ARTICULO ORIGINAL

Trasplante hepático por hepatitis autoinmune en Paraguay

Liver transplantation for autoimmune hepatitis in Paraguay

Arellano, Nelson^{1,2}; Giral, Marcos³; Díaz, Sebastián⁴; Arellano, Carine¹

¹ Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

² Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica, Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

³ Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

⁴ Servicio de Urgencias. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Introducción: El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad hepática terminal crónica o aguda, incluida la hepatitis autoinmune (HAI). Las hepatitis autoinmunes constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas que afectan más frecuentemente al sexo femenino, caracterizadas por lesiones necrótico-inflamatorias, mediadas inmunológicamente y multifactorial. **Objetivos:** determinar la prevalencia, las características demográficas, la severidad de la hepatopatía y la forma de diagnóstico de los pacientes con HAI tratados con Trasplante Hepático en nuestro país. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con datos colectados prospectivamente, de pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en estado de cirrosis tratados con un trasplante hepático en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, desde marzo del año 2015, hasta octubre de 2018. **Resultados:** fueron sometidos a Trasplante Hepático un total de 12 pacientes. La mayoría de los pacientes trasplantados fueron del sexo femenino correspondiendo a 58.3 % (7/12). La edad promedio de los receptores fue de 39,4 años (19-61). Las indicaciones del trasplante hepático fueron: hepatitis autoinmune en estadio cirrótico descompensado en el 50% (6/12) de los casos, Colangitis Esclerosante Primaria en el 16,6% (2/12), Cirrosis Criptogénica en 16,6% (2/12), Lesión Quirúrgica de la Vía Biliar post colecistectomía en estado de Cirrosis Biliar Secundaria en un caso y por último, un caso por Hepatitis Fulminante secundaria a hepatotoxicidad farmacológica. Los pacientes trasplantados por Hepatitis Autoinmune tuvieron una edad promedio de 29,8 años (19-51) y el sexo predominante fue el femenino en 83,3% (5/6) de los casos.

Palabras Clave: Hepatitis Autoinmune; trasplante hepático; autoanticuerpos.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Nelson Arellano, Jefe Unidad de Trasplante Hepático. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay. Email: narellanodr@hotmail.fr

Fecha de recepción el 27 de Noviembre del 2018; aceptado el 20 de Diciembre del 2018.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is an effective treatment for patients with chronic or acute terminal liver disease, including autoimmune hepatitis (HAI). Autoimmune hepatitis is a heterogeneous group of liver diseases that most frequently affect the female sex, characterized by necrotic-inflammatory lesions, immunologically mediated and with multifactorial origin. **Objectives** To determine the prevalence, the demographic characteristics, the severity of liver disease and the diagnosis of HAI treated with liver transplants in Paraguay. **Material and methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study with prospectively collected data of adult patients of both sexes, treated with liver transplant for autoimmune hepatitis in decompensated cirrhotic stage, in the Liver Transplant Unit of the Hospital de Clínicas, Faculty of Medical Sciences, National University of Asunción, from March 2015, until October 2018. **Results:** a total of 12 patients underwent liver transplantation. The majority of transplant patients were female, corresponding to 58.3% (7/12). The average age of the recipients was 39.4 years (19-61). The indications for liver transplantation were: autoimmune hepatitis in decompensated cirrhotic stage in 50% (6/12) of cases, primary sclerosing cholangitis in 16.6% (2/12), cryptogenic cirrhosis in 16.6% (2 / 12), post colecistectomy surgical injury of the bile duct with secondary biliary cirrhosis in one case and finally, one case of fulminant hepatitis secondary to pharmacological hepatotoxicity. The patients transplanted for Autoimmune Hepatitis had an average age of 29.8 years (19-51) and the predominant sex was female, corresponding to 83.3% (5/6)of cases.

Keywords: Autoimmune Hepatitis; liver transplant; autoantibodies.

INTRODUCCION

El trasplante hepático es un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad hepática terminal crónica o aguda de diferentes etiologías, incluidas las hepatitis autoinmunes (HAI).

