



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“CIRROSIS HEPÁTICA AUTOINMUNE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**TIPO: ANÁLISIS DE CASOS**

Presentando para optar el grado académico de:

**MÉDICO GENERAL**

**AUTOR: LUCÍA JANETH SANDOVAL MUÑOZ**

Riobamba – Ecuador

2019

**@2019, Lucía Janeth Sandoval Muñoz**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA  
CARRERA DE MEDICINA

**CERTIFICACIÓN:**

EL TRIBUNAL DE TRABAJO DE TITULACIÓN CERTIFICA QUE:

El Trabajo de Titulación modalidad Análisis de Casos, titulado “**CIRROSIS HEPÁTICA AUTOINMUNE**”, de responsabilidad de la señorita estudiante Lucia Janeth Sandoval Muñoz ha sido prolijamente revisado y se autoriza su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr. Rolando Teruel Gines

**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL**

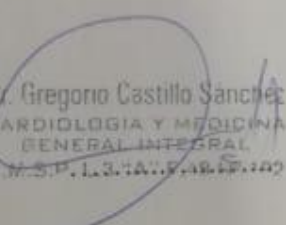


17/06/2019

Dr. Gregorio Castillo Sánchez  
CARDIOLOGÍA Y MEDICINA  
GENERAL INTEGRAL  
R.M.S.P. L.3.744.7.18.142

Dr. Gregorio Antonio Castillo Sánchez

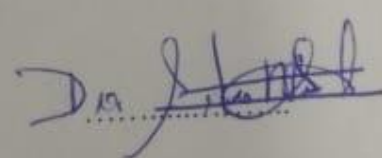
**DIRECTOR DEL TRABAJO DE  
TITULACIÓN**



17/06/2019

Silvia Aracelly Proaño Lucero

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



17/06/2019

Los juicios expuestos en el seguimiento del caso clínico con el tema: “CIRROSIS HEPATICA AUTOINMUNE”, como también contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de mi exclusiva responsabilidad, como autor del presente trabajo.

Riobamba, junio 2019

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a mis pacientes, a todas aquellas personas que padecen enfermedades catastróficas y aprenden a vivir con ello, a sus familias quienes en carne propia sienten el dolor de su ser querido que debe luchar día a día mientras se va desvaneciendo su existencia.

Está dedicado a mi padre, que hasta su último día de vida demostró fortaleza, perseverancia y valentía que le permitió combatir su enfermedad culminando todas sus metas propuestas, convirtiéndolo en un ejemplo a seguir.

Lucía Sandoval

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero agradecer a la Escuela de Medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, al director de mi caso clínico Dr. Gregorio Castillo, a la vez que a la miembro designada Dra. Silvia Proaño por todas las contribuciones realizadas para lograr la culminación de este trabajo.

A la vez expreso un profundo agradecimiento a mi madre, mi hijo, familiares y amigos por todo su cariño, apoyo y constancia, por ser el impulso que me ha ayudado en los momentos más difíciles de mi vida que me permitió continuar el camino cuando lo creí todo perdido.

Al Magister Edgar Sandoval mi padre quien creyó en mi desde el primer día que me decidí por esta hermosa carrera, apoyándome en cada paso que he dado y junto con mi madre me han regalado lo más valioso que mi familia tiene, sus valores lo cual se mantendrá transmitiéndose de generación a generación.

Lucía Sandoval

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	¡Error! Marcador no definido.
ABSTRACT.....	ix
CAPITULO I	
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.2 Definición .....	2
1.3 Etiología .....	2
1.4 Epidemiología.....	3
1.5 Factores de riesgo.....	3
1.6 Fisiopatología.....	4
1.6.1 <i>Mimetismo molecular</i> .....	4
1.6.2 <i>Células T reguladoras</i> .....	5
1.7 Clasificación.....	5
1.7.1 <i>Clasificación por autoanticuerpos</i> .....	6
1.8 Clínica .....	7
1.8.1 Asociaciones clínicas .....	7
1.9 Diagnóstico.....	8
1.10 Auxiliares diagnósticos .....	9
1.10.1 <i>Pruebas de laboratorio</i> .....	9
1.10.2 <i>Hallazgos histológicos</i> .....	10
1.11 <i>Diagnóstico diferencial</i> .....	10
1.12 Tratamiento .....	11
1.12.1 <i>Regímenes de inmunosupresión</i> .....	11
1.12.2 <i>Evolución tras la instauración del tratamiento inmunosupresor</i> .....	12
1.12.3 <i>Trasplante hepático</i> .....	13
1.13 Pronóstico .....	14
1.14 Complicaciones.....	14

<i>1.14.1 Cirrosis hepática</i> .....	14
<b>CAPITULO II</b>	
<b>2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO</b> .....	16
2.1. Datos de filiación .....	16
2.2. Antecedentes personales .....	16
2.3 Antecedentes familiares .....	17
2.4 Hábitos.....	17
2.5 Enfermedad actual .....	17
2.6 Examen físico .....	18
2.7 Diagnóstico presuntivo.....	19
2.8 Evolución del paciente en hospitalización .....	19
2.9 Exámenes complementarios .....	19
2.10 Diagnóstico Definitivo .....	23
2.11 Tratamiento .....	24
2.12. Seguimiento.....	24
<b>CAPITULO III</b>	
<b>3 HALLAZGOS</b> .....	26
<b>CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	28
<b>PERSPECTIVA DEL PACIENTE</b> .....	29
<b>CONSENTIMIENTO</b> .....	30
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	31
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<b>ANEXOS</b>	



