

Asociación del HLA Clase II con la Hepatitis Autoinmune en Latinoamérica: Meta-análisis

AUTORES

Carolina Duarte-Rey

Médico Rural y Asistente de Investigación Centro de Estudio de Enfermedades autoinmunes (CREA)

Aryce L. Pardo

Magister (c) Escuela Bioestadística Universidad Nacional de Colombia,
Investigador Corporación Para Investigaciones Biológicas

Yolima Rodríguez-Velosa

Médico Rural y Asistente de Investigación Centro de Estudio de Enfermedades autoinmunes (CREA)

Rubén D. Mantilla

Médico Reumatólogo. Clínica de Artritis y Rehabilitación Riesgo de Fractura S.A.

Juan-Manuel Anaya

Médico Internista, Reumatólogo, PhD (c) Inmunogenética.
Director CREA.

Investigador Oklahoma Medical Research Foundation (OMRF)

Adriana Rojas-Villarraga

Médica Internista, Reumatóloga. Coordinadora CREA

Instituciones Participantes:

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA (Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá– Corporación Para Investigaciones Biológicas, Medellín)

Clínica de Artritis y Rehabilitación Riesgo de Fractura S.A., Bogotá

Agradecimientos:

Este trabajo fue financiado por la fundación TCC (Medellín, Colombia) y la Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia)

Agradezco especialmente al **Dr. Juan Manuel Anaya** por sus constantes enseñanzas y ejemplo. A todos los autores que han hecho posible que este trabajo se hiciera realidad. A nuestros pacientes que nos ayudan a que continuemos investigando el origen común de las enfermedades autoinmunes.

Este trabajo se encuentra publicado así:

HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis.

Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Autoimmun Rev. 2009 Feb;8(4):325-31. Epub 2008 Nov 27. Review. PMID: 19041429 [PubMed - indexed for MEDLINE]

TABLA DE CONTENIDO

	PAG
RESUMEN	3
1. Introducción	5
1.1 Generalidades	
1.2 Problema	6
1.3 Justificación	7
2. Pregunta de Investigación	9
3. Marco Teórico	9
4. Propósito	17
5. Objetivos	19
6. Metodología	19
6.1. Diseño	19
6.2. Hipótesis	19
6.3. Población y Muestra	19
6.4. Criterios de Inclusión, Exclusión y Retiro	20
6.5. Variables	21
6.6. Fuentes de Información y Técnicas de Recolección	24
6.7. Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores	25
6.8. Plan de Análisis	26
6.8.1. Tamaño del efecto (magnitud)	27
6.8.2. Modelos dentro del meta-análisis	29
6.8.3. Cálculo de la Heterogeneidad	30
6.8.4. Poder estadístico esperado	32
6.8.5. Análisis funcional de los aminoácidos	32
6.9. Aspectos Éticos	33
7. Resultados	34
7.1. Revisión de la literatura	34
7.2. Asociación del HLA con HAI.	37
7.3. Análisis Funcional.	37
8. Discusión	40
9. Referencias	43
Anexos	48
Tablas 2, 3, 4 y 5	
Figura 3 (a y b)	

RESUMEN

Introducción: La Hepatitis Autoinmune (AIH) es una enfermedad hepática crónica en la cual se han asociado diferentes alelos de susceptibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) de acuerdo a grupos étnicos, geográficos afectados, así como edad de presentación pronóstico y perfil serológico. El objetivo de este trabajo es identificar alelos del HLA de Clase II que contribuyen a la susceptibilidad de la HAI en pacientes latinoamericanos.

Metodología: El presente desarrolló una revisión sistemática de la literatura seguida por un meta-análisis de 694 casos y 1769 controles de estudios del tipo casos y controles que brindaron información suficiente para calcular el odds ratio y el intervalo de confianza del 95% desarrollados en América Latina

Resultados: El grupo serológico DQ2 fue encontrado como factor de riesgo, mientras los grupos DR5 y DQ3 fueron encontrados como factores protectores en esta población. En el nivel alélico, el DQB1*02, DQB1*0603, DRB1*0405, y DRB1*1301, se encontraron como factores de riesgo, mientras que los alelos DRB1*1302 y DQB1*0301 fueron factores protectores. Las similitudes físico químicas de los aminoácidos críticos que codifican los péptidos de la fosa de anclaje en los bolsillos P1, P4, y P6 de estas moléculas del HLA, permiten dilucidar su influencia en el desarrollo de la enfermedad.

Conclusión: El presente estudio fortalece el conocimiento del componente del HLA en el desarrollo de la HAI en Latinoamérica y su relación con otras poblaciones a nivel mundial.

Palabras Claves: meta-análisis, Hepatitis, Autoinmune, HLA

2. Introducción:

2.1 Generalidades

Las enfermedades autoinmunes (EAls) se caracterizan por el daño tisular mediado por linfocitos T y/o B, en ausencia de otra enfermedad evidente (Ej. Infección activa, cáncer). Este daño tisular sucede en individuos genéticamente susceptibles luego de la pérdida de la tolerancia inmune, y se manifiesta clínicamente en función del órgano blanco afectado.

En conjunto, las enfermedades autoinmunes son frecuentes, es así como su prevalencia oscila entre el 3 y 5% de la población general. Dado que son crónicas e incurables, su impacto social, morbilidad y mortalidad es enorme. A pesar de que su causa se desconoce, la alta concordancia en gemelos monocigóticos (presentación de la misma EAI en gemelos), así como una significativa prevalencia familiar, sustentan la participación de factores genéticos en su desarrollo. Desde este punto de vista, las enfermedades autoinmunes son complejas, es decir, su herencia no sigue un patrón mendeliano y son poligénicas (múltiples genes participan en su desarrollo).

La hepatitis autoinmune (HAI) es una EAI hepática crónica secundaria a la pérdida de la tolerancia del sistema inmunológico, caracterizada por cambios en la histología hepática que llevan a una hepatitis en la interfase, con la presencia simultánea de anticuerpos circulantes e hipergamaglobulinemia. La HAI afecta comúnmente a mujeres en todos los rangos de edad y es clasificada en tres

grupos de acuerdo al comportamiento clínico (Tipo 1, 2 y 3), la edad de presentación y las características serológicas.

La frecuencia de la HAI entre los pacientes con enfermedad crónica hepática varía entre el 11 y 23%. A su vez, es causa del 6% de los trasplantes hepáticos en países como Estados Unidos y del 3% en países europeos. La prevalencia no se encuentra establecida en Colombia y ha sido informada en Europa en un rango de 11.6 – 16.9 casos por 100 mil habitantes.

2.2 Problema

Los factores genéticos de las enfermedades autoinmunes han sido difíciles de definir debido al alto polimorfismo de los genes candidatos encontrados hasta ahora, y a la variabilidad poblacional de éstos. Además, en la mayoría de los estudios, las enfermedades autoinmunes han sido consideradas individualmente y, en pocos, en una misma población.

La predisposición genética de las EAls es indicada por el alto grado de agregación familiar, especialmente entre hermanos (presentación de EAls en los hermanos de pacientes afectados), así como por la concordancia en gemelos monocigotos y dicigotos. Existen escasos estudios que sustenten el componente genético en la la HAI, limitándose a aquellos que demuestran la relación entre la presentación de la HAI y otras EAI en los pacientes (13%) y familiares de los pacientes que la padecen. Sin embargo, varios antígenos del HLA (Antígeno leucocitario Humano) se han asociado con la enfermedad, de acuerdo al grupo afectado (según etnia y área geográfica), edad de presentación, pronóstico y perfil

serológico. La HAI puede llegar a ser fulminante en la mayoría de los pacientes; esta presentación se ha disminuido con el uso de terapias inmunomoduladoras como azatioprina y corticoides sistémicos.

2.3 Justificación.

La HAI se encuentra frecuentemente asociada a la presencia de otras EAI, como es el caso de la Esclerosis Sistémica (SSc), dermatopolimiositis (DPM), enfermedades desmielinizantes y síndrome autoinmune múltiple entre otras, lo que es un indicador clínico de la hipótesis de un origen genético común para el desarrollo de las EAIs.

Diferentes antígenos del HLA han sido asociados a la HAI. Entre estos alelos se han descrito primordialmente el HLA DRB1*0301 y DRB1*0401 principalmente en las poblaciones con HAI de Norte América, Occidente Asiático y descendientes Europeos. El HLA DRB1*0405 se ha informado en pacientes con HAI japoneses y el HLA DRB1*13 en poblaciones con HAI de la India. El alelo DRB1*07 se ha encontrado asociado a la expresión de los anticuerpos KLM-1, mientras que el HLA DRB1*03 es considerado como factor que afecta la expresión de los anticuerpos hepáticos del citosol tipo 1. El HLA DQB1*0201 es un marcador común de la HAI tipo 2 y se ha encontrado en desequilibrio de ligamiento tanto con el HLA DRB1*07 y el HLA DRB1*03.

Dada la demostración clínica y genética previa de un origen genético común para las EAIs, la identificación de factores comunes del HLA Clase II que contribuyen a la susceptibilidad de desarrollar HAI en Latinoamérica, a través de un meta análisis, permitirá evaluar de una manera objetiva el desenlace en una población étnica y ancestralmente enriquecida, como lo es la población Latinoamericana. En vista de que Latinoamérica es una de las regiones más diversas del mundo, compuesta de diferentes ancestrías, grupos étnicos y razas, el hallazgo de factores genéticos comunes a la HAI en este tipo de población, aportará al estudio genético de todas las EAIs y así a su posible predicción y prevención a través de herramientas objetivas, disminuyendo de este modo, el impacto en diferentes aspectos en la población.

2. Pregunta de Investigación

Existe asociación entre la presencia de alelos del Antígeno Leucocitario Humano Clase II y la presencia de Hepatitis Autoinmune en pacientes Latinoamericanos?