Las hepatitis autoinmunes constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas que afectan más frecuentemente al sexo femenino caracterizadas por lesiones necrótico-inflamatorias, mediadas inmunológicamente y multifactorial. En su origen interactúan de forma compleja la predisposición genética (asociación con Antígenos Leucocitarios Humanos DR3 o DR4), mecanismos inmuno-reguladores y factores desencadenantes. Está caracterizada clásicamente por altos niveles circulantes de autoanticuerpos, hipergamaglobulinemia y elevados niveles de transaminasas (1-3).

Fue descrita por primera vez en 1950 (4) como una entidad que producía cirrosis, infiltrado plasmocitario del hígado e hipergamaglobulinemia en mujeres jóvenes. Inicialmente llamada hepatitis lupoide (5), Whittingham la denominó, más adecuadamente: hepatitis autoinmune, al demostrarse que se trataba de una entidad distinta al lupus (6).

Entidad nosológica relativamente rara, su prevalencia en Europa se encuentra entre 16 a 18 casos por 100.000 habitantes (7-11). La amplia heterogeneidad de los pacientes y de las manifestaciones clínicas hacen de la HAI un verdadero desafío diagnóstico, pudiendo presentarse asociadas a otras manifestaciones autoinmunes hasta en un 50% de los casos (8) Tabla 1.

Tabla 1. Enfermedades Autoinmunes asociadas

Frecuentemente	Más raro
Patología tiroidea autoinmune	Artritis reumatoide
Colitis ulcerosa	Liquen plano
Artritis	Diabetes
Síndrome de Sjogren	

En los pacientes más graves, donde las transaminasas llegan a más de 10 veces del valor normal, la mortalidad de los pacientes no tratados es de 90% a 10 años (9).

El objetivo fundamental del tratamiento médico de la HAI es obtener la remisión completa y prevenir toda progresión ulterior. Hay mucha evidencia científica en favor de la mejoría de la supervivencia con el tratamiento inmunosupresor clásico con corticoides con o sin azatioprina (9-11).

Uno de los esquemas de tratamiento busca la inducción de la remisión clínico-laboratorial con corticoides, asociándosele luego la azatioprina, intentando a largo plazo mantener una monoterapia con la tiopurina, para evitar los efectos secundarios de los corticoides. El mantenimiento del tratamiento debe ser por aproximadamente 24 meses luego de la normalización bioquímica (transaminasas e Inmunoglobulinas). Luego se intenta la interrupción progresiva del mismo. La suspensión de la medicación en los pacientes con remisión puede producir la recaída en aproximadamente el 50% de los casos a los 6 meses.

Las posibilidades de mantener una remisión completa son más elevadas si se obtiene una remisión histológica, sin embargo al tratarse de una enfermedad que acompaña al paciente durante toda su vida y teniendo en cuenta las formas subclínicas de la enfermedad así como las fluctuaciones clínico-biológicas, debe aplicarse un esquema de seguimiento estricto clínico/biológico y +/- histológico (12). La ausencia de respuesta al tratamiento inicial se produce en el 10% de los casos, en los cuales hay que insistir en la búsqueda de diagnósticos alternativos al de hepatitis autoinmune. Si se demuestra un fallo real al tratamiento, se pueden utilizar terapias alternativas como los inhibidores de la calcineurina, el micofenolato mofetil o la rapamicina (12).

El trasplante hepático debe ser considerado en aquellos pacientes que desarrollan una descompensación severa de la enfermedad hepática en estado de cirrosis o en raros casos de hepatitis fulminante, antes que administrarle corticoides ya que estos pacientes empeoraran

a pesar del uso de corticoides y se los expone a un alto riesgo de sepsis (13).

La hepatitis autoinmune representa el 2,6% de los trasplantes en Europa Occidental y el 5,9% de los trasplantes en Estados Unidos de América (14,15).

En el presente trabajo se presenta una serie de casos de pacientes trasplantados, en el Paraguay, por hepatitis autoinmune, en estadio cirrótico descompensado.

