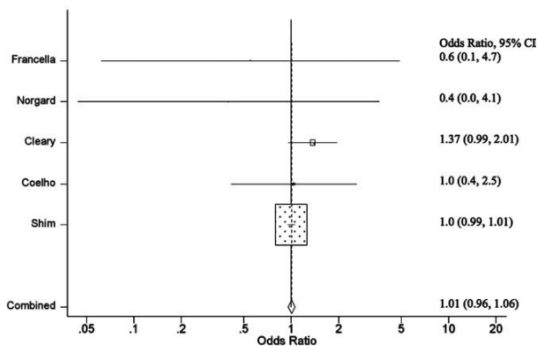
Categoría D → riesgo fetal en humanos pero se debe valorar riesgo/beneficio

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

Metaanálisis de estudios que evalúan exposición a tiopurinas en pacientes con EII

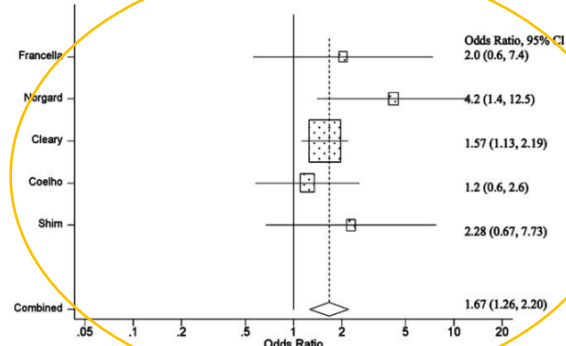
## Madres (5 estudios)

Forrest Plot for Maternal Thiopurine Exposure and Low Birth Weight (all studies)



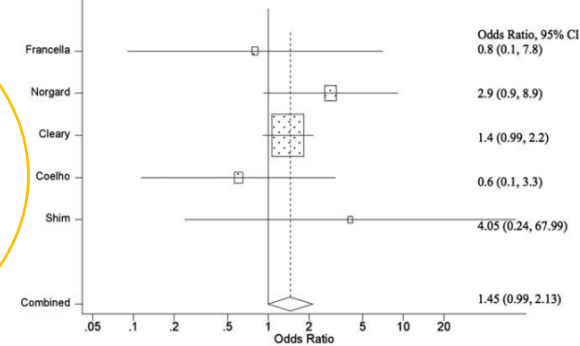
Test for heterogeneity:  $Q = 3.949$ ,  $df = 4$  (p value = 0.413),  $I^2 = 0\%$

Forrest Plot for Maternal Thiopurine Exposure and Preterm Birth (all studies)



Test for heterogeneity:  $Q = 3.886$ ,  $df = 4$  (p value = 0.422),  $I^2 = 0\%$

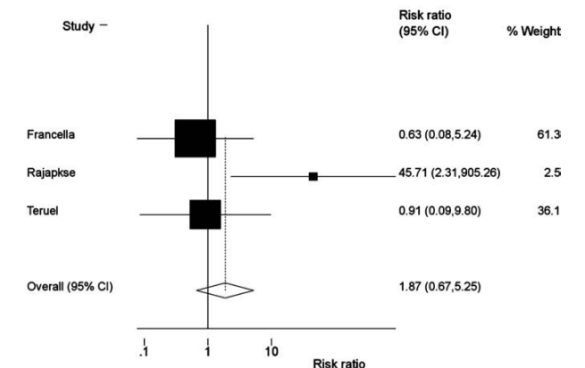
Forrest Plot for Maternal Thiopurine Exposure and Congenital Anomalies (all studies)



Test for heterogeneity:  $Q = 3.315$ ,  $df = 4$  (p value = 0.506),  $I^2 = 0\%$

## Padres (3 estudios)

Forrest Plot for Paternal Thiopurine Exposure and Congenital Anomalies



Test of heterogeneity:  $\chi^2 = 5.76$ ,  $df = 2$  (p-value 0.056)

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

## Impacto del tratamiento en el pronóstico de la madre y el feto

Effect of therapy on maternal and foetal pregnancy outcomes.

	Live birth rate	Terminations	Miscarriage	Gestation <37 weeks	Gestational flare	Post-partum flare	Any flare
Prednisolone monotherapy	20/27 (74%)	3/27, (11%)	4/27, (15%)	37 (28–40)	2/20, (10%)	7/20, (35%)	8/20, (40%)
Azathioprine ± prednisolone	21/32 (65%)	6/32, (19%)	4/32, (13%)	38 (32–39)	0/32, (0%)	7/32, (21%)	7/32, (21%)
Any therapy (prednisolone, tacrolimus, azathioprine)	42/61 (68%)	10/61, (16%)	8/61, (13%)	38 (28–40)	2/61, (3%)	15/61, (24%)	16/61*, (26%)
No therapy	17/20 (85%)	2/20, (10%)	0/20, (0%)	38 (27–39)	3/20, (15%)	8/20, (40%)	10/20*, (50%)

\* p < 0.05.

# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

## Lactancia

- Corticoides
  - Seguro
  - Excreción en la leche prácticamente nula, pico a las 2 horas
  - No efectos en el recién nacido
- Tiopurinas
  - Seguro
  - Niveles muy bajos en la leche, pico a las 4 horas
  - No efectos en el recién nacido, no mayor riesgo de infecciones



# Embarazo y Hepatitis Autoinmune

EASL recomienda.....

39. Controlled AIH is neither a contraindication to pregnancy nor to breastfeeding **(II-2)**  
Maintenance treatment of azathioprine plus/minus predniso(lo)ne should be continued **(II-2)**  
Mild flares can occur in the first trimester and in particular after delivery and may require transient increase in immunosuppression **(II-2)**  
MMF is contraindicated in pregnancy **(II-2)**

# Conclusiones

- El tratamiento de la hepatitis autoinmune en poblaciones especiales es factible pero requiere un control estrecho del paciente en un centro especializado.
- En ambas situaciones el tratamiento debe ser individualizado y consensuado con el paciente.
- Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser valorados para trasplante en espera de la respuesta al tratamiento.
- Las embarazadas requieren un seguimiento multidisciplinar y una comunicación estrecha con Ginecología.