3. Marco Teórico

Autoinmunidad y enfermedad autoinmune. La autoinmunidad es definida como el reconocimiento normal, por parte del sistema inmune, de antígenos propios (tolerancia), mientras que la EAI corresponde al daño tisular mediado por linfocitos T o B, producido por la pérdida de la tolerancia autoinmune, en ausencia de otra enfermedad evidente (Ej. Infección activa, cáncer)

Clasificación de las enfermedades autoinmunes. Las EAls se pueden clasificar como específicas de órgano [Ej. Esclerosis Múltiple(EM), Diabetes tipo 1 (T1D), tiroiditis autoinmune (AITD), HAI] o sistémicas [Ej. Lupus eritematoso sistémico (LES), DPM]. Esta clasificación, aunque no exacta del todo, permite agrupar las enfermedades autoinmunes en aquellas en donde la respuesta celular sigue un patrón predominante de citoquinas Th1 (específicas de órgano) o Th2 (sistémicas). Igualmente, en las primeras la participación celular T es muy importante, mientras que en las segundas es la participación linfocitaria B es la que sobresale. Esta aproximación no excluye que ambos tipos de respuesta celular sea observado en las EAls. De hecho, la fisiopatología de estas

enfermedades, en particular la de la T1D, el síndrome de Sjögren primario (SSp), el LES y la artritis reumatoide (AR), es similar.

Las enfermedades autoinmunes son frecuentes y su impacto es grande. Las EAls pueden aparecer en cualquier época de la vida y mientras más tarde lo hagan mayor será el número de mujeres afectadas en relación con los hombres. Así, mientras la T1D afecta a los niños principalmente, el SSp, que se presenta frecuentemente hacia los 45 años, afecta casi exclusivamente a las mujeres.

A pesar de que estas EAls afectan los órganos mencionados, cerca del 30% pueden tener compromiso de otros órganos, tales como vasos sanguíneos (vasculitis), pulmón, etc. Las EAls, vistas individualmente, pueden parecer enfermedades infrecuentes; sin embargo, en su conjunto, son comunes.

En promedio, la incidencia de las enfermedades autoinmunes es 90/100.000 y su prevalencia 3225/100.000. Dado que estas enfermedades son crónicas e incurables, su impacto social, morbilidad y mortalidad es enorme. Así mismo varios estudios han revelado que los costos directos e indirectos de las EAls son muy elevados, considerando adicionalmente que muchos pacientes pueden tener una importante discapacidad laboral, frecuentes hospitalizaciones y un considerable riesgo de mortalidad.

La etiología de las enfermedades autoinmunes es desconocida. A pesar de que la causa de las EAls se desconoce, se consideran que éstas son multifactoriales y que influencias del medioambiente, neuroendocrinas y genéticas promueven su desarrollo

El componente genético en las enfermedades autoinmunes es importante. Una alta concordancia en gemelos monozigóticos de EAls individuales (Ej. T1D, AR, LES, etc.), así como su significativa prevalencia en familias son argumentos que sustentan la observación del papel jugado por los factores genéticos en el desarrollo de las EAls. Desde este punto de vista, las EAls son complejas, es decir, su herencia no sigue un patrón mendeliano y son poligénicas (múltiples genes influyen en su desarrollo). Además, dado que la mayoría de los genes candidatos encontrados hasta ahora tienen un alto polimorfismo y que éste varía de una población a otra, el estudio de los factores genéticos en EAls se ha visto restringido a que cada gen candidato sea estudiado en función de poblaciones específicas. La búsqueda de los genes candidatos de susceptibilidad a las EAls puede realizarse de varias formas, entre ellas por medio de estudios de casos y controles.

El HLA tiene una participación significativa dentro del componente genético de las Enfermedades Autoinmunes

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), es un sistema de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, cuya existencia y función se ha conservado durante la evolución, lo que denota su importante papel. Se caracteriza por ser altamente polimórfico y poligénico y su patrón de herencia es mendeliano. El MHC codifica para proteínas asociadas con la inmunidad adquirida y participa directa o indirectamente en el procesamiento de péptidos y en la presentación antigénica. Este sistema es estrictamente regulado a nivel genético y

sus componentes principales son las moléculas HLA de clase I y clase II, las cuales participan en la presentación de péptidos tanto intracelulares como extracelulares, respectivamente.

Las moléculas HLA clase II se encuentran expresadas constitutivamente en las células presentadoras de antígenos, aunque puedan ser inducidas en otros tipos de células, y su función primordial es la presentación de péptidos a las células T CD4+. La presentación antigénica por parte de las moléculas es llevada a cabo por varias vías, denominadas vía endógena, vía exógena y presentación cruzada. Dentro de los factores genéticos que tienen mayor relevancia en las EAI se encuentran los genes ubicados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en particular las regiones clase I y clase II conformadas por los loci HLA.

Una extensa lista de EAI se han asociados con diferentes variantes de los genes HLA, en particular de clase II. No obstante, el tipo de alelos asociados a las diversas patologías pueden variar de una población a otra, y una misma población puede presentar diferentes alelos asociados. Además los loci HLA también pueden estar involucrados en la modificación de las variables medio ambientales asociadas con las EAI. Los recientes avances en las técnicas moleculares, basados en la secuencia y conformación de los diferentes epítopes de las moléculas HLA y de los genes que los codifican, han permitido desarrollar análisis moleculares y funcionales que, junto con la epidemiología genética y molecular, permiten establecer, por lo menos, hipótesis de los mecanismos de asociación entre el HLA y la fisiopatología de enfermedades

La hepatitis Autoinmune tiene un componente genético, particularmente el HLA en su origen. La HAI tiene una alta incidencia familiar, particularmente entre hermanos, así como una alta concordancia, ambos indicadores de un importante componente genético en su etiología. Múltiples antígenos del HLA han sido asociados a su origen, y estos se han encontrado en diferentes grupos étnicos, geográficos, etareos, así como se han visto asociados a los diferentes tipos de HAI. Se ha demostrado una asociación significativa, especialmente con los alelos del HLA clase II, entre ellos se destacan el DRB1*0301 y el DRB1*0401, los cuales se han encontrado en pacientes Norteamericanos, del oriente asiático y descendientes del Norte de Europa. El alelo DRB1*0405 ha sido informado en pacientes japoneses y el HLA DRB1*13 en pacientes de la India. Así mismo, el HLA DRB1*07 se ha encontrado asociado a la expresión de los anticuerpos LKM-1 (Hígado-Riñón Microsomales tipo 1), mientras que se ha considerado que el HLA DRB1*03 afecta la expresión de los anticuerpos hepáticos del citosol tipo 1. El alelo HLA DQB1*0201 es un marcador común para HAI tipo 2 y se encuentra en desequilibrio de ligamiento tanto con el HLA DRB1*07 y el HLA DRB1*03.

Es importante estudiar la hepatitis autoinmune. La HAI es una de las EAI que se considera órgano específica, y en buen porcentaje de los pacientes, se encuentra asociada a la presencia de otras EAI. En las últimas décadas se ha entendido más su fisiopatología y algunos aspectos importantes de su etiología, entre ellos la genética y la aplicación de las herramientas de virología que han permitido

diferenciarla de otros tipos de hepatitis crónicas desencadenadas por infecciones virales.

La HAI es caracterizada por una inflamación continua hepatocelular, acompañada de necrosis, la cual tiende a progresar a cirrosis. Tiene marcadores inmunológicos serológicos característicos y para su diagnóstico, se debe diferenciar de otras causas discernibles como las infecciones virales crónicas, la toxicidad por alcohol y otras sustancias como medicamentos o productos químicos. Las lesiones que se encuentran en el tejido hepático de los pacientes con HAI son el resultado de un ataque mediado inmunológicamente. Este ataque es dirigido contra los hepatocitos predispuestos genéticamente.

Existen antígenos del HLA clase II aberrantes, que favorecen la presentación a nivel de la superficie del hepatocito, de los constituyentes normales de la membrana celular, a las células procesadoras de antígenos. Estas células activadas, a su vez, estimulan una expansión clonal de los linfocitos T citotóxicos autoantígeno-sensibilizados. Estos linfocitos infiltran el tejido hepático liberando citoquinas y destruyendo así a las células hepáticas. El motivo por el cual estos antígenos aberrantes son presentados por el HLA no es del todo claro. Este proceso puede ser iniciado por otros factores genéticos, infecciones virales (Hepatotrofas o Epstein-Barr entre otros), así como por agentes tóxicos que favorecen la expresión de autoantígenos propios como por ejemplo el receptor de la asialoglicoproteína.

La HAI afecta comúnmente a mujeres, en todos los rangos etáreos, y es clasificada en dos o tres grupos de acuerdo al comportamiento clínico, edad de presentación y características serológicas. La HAI tipo 1, es la que presenta típicamente anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos y/o anticuerpos antimúsculo liso positivos (AMA) y anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCAS), los cuales son marcadores de un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento. De otro lado, la HAI tipo 2, es característica de niños y mujeres jóvenes, que presentan anticuerpos circulantes hepato/renales microsomales tipo 1 (KLM1) séricos, quienes tienen un peor pronóstico, con frecuentes recaídas de la enfermedad después del tratamiento. Se ha descrito un tercer tipo de HAI en pacientes adultos con presencia de anticuerpos positivos contra antígeno soluble hepático/pancreático (SLA/LP), sin embargo es debatido si la HAI tipo 3, debe ser considerada clínicamente como una HAI tipo 1, independiente de su perfil de anticuerpos.

La HAI, en cualquiera de sus tipos, se puede manifestar clínicamente como hepatitis aguda, hepatitis crónica o cirrosis bien establecida. La frecuencia de la HAI entre los pacientes con enfermedad crónica hepática varía entre el 11 y 23%. A su vez, es causa del 6% de los trasplantes hepáticos en países como Estados Unidos y del 3% en países europeos. La prevalencia no se encuentra establecida en Colombia y ha sido informada en Europa en un rango de 11.6 – 16.9 casos por 100 mil habitantes. Sin tratamiento cerca del 50% de los pacientes con AIH severa, fallecen en los siguientes cinco años, por lo cual todos los casos de HAI se

consideran fulminantes. Bajo tratamiento, aproximadamente el 90% de los pacientes sobrevive a los 10 años.