La misma constituye la experiencia inicial del primer programa de trasplante hepático en nuestro país.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con datos colectados prospectivamente. La población enfocada fueron pacientes con HAI tratados con trasplante hepático en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Se incluyeron pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en estado de cirrosis descompensada terminal tratados con trasplante hepático durante el periodo de marzo del año 2015 a octubre 2018

RESULTADOS

En el periodo comprendido de marzo de 2015 a octubre del 2018, se realizaron un total de 12 Trasplantes Hepáticos Ortotópicos en la Unidad de Trasplante Hepático (UTH). Luego de decidir la necesidad de realizar un TH como tratamiento de la enfermedad hepática terminal, cada paciente recibió una evaluación de diferentes órganos y sistemas, así como una preparación e inscripción en lista de espera nacional, en el Instituto Nacional de Ablación y Trasplante (INAT), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay. La mayoría de los pacientes trasplantados fueron del sexo femenino correspondiendo a un 58.3 % (7,12). La edad promedio de los receptores fue de 39,4 años (19-61).

De los pacientes trasplantados, la mayoría lo fueron por Hepatitis Autoinmune en estadio cirrótico descompensado en el 50% (6/12) de los casos, por Colangitis Esclerosante primaria en el 16,6% (2/12), Cirrosis Criptogenética en 16,6% (2/12), lesión quirúrgica de la vía biliar post colecistectomía complicada con Cirrosis Biliar Secundaria en un caso y un caso por Hepatitis Fulminante secundaria a

hepatotoxicidad farmacológica. No se registró ningún caso TH por Carcinoma Hepatocelular, (Gráfico 1). La escala utilizada para evaluar la severidad de la hepatopatía y para realizar la priorización de los pacientes en la lista de espera fue la escala Model For End-Stage Liver Disease (MELD) (16), cuyo promedio fue de 21,54 puntos.

Gráfico 1.

Los pacientes trasplantados por Hepatitis Autoinmune presentaron las características de ser más jóvenes con un promedio de 29,8 años (19/51) y con un predominio del sexo femenino que correspondió al 83,3% (5/6) de los casos. El motivo de trasplante en los pacientes con HAI

fue una evolución de la enfermedad al estado de cirrosis descompensada terminal con una gravedad medida con la escala de MELD ligeramente superior a las otras indicaciones con un promedio de 24.83 puntos (Fotos 1 - 4).

Figura 1.

Figura 2.

Figura 3.

Figura 4.

DISCUSION

La Hepatitis Autoinmune constituye un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. La

ausencia de criterios biológicos, inmunológicos y/u histológicos específicos, obligan a hacer un diagnóstico por exclusión (15) Tabla 2. W

Tabla 2. Diagnóstico por exclusión de otras enfermedades

Revelación en forma de Hepatitis crónica	Revelación en forma de Hepatitis aguda
Exclusión de:	Exclusión de:
Hepatitis B	Hepatitis A
Hepatitis B y D	Hepatitis B, B-D
Hepatitis C	Hepatitis C
Esteatohepatitis	Hepatitis E
Hepatitis medicamentosa	Virus de Epstein-Barr
Enfermedad de Wilson	Virus herpes simplex
Hemocromatosis	Citomegalovirus
Déficit de Alfa-antitripsina	Hepatitis medicamentosa
Alcoholismo crónico	
Enfermedad de Wilson	
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	

Un grupo internacional (International Autoimmune Study Group IASG) estableció una escala diagnóstica con el objetivo de uniformizar criterios para futuros estudios controlados, simplificada recientemente para uso clínico (17-18) Tabla 3.