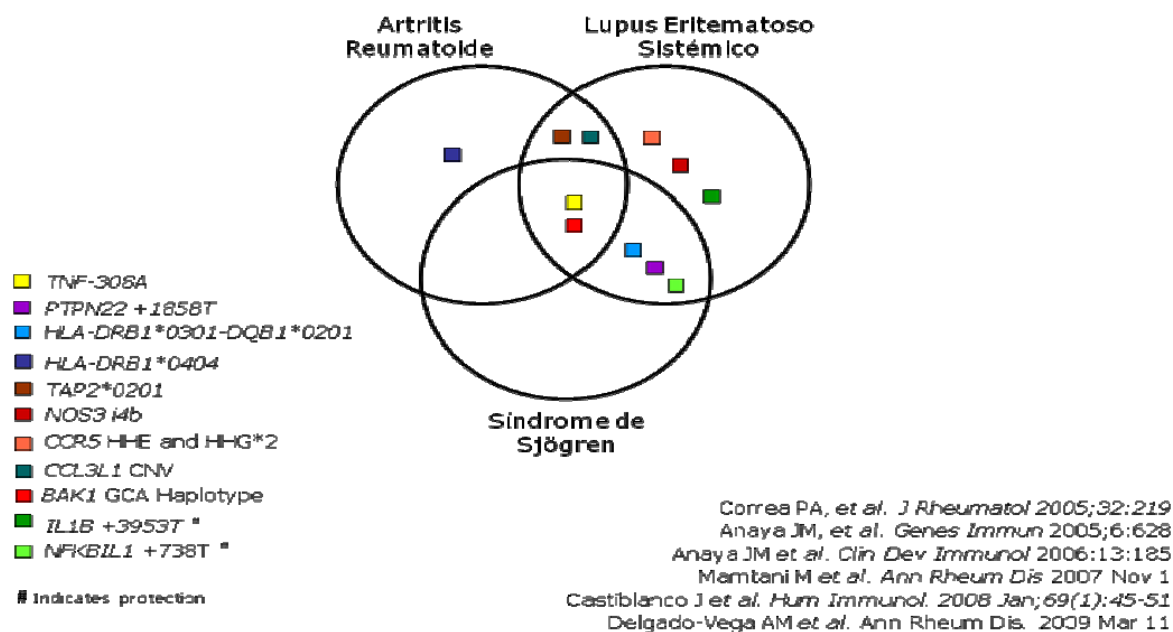
4. Propósito

El propósito de este trabajo, es determinar la asociación que existe entre los alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, específicamente el HLA de clase II y la presentación de HAI en pacientes Latinoamericanos. Desarrollar una hipótesis sobre la participación de los diferentes aminoácidos codificados por los alelos de riesgo del HLA II en pacientes Latinoamericanos con HAI en la presentación antigénica a nivel del bolsillo de anclaje crítico.

Por medio de esta búsqueda se pretenden encontrar factores genéticos propios de la HAI, que es una de las EAI denominada órgano específica, demostrando así, una pieza más dentro de lo que se ha denominado el mosaico de la autoinmunidad, que consiste en la búsqueda de los factores genéticos comunes que comparten las EAls (Figura 1). Al ampliar el conocimiento del mosaico de la autoinmunidad, se podrán establecer en un futuro, herramientas para determinar la predicción y posiblemente prevención de las EAls como grupo y de cada una en particular.

Figura 1. Origen Genético Común Para Enfermedades Autoinmunes en Pacientes Colombianos. Por medio de un diagrama de Venn se demuestran los diferentes factores genéticos comunes a diferentes EAls, que han sido descritos en pacientes colombianos por medio de estudios del CREA. Se destacan los genes del complejo Mayor de Histocompatibilidad, demostrando así un origen común para enfermedades autoinmunes diversas.

Origen Común de las Enfermedades Autoinmunes



5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Determinar la presencia de asociación entre los alelos comunes del HLA de clase II y la presentación de HAI informados en la literatura de pacientes latinoamericanos.

5.2. Objetivos Específicos

5.2.1. Describir los factores genéticos del HLA clase II informados en estudios de casos y controles realizados en pacientes Latinoamericanos con HAI

5.2.2. Incrementar el conocimiento del origen genético común para las EAIs en pacientes Latinoamericanos

5.2.3. Realizar un análisis funcional de los alelos DQ y DR que se encuentren asociados al riesgo de presentar HAI en pacientes Latinoamericanos, detallando las similitudes y diferencias fisicoquímicas de los mismos.

5.2.4. Describir los principales hallazgos clínicos de los pacientes con HAI a nivel latinoamericano y de las principales series mundiales

6. Metodología

6.1. Diseño

Estudio tipo Revisión Sistemática con análisis del tipo meta –análisis de estudios de Casos y controles de HLA en HAI en Latinoamérica.

6.2. Hipótesis

Existe una asociación significativa (protección o riesgo) entre los alelos del HLA de Clase II y la presencia de Hepatitis Autoinmune en pacientes latinoamericanos.

6.3. Población y Muestra

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, por parte de dos expertos de manera independiente (ARV y CDR) en diferentes bases de datos: MEDLINE, PubMed, SciELO, Bireme, Cochrane y LILACS hasta junio de 2008 en búsqueda de todos los estudios de asociación genética que evaluaran los alelos del HLA en pacientes con HAI

6.4. Criterios de Inclusión, Exclusión y Retiro

La revisión sistemática se limitó a todos los estudios realizados en humanos, escritos en español, portugués e inglés. La estrategia de búsqueda de la literatura incluyó la combinación de los siguientes términos:

- Majr (Término del tópico de mayor interés): "Hepatitis Autoinmune", "Hepatitis Autoimmune" y "Hepatitis Chronic"
- MeSH (Medical Subject Headings): "HLA Antigens", "Antígenos del HLA", "Complejo Mayor de Histocompatibilidad", "Major Histocompatibility Complex"
- Combinación con los siguientes términos MeSH en los tres idiomas: "South America", "Mexico", "North America", "Central America", "Argentina", "Bolivia", "Brasil", "Chile", "Colombia", "Costa Rica", "Cuba", "Ecuador", "El Salvador", "Guatemala", "Honduras", "México", "Nicaragua", "Panamá", "Paraguay", "Perú", "Puerto Rico", "República Dominicana", "Uruguay", "Venezuela "
- Búsqueda adicional de términos DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud) para las respectivas bases de datos Bireme, LILACS Y BVS.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios desarrollados en países de Latinoamérica
- Diseño de casos y controles
- Estudios que brindaran el Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% o información suficiente para poder calcular
- Estudios cuyos criterios para incluir a los pacientes con HAI fueron los establecidos por el Consenso del Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune entre 1993 y 1999 y que tuvieron tamizaje para descartar infección Viral por Hepatitis antes de su inclusión
- Manuscritos con orientación de revisión por pares y disponibilidad de texto completo

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios en otros idiomas diferentes a los establecidos en la revisión sistemática
- Estudios sin posibilidad de obtener los datos del OR y el IC o sin datos para poder calcularlo
- Estudios que brindan únicamente otros datos genéticos diferentes al HLA
- Estudios que incluyeron población diferente a la latinoamericana
- Literatura Gris

6.5. Variables

Las variables extraídas de los estudios fueron las mostradas en la tabla 1:

Tabla 1. Definición operativa de las variables

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición
Autor	Nombre del Primer autor del trabajo	Nominal	Cadena
País	Nombre del País al cual pertenecían los individuos que fueron analizados	Nominal	Cadena
Criterios diagnósticos para HAI utilizados	Clasificación que fue tomada en cuenta para definir la HASI en los pacientes incluidos	Categórica	1. Consenso del Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune 1993 – 1999 2. Otras clasificaciones
Población estudiada según grupos etareos	Clasificación de los pacientes incluidos en el estudio según el grupo de edad	Categórica	1. Menor 18 años 2. Mayores de 18 años 3. Mixto
Tipo HAI	Clasificación validada de acuerdo a las manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el estudio	Categórica	1. Tipo 1 2. Tipo 2 3. Tipo 3 4. Mixta
Alelos HLA	Alelos del HLA DRB1 y DQB1 genotipificados y encontrados en los pacientes del estudio (Descripción del alelo específico en todas las resoluciones)	Categórica	Desde el DRB1*0101 hasta el DRB1*1611 y desde el DQB1*0201 hasta el DQB1*0633
Técnica de laboratorio	Descripción de la técnica por medio	Categórica	1. Serológica: Técnica de baja resolución con

utilizada para la genotipificación	de la cual se definieron los alelos dentro del estudio		definición por antígenos celulares 2. Molecular: Técnicas por medio de biología molecular (PCR-SSP, PCR-SSOP and PCR-RFLP)
Grupo serológico	Categorización de los alelos (mediana y alta resolución) encontrados en los controles y casos con HAI, de acuerdo a los grupos serológicos (baja resolución) a los que pertenecen, según el diccionario de HLA más actualizado (2008)	Categórica	Grupos serológicos desde DR1 hasta DR52
Número de casos	Descripción del número total de pacientes con HAI incluidos en el estudio	Numérica	Discreta definiendo el número de individuos caso incluidos
Número de controles	Descripción del número total de individuos sanos incluidos en el estudio incluidos en el estudio	Numérica	Discreta definiendo el número de individuos incluidos control
Número total de casos con el alelo	Descripción del número de casos con cada uno de los alelos genotipificados en el estudio	Numérica	Discreta definiendo el número de casos en quienes se genotipificó el alelo específico
Número total de controles con el alelo	Descripción del número de controles con cada uno de los alelos genotipificados en el estudio	Numérica	Discreta definiendo el número de controles en quienes se genotipificó el alelo específico

Número total de alelos en los casos	Número de individuos multiplicado por dos correspondientes a un par de alelos por cada individuo	Numérica	Continua
Número total de alelos en los controles	Número de individuos multiplicado por dos correspondientes a un par de alelos por cada individuo	Numérica	Continua
Número total del alelo específico en los casos	Número de alelos específicos encontrados en los casos	Numérica	Continua. Obtenida del dato crudo cuando es informado teniendo en cuenta la homocigocidad y heterocigocidad; u obtenida por medio de multiplicar por dos el número de casos con el alelo específico (asumiendo leyes genéticas de tener un par de alelos, uno en cada cromosoma) como factor de conversión.
Número total del alelo específico en los controles	Número de alelos específicos encontrados en los controles	Numérica	Continua. Obtenida del dato crudo cuando es informado teniendo en cuenta la homocigocidad y heterocigocidad; u obtenida por medio de multiplicar por dos el número de casos con el alelo específico (asumiendo leyes genéticas de tener un par de alelos, uno en cada cromosoma) como factor de conversión.

Para efectos de realizar una descripción de los principales hallazgos clínicos de la HAI a nivel mundial, se realizó una búsqueda sistemática siguiendo los mismos parámetros definidos para la búsqueda de artículos con datos genéticos.

6.6. Fuentes de Información y Técnicas de Recolección

Los artículos obtenidos por medio de la búsqueda y revisión sistemática fueron seleccionados de acuerdo a los criterios definidos de inclusión y exclusión, por comparación de los resultados por parte de los dos evaluadores. Posteriormente se designó la lista de búsqueda de los artículos para obtenerlos en formato de texto completo a través de las bases de datos designadas para la búsqueda y de las bases bibliográficas fuente de cada artículo. En el caso de no encontrarse el texto completo de alguno de los artículos seleccionados, se procedió a escritura por correo electrónico a los autores para obtenerlo. Los artículos que no se encontraban en publicación electrónica se buscaron en su versión impresa en diferentes bibliotecas en la ciudad de búsqueda (Bogotá).

Los datos fueron extraídos por los dos revisores expertos de manera independiente, tomando cada una de las variables descritas y ubicándolas dentro de la base de datos destinada para tal efecto.

6.7. Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores

La decisión final de los artículos a incluir fue realizada por comparación de las listas de la revisión sistemática de cada uno de los revisores expertos. Posteriormente se realizó el diligenciamiento de la base de datos por parte de cada uno de los revisores, y luego se unificó la base teniendo en cuenta los acuerdos y los desacuerdos entre los dos revisores. Esta base posteriormente fue cotejada con cada uno de los artículos finalmente seleccionados.

Si los artículos presentaban datos en portugués se realizó una traducción de las tablas específicas por medio de traductor oficial.

El control de errores dentro del meta análisis se realizó a través de dos pruebas estadísticas:

- Funnel plots (Gráficos en embudo): Estos gráficos fueron utilizados para determinar si existía sesgo en la publicación, por medio de la demostración de la relación existente entre el tamaño del efecto (eje de X) y el error estándar (Eje Y). Por medio de estos gráficos, los resultados de los estudios se agruparon alrededor de una línea vertical trazada a partir del tamaño del efecto encontrado (OR global) y posteriormente se analizó la distribución de los resultados alrededor de dicha línea. Se consideró ausencia de sesgo de publicación en aquellos estudios que fueron distribuidos simétricamente alrededor de la línea del efecto común (teniendo en cuenta que el error asociado al tamaño de la muestra es

aleatorio). Se consideró presencia de sesgo de publicación cuando los estudios se agruparon simétricamente en la punta del gráfico, medianamente dispersos en su tercio medio y con una mayor cantidad de estudios perdidos (dispersos y alejados de la línea del efecto común) a nivel de la base del gráfico (embudo).

- El segundo método utilizado para el control del sesgo y el error fue la regresión de Egger, la cual fue realizada por el paquete estadístico utilizado para el análisis, y que implementó un modelo de regresión lineal (Intercepto $Y=0$) del efecto estimado normalizado (Estimador dividido por su error estándar) sobre la precisión (el inverso del error estándar del estimador), probando si la ordenada en el origen era estadísticamente significativa con $p<0,1$
- Análisis de sensibilidad: Se utilizó la técnica de remoción de un artículo (“one study removed”) por medio del paquete estadístico *comprehensive meta analysis*, para evaluar el cambio proporcional al resultado del análisis de todos los estudios incluidos.

6.8. Plan de Análisis

Los datos fueron analizados por medio del paquete estadístico Comprehensive Meta Analysis versión 2 (Biostat, Englewood, NJ, 2004).

El cálculo de los OR, se determinó utilizando las variables: Número total de alelos en casos, número total del alelo específico en casos, número total de alelos en controles, número total del alelo específico en controles.

6.8.1. Tamaño del efecto (magnitud):

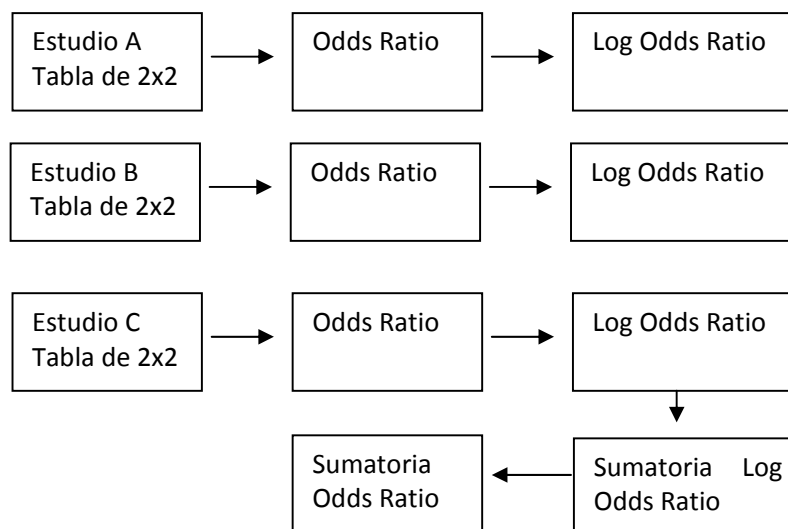
Se consideró al tamaño del efecto como la fuerza o magnitud de asociación de manera tal que un $OR=1$ se interpretó como ausencia de diferencia. Este tamaño fue la resultante de los tamaños del efecto de los estudios individuales, y que entre todos ellos permitía la comparación (la misma medida utilizada en cada estudio). El tamaño del efecto fue representado por la localización del diamante en los gráficos de los diferentes meta-análisis (denominados forest plot)

La precisión de dicho tamaño se estimó por medio del intervalo de confianza (IC 95%), el cual dependió del tamaño de la muestra en cada estudio. La precisión definitiva de cada meta-análisis fue representada por el ancho del diamante en cada uno de los forest plots, representando la precisión del efecto sumatorio como un estimativo del verdadero efecto

El peso de cada estudio se representó por el tamaño de cada uno de los cuadrados en los forest plot. Se consideró para su interpretación, que entre mayor precisión (menor IC) se encontraba mayor peso (tamaño del cuadrado) y viceversa. El área del cuadrado de cada estudio dentro del análisis, fue entonces

proporcional a la inversa de la varianza del estudio; así mismo, cualquiera de los lados de la caja, fue proporcional a la inversa del error estándar del estudio. Para el cálculo en el meta-análisis los OR fueron convertidos a LogOR por medio del paquete estadístico y luego finalmente devueltos a su medida original en OR. La transformación en logaritmo se consideró necesaria para obtener simetría en los análisis. En la figura 2, se esquematiza el modelo de estimación del OR compilado.

Figura 2. Esquema análisis Odds Ratio. Modelo seguido a través del paquete estadístico para analizar el OR de cada estudio y finalmente llegar a un OR común.



Los cálculos respectivos se realizaron por medio de las siguientes fórmulas:

- Fórmula del OR que fue incluido en el meta análisis: AD/BC .
- El logaritmo del OR: $\text{Log Odds Ratio} = \ln(\text{Odds Ratio})$
- La varianza $V_{\text{LogOR}} = 1/A + 1/B + 1/C + 1/D$
- El error estándar de la Varianza: $EE_{\text{LogOR}} = \sqrt{V_{\text{LogOR}}}$

- En el meta análisis no se computó la varianza del OR , sino que se utilizó el Log OR y su varianza, para alcanzar el efecto sumatorio en unidades Log. Posteriormente fueron convertidos a su unidad original OR.
- Los intervalos de confianza fueron (Teniendo $\hat{y}$ = tamaño del efecto):

$$\text{Superior} = \hat{Y} + 1.96 \times EE_y \quad \text{Inferior} = \hat{Y} - 1.96 \times EE_y$$

Dentro del meta análisis se utilizó la varianza del tamaño del efecto, para posteriormente calcular el error estándar (EE) y luego los IC.

Como las unidades métricas de la varianza estuvieron basadas en valores cuadrados, el EE fue utilizado entonces ya que se encuentra en la misma escala del tamaño del efecto.

6.8.2. Modelos dentro del meta-análisis

Para cada alelo y cada grupo serológico (con dos estudios o más para meta-analizar), se realizaron dos modelos para obtener el OR e IC finales, el modelo fijo y el modelo aleatorio.

Bajo el modelo de efectos fijos, se asumió que todos los estudios en el análisis compartían el verdadero tamaño del efecto. El efecto sumatorio en este modelo, fue el estimador de los tamaños de efectos comunes y la hipótesis nula fue que el efecto común es igual a uno (cuando se compararon los ORs) en cada estudio. Todas las dispersiones observadas bajo este modelo, correspondieron a errores de la muestra y el peso de cada estudio fue asignado con la meta de minimizar los

errores dentro de los estudios. En el modelo de efectos fijos, el peso de cada estudio fue el inverso de la varianza.

En el modelo de efectos aleatorios se asumió que el verdadero tamaño del efecto tenía una distribución normal, y no era exactamente el mismo para todos los estudios. En este modelo, el efecto sumatorio fue el estimador de todos los efectos relevantes verdaderos y la hipótesis nula fue que el promedio de estos efectos es = 1. En este modelo se tuvieron en cuenta dos fuentes de varianza: el error dentro de cada estudio en determinar el estimador, y la diferencia entre el estimador de todos los estudios observado y aquel que fuera el verdadero. Entonces el peso de cada estudio se asignó con la meta de disminuir ambas fuentes de varianza. En este modelo, al igual que en el de efectos fijos, el peso de cada estudio fue inverso de la varianza, pero en este caso, se tuvo en cuenta la varianza dentro de cada estudio y la varianza entre los estudios (denominado Tau cuadrado T^2).

6.8.3. Cálculo de la Heterogeneidad

Se consideró a la heterogeneidad como la varianza entre los efectos verdaderos de cada estudio, teniendo en cuenta que esta incluyó la verdadera variación y el error aleatorio.