Tabla 3. Hepatitis Autoinmune-Escala Diagnóstica de la IASG (16)

Sexo		Autoanticuerpos	
Masculino	0	(Anti-Nuclear, Anti Musculo Liso, LKM1)	
Femenino	+2	>1/80	+3
		1/80	+2
Enfermedad autoinmune asociada	+2	1/40	+1
		<1/40	0
Medicamento hepatotoxico			
Si	-4	Anti- Mitocondrias +	-4
No	+1		
		Histología	
Alcohol		Necrosis parcelar	+3
> 60 g/d	-2	Infiltrado linfoplasmocitario	+1
<25 g/d	+2	Rosetas	+1
		Ninguno	-5
Gama globulinas		Signos biliares	-3
>20 g/l	+3	Otros signos	-3
15-20 g/l	+2		
10-15 g/l	+1	RESULTADO	-----
<10 g/l	0		
		Diagnostico	
Fosfatasa Alcalina/Transaminasas hepaticas		- Certeza > 15	
<1,5 N	+2	- Probable 10-15	
1,5-3 N	0		
>3 N	-2	+ Tratamiento	
		Respuesta completa	+2
		Recaída sin tratamiento	+3
		Diagnostico	
		Certeza >17	
		Probable 12-17	-----

El motivo de trasplante en los pacientes con HAI fue una evolución de la enfermedad al estado de cirrosis descompensada. La escala de MELD fue en promedio de 24.83 puntos.

La amplia heterogeneidad de los pacientes y de las manifestaciones clínicas hace de la HAI un verdadero desafío diagnóstico, siendo sin embargo más frecuentes en jóvenes del sexo femenino (8). En nuestra serie de pacientes trasplantados por Hepatitis Autoinmune la edad promedio fue de 29,8 años (19/51) tratándose de pacientes con una menor franja etaria que los trasplantados por otras indicaciones, frecuente en la HAI, así como la prevalencia del sexo femenino que correspondió a un 83,3% (5/6) de los casos. Utilizando la escala diagnóstica de la International Autoimmune Study Group (17), solo cuatro pacientes trasplantados por HAI presentaron una escala igual o superior a 15, lo que permitiría inferir un diagnóstico de HAI, correspondiendo una sensibilidad de solo 66, 6 %, dicha falta de valor predictivo positivo tiene varios motivos, entre otros la existencia de HAI seronegativas, las fluctuaciones frecuentes clínico/laboratoriales de la enfermedad así como el momento en que se realizan las determinaciones, debiendo realizar un diagnóstico diferencial preciso y amplio con otras patologías, así como repetir los dosages serológicos +/- biopsias hepáticas.

A la heterogeneidad de su expresión clínica (hepatitis aguda, una hepatitis crónica, raros casos de hepatitis fulminante o cirrosis) y serológica donde se describen tres subtipos, en algunos casos se pueden presentar simultáneamente o consecutivamente signos clínicos, bioquímicos, serológicos y/o histológicos de una Cirrosis Biliar Primaria o una Colangitis Esclerosante Primaria, entidad denominada "Overlap síndrome" (19). En nuestra serie un paciente presentó signos histológicos de HAI y Cirrosis Biliar Primaria asociados (CBP).

Dichas presentaciones clínicas parecen variar según los grupos étnicos. Los nativos de Alaska parecen tener una alta frecuencia de enfermedad icterica aguda en el inicio de la enfermedad (20), siendo esta más común y grave en poblaciones aborígenes de América del Norte, comparadas con la población

caucásica (21), los pacientes de origen hispánico se caracterizan por una presentación agresiva bioquímica e histológica con una prevalencia muy alta de cirrosis colestáticas (22,23).

Los pacientes trasplantados en nuestra serie fueron refractarios a los múltiples esquemas terapéuticos, evolucionando al estado de cirrosis descompensada terminal.

La historia natural de la hepatitis autoinmune conlleva la evolución a la cirrosis en un importante porcentaje de los pacientes. Sin embargo, es a su vez, una enfermedad sensible al tratamiento médico inmunosupresor (24). El tratamiento, al frenar la actividad inflamatoria hepática, reduce la frecuencia de progresión a la cirrosis y mejora la sobrevida de los pacientes. Esta situación hace que gran parte de las personas que padecen la enfermedad no necesiten ser sometidas a trasplante hepático, reservándose esta medida terapéutica para los que no fueron tratados o no tuvieron respuesta al tratamiento médico, evolucionando al estado de cirrosis descompensada terminal o para los casos en los que la enfermedad tiene un curso fulminante (25). En nuestra serie todos los pacientes trasplantados presentaron una evolución de la HAI al estado de cirrosis descompensada a pesar del tratamiento instituido.