Para el cálculo de la heterogeneidad se tuvieron en cuenta dos estimadores:

- Q de Cochran (Q): El cálculo se realizó por medio de la formula:

$$\sum_{i=1}^K W_i (Y_i - M)^2$$

En donde W_i es el peso de cada estudio ($1/V_i$), Y_i es el tamaño del efecto de cada estudio y M es la sumatoria de los efectos. Calculando así la desviación de cada tamaño del efecto del tamaño del efecto global al cuadrado y “pesado” por el inverso de la varianza de cada estudio, de manera que la sumatoria de esos valores en general permitió alcanzar la suma “pesada” de los efectos cuadrados (En inglés WSS) o Q. El cálculo de la Q se acompañó de una hipótesis nula de que todos los estudios comparten un efecto común, determinando un valor $\alpha=0.10$, teniendo en cuenta que un valor menor que alfa, permite rechazar la hipótesis nula y asumir la alterna.

- Test de I de Higgins (I^2 : I Cuadrado). El estadístico I^2 se utilizó para determinar la proporción de la varianza observada que reflejaba una verdadera varianza en el tamaño del efecto, por medio de una escala relativa (en porcentajes). La fórmula utilizada para su cálculo fue:

$$\frac{(Q - gl)}{Q} \times 100$$

En donde gl = grados de libertad. Se empleó una escala subjetiva para categorizar el valor de I^2 así: Bajo 25% Intermedia: 50% elevada: 75%

6.8.4. Poder estadístico esperado

El poder estadístico esperado para detectar asociaciones verdaderas entre la presencia de HAI y los alelos del HLA DRB1 y DQB1 fue calculado utilizando el paquete estadístico PS Power and Sample Size Calculations Version 2.1.31 (Copyright© 2004 by William D. DuPont and Walton D. Plummer, Vanderbilt Biostatistics, Nashville, TN). Utilizando un nivel de significancia de 0.05 y un OR de exposición en los casos relativo a los controles de 1.2 y 1.9 para el HLA DQB1*02; 0.5 y 0.7 para el HLA DQB1*0301; 0.4 y 0.6 para el HLA DRB1*0405; 1.8 y 2.3 para el HLA DRB1*1301; 0.2 y 0.4 para el HLA DQB1*0603; 3.4 y 6.1 para el HLA DRB1*1302; 1.4 y 1.6 para el HLA DQB1*02 y 14.4 y 19.9 para el HLA DRB1*0405. Estos OR representaron los cuartiles 25 y 75 de la distribución del tamaño del efecto para los grupos del HLA y sus alelos

6.8.5. Análisis funcional de los aminoácidos

Se realizó una proyección de los aminoácidos codificados por parte de cada uno de los alelos encontrados con asociación de riesgo o de protección y posteriormente se procedió a analizar las propiedades físico químicas de dichos aminoácidos para encontrar de una manera descriptiva, las similitudes y diferencias entre estas propiedades.

6.9. Aspectos Éticos

Este **sub proyecto** se encuentra enmarcado dentro del proyecto general (macro) denominado: “Perfil Genético Común Para enfermedades Autoinmunes”, el cual ha sido aprobado previamente por los comités de Ética de la Facultad de Medicina Universidad del Rosario, Riesgo de Fractura S.A.-Cayre IPS y la Corporación Para Investigaciones Biológicas. La participación de este sub proyecto dentro del proyecto general, radica en el aporte científico de revisión de la literatura a la hipótesis del proyecto macro (origen genético común para EAls) teniendo en cuenta que en este subproyecto no se incluyó investigación en seres humanos. Se ha desarrollado bajo la normatividad Nacional e Internacional, así como bajo la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993 cumpliendo los requisitos allí dictaminados para requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud.

7. Resultados

7.1. Revisión de la literatura

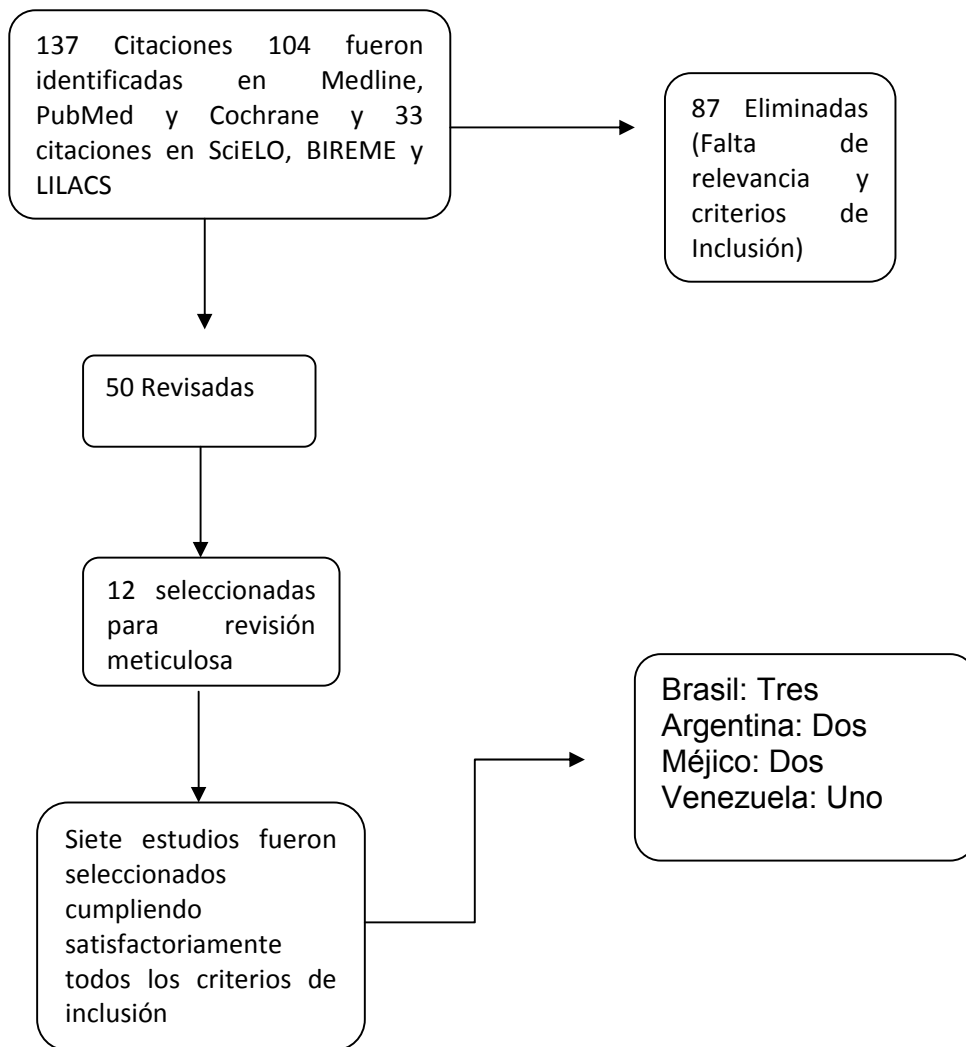
En total se obtuvieron 137 citaciones de la búsqueda inicial a través de las bases de datos electrónicas; 104 fueron identificadas en Medline, PubMed y Cochrane y 33 citaciones en SciELO, BIREME y LILACS. De las citaciones inicialmente seleccionadas, en consenso por los dos revisores expertos, se eliminaron 87 citaciones dado su falta de relevancia para los criterios de inclusión y exclusión planteados. 50 fueron revisadas, de las cuales 12 cumplieron criterios para ser llevadas a revisión metódica. Finalmente siete estudios fueron seleccionados cumpliendo satisfactoriamente todos los criterios de inclusión así: Tres de Brasil, dos de Argentina, uno de México y otro de Venezuela.

Uno de los estudios de Brasil (Czaja y colaboradores) incluía datos de población Norte Americana y brasileña, los datos tenidos en cuenta de este estudio, fueron los correspondientes a la población Brasileña, de la cual finalmente no se obtuvieron datos significativos para ningún alelo ni grupo serológico. Uno de los estudios (Faimbom y colaboradores) incluyó solamente pacientes pediátricos y los otros seis estudios incluyeron población mixta según el grupo de edad (adulto y pediátrico). El estudio de Goldberg y colaboradores, incluyó 139 pacientes con HAI, de los cuales 28 tenían el tipo 2 identificado por la presencia de anticuerpos positivos microsomaes Hígado/riñón-1. En dos estudios se realizaron técnicas serológicas de microtoxicidad, pero para los análisis se incluyeron todos los

resultados de las técnicas de biología molecular para la identificación de los alelos específicos.

Todos los estudios incluyeron pacientes que presentaron ANASS y/o anticuerpos anti músculo liso positivos, así como tuvieron pruebas de tamizaje para descartar infecciones virales hepáticas. Un estudio (Fainboim y colaboradores) empleó criterios de inclusión para definir la presencia de HAI similares a aquellos utilizados en el consenso de 1993, en cuya nomenclatura previa fueron denominados como pacientes con “Hepatitis activa crónica autoinmune”. 16 estudios de la búsqueda sistemática mundial fueron incluidos para extraer datos relevantes clínicos en una revisión descriptiva de dichas características, de los cuales seis fueron de Latinoamérica y 10 de otras regiones del mundo (Tabla 2).

Flujograma de los estudios incluidos en el meta-análisis:



7.2. Asociación del HLA con HAI.

En total 1769 individuos Latinoamericanos fueron incluidos, de los cuales 694 fueron pacientes con HAI y los restantes correspondieron a los controles sanos. El número definitivo de controles por caso en los estudios tuvo un rango entre 0,9 y 5,8. Los grupos serológicos DQ2 y DR52 fueron factores de riesgo para la HAI, mientras que el grupo DR5 y DQ3 fueron factores protectores en esta población. Los datos se muestran en la figura 3 y Tabla 3. En el nivel alélico se encontraron los siguientes alelos como factores de riesgo: DQB1*02, DQB1*0603, DRB1*0405, y DRB1*1301, mientras que los alelos DRB1*1302 y DQB1*0301 fueron encontrados como factores protectores. En aquellos estudios en los que se rechazó la hipótesis nula para el cálculo de Q junto con la evaluación del porcentaje de I^2 , se consideró heterogeneidad y se asumió el modelo de efectos aleatorios, esto fue concordante con la hipótesis planteada antes de realizar los mismos, de acuerdo con la diversidad de resultados encontrados en aquellos en los que se demostró heterogeneidad. No se demostró error de publicación a través de los gráficos de embudo ni del test de Egger. El OR tanto en el modelo de efectos fijos como el de efectos aleatorios fue significativo en los alelos encontrados de riesgo y de susceptibilidad, sin cambios significativos bajo el análisis de sensibilidad.

7.3. Análisis Funcional. El análisis funcional de los alelos DQ y DR mostró similitudes y diferencias en los aminoácidos críticos de la fosa de unión de péptidos a nivel de la cadena DRB1 (Tabla 4). Los alelos de riesgo DQB1*02 and

DQB1*0603 codifican la Glicina en la posición Gly β 13 y la leucina en la posición Leu β 26 en el bolsillo P4, mientras que el DQB1*0301 codifica aminoácidos pesados, alanina y tirosina respectivamente. La presencia de estos aminoácidos cambia las acomodaciones estructurales a nivel del bolsillo P4, lo cual puede brindar protección para el desarrollo de EAls. En la posición 30, los alelos de riesgo del DQB1 comparten aminoácidos hidrofílicos polares, como histidina y serina, en el bolsillo P6; mientras que el DQB1*0301 codifica la tirosina (aminoácido aromático). En la cadena DR β , la posición β 86 es crítica para la unión de péptidos para el reconocimiento por parte del receptor de células T. La susceptibilidad funcional para la HAI dada por los alelos HLA DRB1*1301 and DRB1*0301, está posiblemente asociada por la conformación de la fosa de anclaje a nivel del bolsillo P1 en la posición Val β 86. Por el contrario, el alelo DRB1*1302, que fue encontrado como factor protector, difiere solamente del DRB1*1301 en un aminoácido pequeño en dicha posición. El fenómeno de Valina – Glicina en dicha posición (valina $\rightarrow$ glycina β 86), también se ha descrito en la cadena DR β de otros alelos DRB1, asociado con LES. En el LES, los alelos DRB1*1501, DRB1*1503 y DRB1*0301, también comparten la presencia de una valina en la posición β 86, mientras que su contraparte protectora DRB1*0701 y DRB1*1101 tienen una glicina en dicha posición. Sin embargo la configuración de los aminoácidos de otros alelos de riesgo o protectores no sustenta completamente esta asociación en la HAI. De acuerdo a las secuencias de los aminoácidos, no se encontró relación directa que favoreciera la susceptibilidad entre los alelos DRB1*0405 y DRB1*1301 y la HAI. Los alelos DRB1*0401 y DRB1*0405 comparten una glicina en la posición β 86, mientras que el alelo DRB1*1501 codifica una valina en la

misma posición. La posición $\beta 71$ en la cadena $D\beta$ es altamente polimórfica entre los alelos de riesgo y de susceptibilidad encontrados. Sin embargo el alelo DRB1*1501, que se ha encontrado como protector en población de Norte América y del Norte de Europa, contiene una alanina en la posición $\beta 71$. La naturaleza hidrofóbica de la alanina podría dificultar la unión específica a dicho nivel y por ende facilitando ser un factor protector.

8. Discusión

El presente meta-análisis muestra especificidades particulares del HLA asociado con la HAI en pacientes latinoamericanos. Los grupos serológicos DQ2 y DR52 fueron encontrados como factores de riesgo, mientras que el grupo serológico DR3 que se ha descrito como factor de riesgo en otras poblaciones, no se encontró significativo en los pacientes latinoamericanos. El HLA DQ2 se ha encontrado también en una frecuencia relativamente alta en pacientes Europeos y Norte Americanos con HAI. El alelo DRB1*1301, descrito como factor de riesgo en estudios individuales para el desarrollo de HAI en pacientes latinoamericanos, fue confirmado en este estudio. Este alelo se ha encontrado en una alta frecuencia en pacientes Norte americanos que no tienen el alelo HLA DRB1*03 ni el DRB1*04. Se ha planteado en otros estudios, una hipótesis entre el alelo DRB1*1301 y los agentes virales disparadores, tales como la hepatitis A.

Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en los alelos específicos de riesgo de acuerdo a los diferentes tipos de HAI, este meta-análisis buscó los alelos de riesgo analizando los tipos de HAI como un rasgo común dentro de un mismo grupo. La HAI en niños y adolescentes incluyendo aquellos que son clasificados como tipo 2, ha sido descrita como una forma de presentación más agresiva con una mayor probabilidad de falla al tratamiento, comportamiento que es compartido por otras EAls que comienzan a una edad temprana. Este comportamiento amerita otros estudios posteriores y puede estar relacionado con el fenómeno de “anticipación genética” descrito en las enfermedades mendelianas y en algunas

EAls complejas como la AR. De acuerdo a los resultados, los polimorfismos del HLA pueden influir en la predisposición a desarrollar HAI independientemente del fenotipo de la misma.

Las características clínicas y serológicas de la HAI son similares a aquellas descritas en diferentes poblaciones del mundo. En los pacientes latinoamericanos y en el oriente de Estados Unidos se aprecia que es diagnosticada en estadios avanzados, en donde la cirrosis es más frecuente cuando se compara con Europa y con la India.

Las diferencias geográficas y raciales asociadas a una posibilidad de acceso pronto en un sistema de salud competitivo, pueden interactuar con el aparente comportamiento clínico de la enfermedad. Sin embargo, una asociación entre los alelos del DRB*04, el cual fue encontrado de riesgo en la población latinoamericana, se ha descrito en población de adultos mayores que desarrollan cirrosis.

La poliautoinmunidad (EAls que se presentan en un mismo paciente) ha sido descrita en pacientes con HAI, especialmente con la AITD, lo cual es una característica compartida con otras EAI. Adicionalmente, los alelos HLA DRB1*0401 y el DRB1*0405, los cuales son factores de riesgo para HAI, comprenden una secuencia denominada “epítotope compartido” que se encuentra entre las posiciones 69 a 74 en la tercera región hipervariable del dominio exterior del HLA DRB1. Este epítotope compartido se encuentra asociado con la AR en

varios grupos étnicos incluyendo aquellos de pacientes latinoamericanos. La HAI comparte la complejidad genética de la AR, T1D y otras EAls.

En conclusión este meta-análisis aporta al conocimiento de los factores genéticos que influyen la susceptibilidad de HAI en Latinoamérica y enfatiza que las EAls comparten un origen genético común a través diferentes variantes de susceptibilidad.

9. Referencias

- [1] Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497.
- [2] Czaja AJ. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:379-388.
- [3] Czaja AJ, Strettell MD, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:317-323.
- [4] Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028-2035.
- [5] Shankarkumar U, Amarapurkar DN, Kankonkar S. Human leukocyte antigen allele associations in type-1 autoimmune hepatitis patients from western India. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:193-197.
- [6] Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:578-84.
- [7] Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral immunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:844–850.
- [8] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
- [9] Alvarez E, Berg PA, Bianchi EB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.

- [10] Fainboim L, Marcos Y, Pando M, et al. Chronic Active Autoimmune Hepatitis in Children Strong Association with a Particular HLA-DR6 (DRB1*1301) Haplotype. *Hum Immun* 1994;41:146-150.
- [11] Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. In: Hansen JA ed. *Immunobiology of the Human MHC: Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference. Volume I.* Seattle, WA: IHWG Press, 2002.
- [12] Teufel A, Wornis M, Weinmann A, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5513-5516.
- [13] Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005;11:1862-1866.
- [14] Al-Chalabi T, Boccato S, Portman BC, McFarlane IG, Henegan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: A systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575-583.
- [15] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sacaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese Elderly in patients with Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945-1949.
- [16] Rafeey M, Kianrad M, Hasani A. Autoimmune hepatitis in Iranian children. *Indian J Gastro* 2007;26:11-13.
- [17] Fan LY, Tu XQ, Cheng QB, et al. Cytotoxic T Lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3056-3059.
- [18] Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology* 2005;5:27. Available from URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/5/27>

- [19] Bittencourt PL, Goldberg AC, Cançado EL, et al. Genetic Heterogeneity in Susceptibility to Autoimmune Hepatitis Types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1906-1913.
- [20] Pando M, Larriba J, Fernandez GC, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999;30:1374-1380.
- [21] Vazquez-Garcia MN, Alaez C, Olivo A, et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998;28:985-990.
- [22] Fortes MP, Machado IV, Gil G, et al. Genetic contribution of major histocompatibility complex class II region to type 1 autoimmune hepatitis susceptibility in Venezuela. *Liver Int* 2007;27:1409-1416.
- [23] Arango Barrientos M, Diaz Coronado JC, Ortega Castrillon JC, et al. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la hepatitis autoinmune en 48 pacientes de la ciudad de Medellín, 1980-2004. *IATREIA* 2005;18:160-166.
- [24] Londoño MC, Gonzalez LA, Cavarriaga JC, et al. Aplicación del modelo diagnóstico del grupo internacional para la hepatitis autoinmune (GIHA) en una población de pacientes de Medellín, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2003;1:16-19.
- [25] Czaja AJ, Donalson PT. Gender effects and synergisms with Histocompatibility Leukocyte Antigens in Type 1 Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2051-2057.
- [26] Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable Outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008. Available from URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05365.x>

- [27] Goldberg AC, Bittencourt PL, Mougín B, et al. Analysis of HLA Haplotypes in Autoimmune Hepatitis Type 1: Identifying the Major Susceptibility Locus. *Hum Immun* 2001;62:165-169.
- [28] Czaja AJ, Souto EC, Bittencourt PL, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002;37:302-308.
- [29] Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994;19:609-615.
- [30] Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immun* 2006;6:271-282.
- [31] Fu XT, Bono CP, Woulfe SL, et al. Functional Roles of DR(α , β 1*0401) Residues in T Cell Recognition. *J Exp Med* 1995;181:915-926.
- [32] Castaño-Rodríguez N, Díaz-Gallo LM, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;7:322-330.
- [33] Czaja AJ, Carpenter HA, Moore SB. Clinical and HLA phenotypes of type 1 autoimmune hepatitis in North America outside DR3 and DR4. *Liver Int* 2006;26:552-558.
- [34] Radstake TR, Barrera P, Albers MJ, Swinkels HL, van de Putte LB, van Riel PL. Genetic anticipation in rheumatoid arthritis in Europe. *J Rheumatol* 2001;28:962-967.
- [35] Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532-538.