En las series europea y anglosajona, entre las indicaciones de trasplante hepático, la hepatitis autoinmune, constituye un porcentaje aproximado del 5% de todos los casos de trasplante hepático (26).

En la experiencia de un Centro de Trasplante hepático en Chile, publicada en el año 2010, en 15% de los pacientes sometidos a trasplante hepático, la causa del trasplante fue la hepatitis autoinmune. En este artículo, se menciona a la cirrosis por hepatitis C como la causa más frecuente y al hepatocarcinoma como segunda en frecuencia (22 y 18%, respectivamente) (27).

Publicaciones recientes de los centros argentinos sobre 200 trasplantes realizados entre 2010 y 2012, informan un predominio de la hepatitis C, del 32%. Esta población tiene una mediana de edad de 50 años (28).

Algo similar ocurre en un Centro de Trasplantes de Curitiba-Brasil (el Centro de trasplante de Brasil geográficamente más cercano al Paraguay), donde más del 38% de los pacientes tenían como etiología a la hepatitis C. Este estudio se realizó sobre 111 pacientes y fue publicado en el 2010 (29).

La experiencia Colombiana es similar, ya que la hepatitis autoinmune en estadio cirrótico ocupa el sexto lugar como etiología del trasplante en una serie de más de 240 pacientes (30).

Por último, en un reporte del año 2010, sobre 57 casos de trasplante hepático en el Perú, se informa que el motivo más frecuente por el cual se realizó el trasplante hepático fue la hepatitis autoinmune, constituyéndose en el 22% de los casos. La cirrosis biliar primaria, la cirrosis de origen etílico y la hepatitis C ocupaban el segundo lugar, cada una con el 16% de los casos. Si agrupamos las tres patologías consideradas autoinmunes (colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune), nos encontramos con que en esta experiencia del Perú, el 40% de los trasplantes fueron motivados por una enfermedad hepática de origen autoinmune (31).

En este artículo estamos presentando la serie de doce casos iniciales de trasplante hepático realizados en el Paraguay. Llama la atención que el 50% (seis de un total de 12 pacientes) de los pacientes trasplantados en el programa de trasplante hepático del Paraguay, son hepatitis autoinmunes en estadio cirrótico descompensado. A su vez, dos de los pacientes que no tenían como causa del trasplante a la hepatitis autoinmune en estadio cirrótico, tenían como indicación de trasplante hepático la colangitis esclerosante primaria: una enfermedad que también puede considerarse de origen autoinmune.

El motivo de esta discrepancia con los otros países sudamericanos y principalmente con los de América del Norte y Europa occidental, se desconoce, pudiendo deberse a diferencias étnicas. La incidencia de hepatitis autoinmune en estas regiones es ligeramente superior a la incidencia en Asia y África donde las hepatitis virales B y C son endémicas (20-23).

Por otro lado, algunos autores sugieren que la

hepatitis A es uno de los probables gatillos del desarrollo de hepatitis autoinmune en pacientes con predisposición genética, y por tanto, podría existir una cierta correlación entre las áreas de mayor incidencia de hepatitis A (como el Paraguay) con las áreas de mayor incidencia de la hepatitis autoinmune. Pero esta relación planteada requiere de estudios extensos de la distribución geográfica de la hepatitis autoinmune.

La necesidad de trasplante en los casos de hepatitis autoinmune, podría estar reflejando otras realidades distintas que la sola distribución geográfica de la enfermedad. Algunos de estos factores serían:

- La insuficiente formación del personal de blanco encargado de la atención primaria en relación a la enfermedad;
- La escasa cobertura de salud especializada a lo largo de la geografía del país;
- El nivel socio-económico y cultural de la población;
- La afinidad propia de la idiosincrasia paraguaya por la medicina alternativa/herbolaria, principalmente en temas vinculados a la ictericia.