- [36] Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The Kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immun* 2007;3:623-35.
- [37] Lim YS, Oh HB, Choi SE, et al. Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70-74 of the HLA-DRB1 molecule. *J Hepatol* 2008;48:133-139.
- [38] Anaya JM, Gómez L, Castiblanco J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol* 2006;13:185-195.
- [39] Delgado-Vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;6:402-408.
- [40] Gorodezky C, Alaez C, Murguía A, Rodríguez A, Balladares S, Vazquez M, et al. HLA and autoimmune diseases: type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmun Rev* 2006;5:187–94.

Tabla 2
Características Demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes con HAI en población mundial*

Región	Europa				Asia			Latinoamérica					Norte América						
Grupo de Estudio	Alemania	Italia	Italia	RU	Japón	Irán	China	India	Brasil	Brasil	Argentina	Méjico	Venezuela	Colombia	Colombia	USA	USA	USA	USA
	[12]	[13]	[13]	[14]	[15]	[16]	[17]	[18]	[19]	[19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[3]	[13]	[25]	[26]
Tipo de HAI (Tipo 1 o Tipo 2)	1,2	1	2		1	1,2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Número de pacientes incluidos	142	57	17	164	160	60	62	38	111	28	206	30	41	48	28	86	149	185	72
Edad en años (promedio)		45	18	53	55	8.4	46	36.3	12	4	22.5	12.5	34.9	34	38	43	47	45	50.5
% de mujeres con HAI	83.8	87.7	88.2	78	87.5	93.3	64.5	89.4	78.3	92.8	83.4	90	85.3	83.3	82.1	77.9	81.8	78	84.7
ANAS	76	60	0	78	84	67	71	39.4			66	56.70	77	83.3	81	15	76	28	73
SMA	71	77	0	75	64	53	24	63.1			86	53.30	79	68.4	89	29	74	22	41
SMA + ANA	47				95			10.5			48	33.40	56			56		47	
Anti mitocodriales						17		2.6						11.1	17				6
SLA							6												4
LKM-1		0	94	7		23	3					0				7	0	0	1
Anticuerpos Hepaticos citosoli tipo 1		0	23															0	
IgG mg/dL (Mediana)		2592	2600	2820	2610							7470	3587			3061	2460	3477	
Pacientes con Biopsia hepática		95	82					50						81	89		99		
Hepatitis de Interface		48	36					72.7									52	48	
Formación de rosetas								18.2											
Hepatitis periportal																41			
Necrosis en bandas		43	43						61	54						13	10	43	
Necrosis Multilobar																17	13		
Cirrosis		9	22					10.5	53	54					40	29	24	26	56
Enfermedad aguda					6	13		39.4											
Enfermedad crónica					94	83		60											
Falla hepática aguda fulminante						3													
Pacientes con EAIs asociadas				23	25	50		40	19	17	18	33	29	40	14	46.5			
Diabetes Mellitus Tipo 1				5				10											
EAT				13	12	5		8			6	10		19	11	21			
Colitis Ulcerativa				4	2	3										8			
LES					1	7					1	17		6					
Vitiligo						3		6						2					
Trombocitopenia								6			2								
Artritis reumatoide				5	1			6						2		1			
Síndrome de Sjögren					2			3				3				1			

Tabla 3
Polimorfismos del HLA DRB1 y DQB1 asociados con HAI en Latinoamérica

Alelos	DQB1*0301				DQB1*0603				DQB1*02				DRB1*0405				DRB1*1301				DRB1*1302			
País de estudio	Peso Relativo		Poder Esperado * E(DQB1*0301) = 0.43		Peso Relativo		Poder Esperado * E(DQB1*0603) = 0.08		Peso Relativo		Poder Esperado * E(DQB1*02) = 0.37		Peso Relativo		Poder Esperado * E(DRB1*0405) = 0.01		Peso Relativo		Poder Esperado * E(DRB1*1301) = 0.20		Peso Relativo		Poder Esperado * E(DRB1*1302) = 0.26	
	F	R	Ψ=0.2	Ψ=0.4	F	R	Ψ=3.4	Ψ=6.1	F	R	Ψ=1.4	Ψ=1.6	F	R	Ψ=14.4	Ψ=19.9	F	R	Ψ=2.7	Ψ=5.5	F	R	Ψ=0.1	Ψ=0.2
Argentina[10]	18.92	24.22	1.00	0.76	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21.06	22.18	0.84	1.00	NA	NA	NA	NA
Argentina[20]	NA	NA	NA	NA	87.66	61.53	0.99	1.00	NA	NA	NA	NA	48.80	48.80	1.00	1.00	45.71	25.73	1.00	1.00	27.74	27.74	1.00	1.00
Méjico[21]	19.30	24.59	0.94	0.54	12.34	38.47	0.65	0.94	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.96	15.61	0.66	0.99	NA	NA	NA	NA
Brasil[19]	61.78	51.19	1.00	0.93	NA	NA	NA	NA	70.27	70.27	0.27	0.47	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brasil[27]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.53	21.09	0.94	1.00	72.26	72.26	1.00	0.99
Venezuela[22]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29.73	29.73	0.15	0.25	0.25	51.20	0.72	0.72	7.74	15.40	0.71	0.99	NA	NA	NA	NA
Heterogeneidad:	Q	gl	valor-p	I ²	Q	gl	valor-p	I ²	Q	gl	valor-p	I ²	Q	gl	valor-p	I ²	Q	gl	valor-p	I ²	Q	gl	valor-p	I ²
	2.91	2	0.23	31.33	3.27	1	0.07	69.39	0.32	1	0.57	0	0.39	1	0.53	0	9.10	4	0.06	56.05	0.83	1	0.36	0

Tabla 4

Configuración de los residuos de aminoácidos del HLA DRB1 y DQB1 en los bolsillos del HLA

Asociación	Alelo	Población estudiada	Bolsillos del HLA y posiciones de los residuos de aminoácidos							
	DRB1		P6 β13	P4 β69	P4 β70	P4 β71	P4 β72	P4 β73	P4 β74	P1 β86
Riesgo	*0301	Norte América , Norte de Europa [3,4]	S	E	Q	K	R	G	R	V
	*0401	Norte América, India, Norte de Europa [3-5,29]	H	E	Q	K	R	A	A	G
	*0405	Latinoamérica, Japón [6,20,22]	H	E	Q	R	R	A	A	G
	*1301	Latinoamérica , India, Norte América [10,20-22,27,33]	S	E	D	E	R	A	A	V
Protección	*1302	Latinoamérica , India, Norte América [20,27]	S	E	D	E	R	A	A	G
	*1501	Norte América , Norte de Europa [3,4]	R	E	Q	A	R	A	A	V
	DQB1		P4 β13	P4 β26	P6 β30	P6 β37	P9 β38	P9 β57		
Riesgo		Latinoamérica , Europea, Norte América								
	*02	[4,12,13,19,22]	G	L	S	I	V	A		
	*0603	Latinoamérica [20,21]	G	L	H	Y	A	D		
Protección	*0301	Latinoamérica [10,19,21]	A	Y	Y	Y	A	D		

Tabla 5. Lista de Chequeo según criterios QUORUM

Categoría	Sub categoría	Descripción	¿Reportado? (Si/No)
Título		Se identifica como Meta-análisis o Revisión sistemática de ECCA	SI
Resumen		Usa un formato estructurado ¹	SI
	Objetivos	Se explicita la pregunta clínica	SI
	Fuente de datos	Bases de datos y otras fuentes de información	SI
	Métodos de la Revisión	Los criterios de selección (población, intervención, resultados y diseño), métodos de valoración de la validez, extracción de datos y características de los estudios, y detalles de la síntesis de datos cuantitativos que permitan su reproducción	SI
	Resultados	Características de los ECCA incluidos y excluidos; hallazgos cuali y cuantitativos (estimaciones puntuales IC); y análisis de subgrupos	No incluye ensayos clínicos, pero detalla los OR e intervalos de confianza de los estudios de casos y controles incluidos
	Conclusión	El resultado principal	Adecuado
Introducción		Se explicita el problema clínico, los fundamentos biológicos de la intervención y los fundamentos de la revisión	SI
	Selección	Criterios de inclusión y exclusión (definición de población, intervención, resultados principales, y diseño del estudio)	Se definen claramente
	Evaluación de la validez	Los criterios y el proceso utilizado (y los hallazgos)	Se anota específicamente el proceso para la validez de los datos
	Extracción de datos	Descripción del proceso (Ej: completado independientemente, en duplicado)	Se detalla específicamente
	Características de los estudios	Tipo de diseño, características de los pacientes, detalles de la intervención, definición de resultado y como se valoró la heterogeneidad.	Se especifica el tipo de estudios, población incluida. Se describen de manera completa los métodos estadísticos para determinar la homogeneidad y heterogeneidad
	Síntesis de datos cuantitativos	Las principales medidas de efecto (RR), método de combinación de resultados, (test estadístico e IC) manejo de los datos faltantes, forma de valoración de la heterogeneidad, racionalidad del análisis de sensibilidad y de subgrupos pre-especificados, y valoración del sesgo de publicación.	Se sintetizan las principales medidas en términos de OR

Resultados	Flujo de ECCA	Se provee información del flujo de ECCA (preferentemente diagrama)	Se expone el diagrama (Estudios de Casos y controles, no ensayos clínicos controlados)
	Características de los estudios	Datos descriptivos de cada ECCA (edad, tamaño de la muestra, intervención, dosis, duración, período de seguimiento)	Se detallan en la tabla correspondiente
	Síntesis de datos cuantitativos	Reporte de acuerdo en la selección y valoración de la validez; presenta un resumen sencillo de los resultados (para cada grupo de tratamiento en cada ECCA, para cada resultado primario), presenta datos como para calcular los tamaños de efecto e IC en el análisis por intención de tratar (Ej: tabla de 2x2, medias y DS, proporciones)	Se resumen los datos de todos los estudios
Discusión		Resume hallazgos claves, discute las inferencias clínicas basadas en la validez interna y externa; interpreta los resultados a la luz de la totalidad de la evidencia disponible, describe potenciales sesgos (Ej: de publicación) en el proceso de revisión; y sugiere investigaciones futuras	Si

Pies de Tabla:

Tabla 2.

* A menos de que sea indicado, los datos corresponden a porcentajes de los hallazgos positivos en la población con HAI estudiada en cada estudio.

ANAS: Anticuerpos antinucleares; SMA: Anticuerpos anti músculo liso; LKM1: Anticuerpos hepático/renales microsomales tipo 1; SLA: Antígenos solubles hepáticos; EAT: Enfermedad autoinmune tiroidea; RU: Reino Unido

Tabla 3.

F: Modelo fijo (Fixed Model), R: Modelo aleatorio (Random Model), Ψ : Odds Ratio, NA: Datos no disponibles, NS: No significativo estadísticamente, Q: test de Cochran, gl: grados de libertad, I^2 : test Higgins (%).

* $\alpha=0.05$.

§ Este estudio incluyó solamente menores de edad como pacientes, los demás estudios incluyeron menores de edad y adultos.

Tabla 4.

Las letras corresponden a la configuración de los aminoácidos:: S—serina, E—glutamato, Q—glutamina, K—Issina, R—arginina, G—glutamina α , V—valina, H—histidina, A—alanina, L—leucina, Y—tirosina, I—isoleucina, D—ácido aspártico.

Tabla 5. Elaborado con base en:

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; **354**: 1896-1900.

Tadio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Illersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. *Can Med Assoc J* 1994;150:1611-1615.

Grupos serológicos del HLA en pacientes Latinoamericanos con HAI

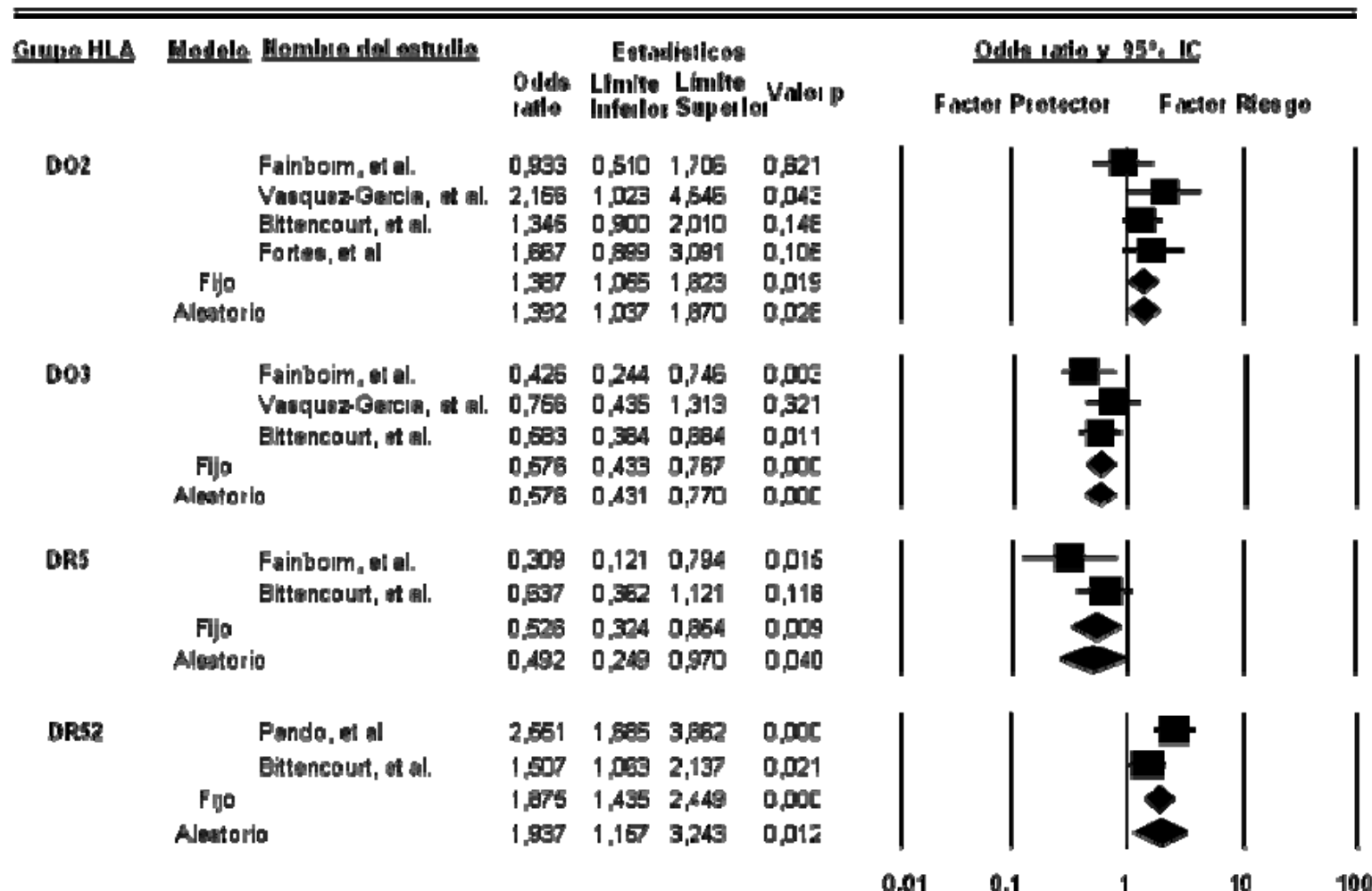


Fig. 3a. Gráficos forest plot del meta análisis para la especificidad serológica del HLA en los grupos DR y DQ en HAI en Latinoamérica. Cada gráfico muestra el tamaño del efecto y la precisión para estudios individuales y para el efecto combinado. Las cajas o cuadros son proporcionales en su tamaño al peso del estudio.

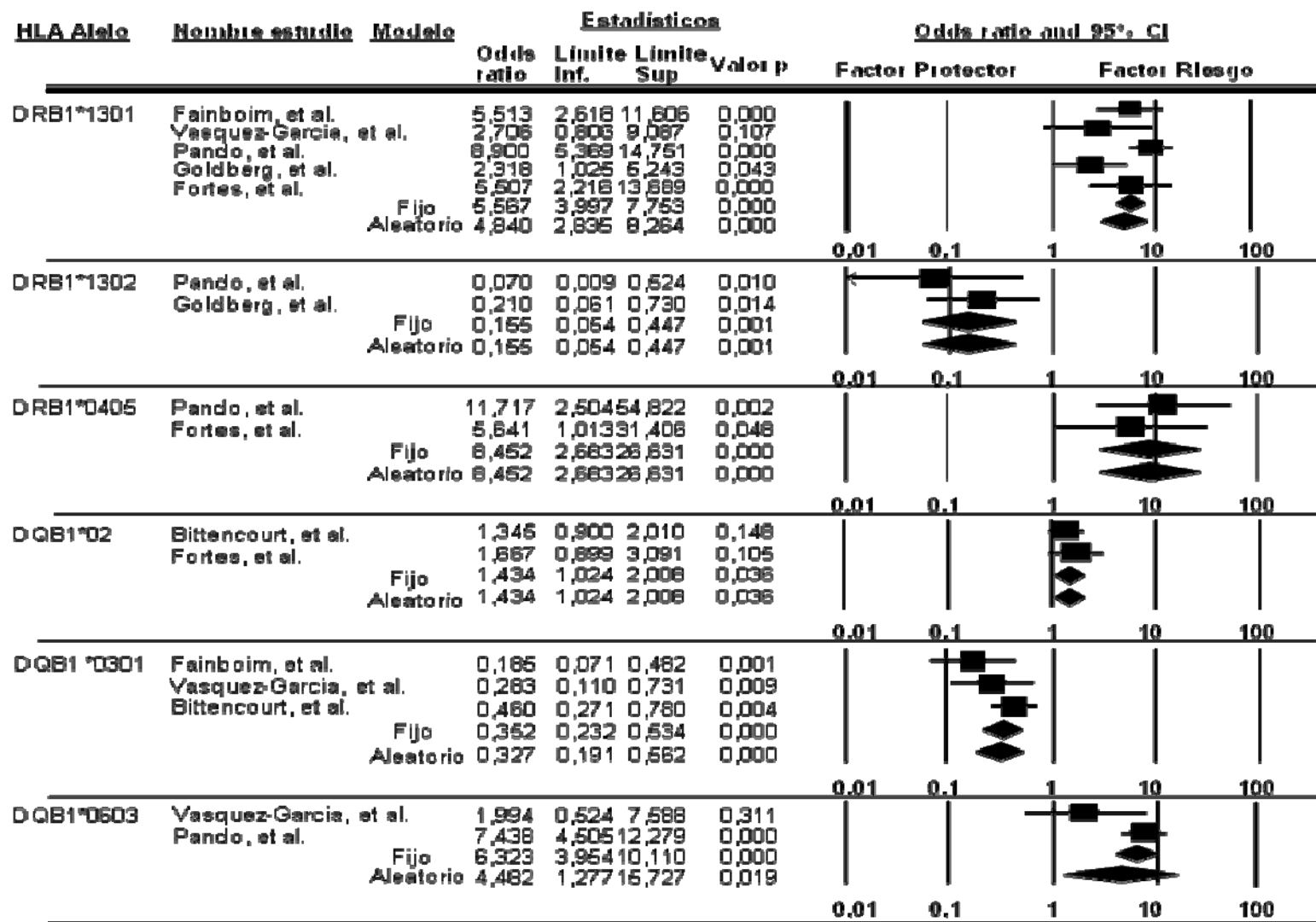


Figura 3b. Gráficos Forest Plots para el Meta-análisis de los alelos HLA DRB1 y DQB1