Si bien, el número de pacientes es muy bajo aún, es razonable especular que varios de estos elementos hacen que, en el Paraguay, muchos de los pacientes con hepatitis autoinmune no reciban atención médica en los momentos iniciales de la historia natural de la enfermedad, donde podrían tener una respuesta al tratamiento médico/farmacológico, evitando así llegar a la cirrosis descompensada y la consecuente necesidad del trasplante hepático.

No obstante, es necesario validar este hallazgo en una serie con mayor número de pacientes para obtener conclusiones de mayor relevancia.

CONCLUSION

A pesar de los avances realizados en el conocimiento de las enfermedades autoinmunes hepáticas y sus diferentes subtipos, el diagnóstico sigue siendo todo un desafío para el especialista.

En esta serie inicial de doce pacientes trasplantados en el Paraguay, llama la atención el predominio de la cirrosis autoinmune como etiología, a diferencia de la experiencia comunicada por otros países, donde los virus, el alcohol y el carcinoma hepatocelular son las principales indicaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA

- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900–1905.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
- Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.
- Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Dutch Gesellsch Verdau Stoffwechselkr.* 1950;15: 113– 121.
- Mackay I.R, Taft L.I, Cowling D.C. Lupoid hepatitis. *Lancet.* 1956;2: 1323– 1326.
- Whittingham S.F, Irwin J, Mackay I.R. Smooth muscle autoantibody in “auto-immune” hepatitis. *Gastroenterology.* 1966;51: 499– 505.
- Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118–1128.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232–1240.
- Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
- Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.
- van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Majiers I, et al. Epidemiology and characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.
- Soloway R.D, Summerskill W.H.J, Baggenstoss A.H, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology.* 1972;63: 820– 833.
- Mistilis S.P, Skyring A.P, Blackburn C.R.B. Natural history of active chronic hepatitis. I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality, and survival. *Australas Ann Med.* 1968;17: 214– 223. 32.
- Murray-Lyon I.M, Stern R.B, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet.* 1973;1: 735– 737.
- Manns MP et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5:307-313.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 929-938.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–176.
- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006; 43:S132-144.
- Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
- Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/ First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:829–834.
- Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155–161.
- Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 1398–1405.
- Ichai P, Duclos-Valle J, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007;13: 996– 1003.
- Strassburg C. Autoimmune Hepatitis. En: Boyer T, Manns M, Sanyal A. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. 6a Edición. Elsevier-Saunders, 2012: 712-737.
- Sassi K. Transplantation in Autoimmune Hepatitis. En: Busuttil, Ronald W.; Klintmalm, Goran B. Transplantation of the Liver 3ra. Edición. Elsevier Health Sciences, 2015:186.
- Erwin Buckel y col. “Dieciséis años de Experiencia de Trasplante Hepático en Clínica Las Condes”. *Rev. Med. Clin. Condes*, 2010; 21(2) 267-272.
- Haddad L, Marciano S, Cleres M, Zerega A, Piñero F, Orozco F, Braslavsky G, Mendizabal M, Gondolessi G, Gil O, Silva M, Mastai R, Imventarza O, Descalzi V, Gadano A. Characteristics of Liver Transplantation in Argentina: A Multicenter Study. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):478-484.

29. Andraus W, Canedo BF, D'Albuquerque LA Hepatobiliary Living donor liver transplantation in Brazil current state. *Surg Nutr.* 2016 Apr;5(2):176-82.
30. Santos O et al. "Experiencia de Trasplante Hepático en Latinoamérica: en un Centro de Colombia". *Colombia Médica.* Vol. 46 N°1, 2015.
31. José Carlos Chaman y col. "10 años de Trasplante Hepático en el Perú". *Rev. Gastroenterol. Perú,* 2010; 30-4: 350-356.