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-1:</b> Características de los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes .....	5
<b>Tabla 2-1:</b> Clasificación de la Hepatitis Autoinmune por autoanticuerpos .....	6
<b>Tabla 3-1:</b> Criterios diagnósticos según IAHG .....	9
<b>Tabla 1-2:</b> Biometría hemática.....	19
<b>Tabla 2-2:</b> Química sanguínea .....	19
<b>Tabla 3-2:</b> Hormonas tiroideas.....	20
<b>Tabla 4-2:</b> Pruebas inmunológicas y marcadores tumorales.....	20
<b>Tabla 5-2:</b> Exámenes de control mes de agosto .....	24
<b>Tabla 6-2:</b> Exámenes de control noviembre.....	25

## RESUMEN

11-VI-19

En el presente trabajo se describe un paciente masculino de 57 años de edad con sintomatología inespecífica de un año de evolución, tratado en diferentes unidades de salud, desde el mes de enero del 2018 presenta ictericia tratado ambulatoriamente por varias ocasiones al presentar descompensación aguda es hospitalizado y se evidencia marcadores hepáticos elevados se diagnostica como hepatitis aguda tipo A clínicamente, sin embargo cuadro recidiva, por lo que se hospitaliza nuevamente y se realizan varios exámenes al ser descartadas otras patologías se decide realizar biopsia hepática en la que se llega al diagnóstico de hepatitis autoinmune y se inicia tratamiento inmunosupresor con adecuada respuesta sin embargo por la demora de diagnóstico; el paciente ya presenta signos de cirrosis se indica endoscopias secuenciales, a pesar de haber instaurado terapéutica prescrita para esta enfermedad paciente fallece por ruptura de varice esofágica la misma que es la complicación más común de la cirrosis a la cual había evolucionado su patología. La hepatitis autoinmune al ser una patología relativamente rara con una prevalencia de 11,6-17 casos por cada 100.000 habitantes y además ser más frecuente en mujeres no se lo toma como sospecha diagnóstica en primer lugar en este paciente, al ser su cuadro clínico recidivante el diagnóstico debe basarse en exámenes bioquímicos (ausencia de marcadores de hepatitis virales), inmunológicos (incluyendo la detección de autoanticuerpos) además de las características histológicas, al ser la morbimortalidad, en caso de cirrosis, falla hepática aguda y supervivencia libre de trasplante variable es necesario tomar en cuenta siempre este diagnóstico clínico dentro de nuestro cuadro diferencial ante sintomatología inespecífica de patología hepática.

**Palabras clave:** <HEPATITIS AUTOINMUNE> <CIROSIS HEPÁTICA> <VARICES ESOFÁGICAS> <HEPATITIS IDIOPÁTICA> <MARCADORES INMUNOLÓGICOS>.



*[Handwritten signature]*  
06/06/2019

## SUMMARY

In the current work, a 57-year-old male patient with nonspecific symptoms of one year of evolution, treated in different health units, is described since January 2018. He presents jaundice treated as outpatient treatment on several occasions when he presents with acute decompensation and there is evidence of elevated hepatic markers; it is diagnosed as acute type A clinical hepatitis, however recurrence, so it is hospitalized again and several examinations are made when other pathologies are ruled out. It is decided to perform a liver biopsy in which the diagnosis of hepatitis is reached autoimmune and immunosuppressive treatment is initiated with an adequate response but for the delay of diagnosis. The patient already shows signs of cirrhosis, sequential endoscopies are indicated, in spite of having established prescribed therapy for this disease, the patient dies due to rupture of esophageal voice, which is the most common complication of the cirrhosis to which his pathology had evolved. Autoimmune hepatitis, being a relatively rare pathology with a prevalence of 11,6-17 cases per 100,000 inhabitants and also being more frequent in women. It is not taken as a suspected diagnosis in this patient in the first place, as its clinical picture is recurrent the diagnosis should be based on biochemical tests (absence of viral hepatitis markers), immunological tests (including the detection of autoantibodies) as well as histological characteristics, as morbidity and mortality. In the case of cirrhosis, acute liver failure, and variable transplant-free survival is necessary to always take into account this clinical diagnosis within our differential table in the presence of nonspecific symptoms of liver pathology.

**Keywords:** <AUTOINMUNE HEPATITIS> <HEPATIC CIRRHOSIS> <ESOPHAGEAL VARICES> <IDIOPATHIC HEPATITIS> <IMMUNOLOGICAL MARKERS>.



## CAPITULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune comprende un conjunto de trastornos en los que el cuerpo desarrolla autoanticuerpos contra el tejido hepático, que resulta en destrucción y progresiva pérdida de función. Es una hepatopatía crónica de etiología desconocida descrita por primera vez por el doctor Waldenstrom en 1950, afecta principalmente a las mujeres, con una relación de 3-4 mujeres por cada hombre, y se caracteriza por hipergammaglobulinemia policlonal, particularmente de inmunoglobulina G (IgG), autoanticuerpos y hepatitis de interfaz.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes se dividen a su vez en dos grupos: el primero se caracteriza por daño hepatocelular (predominantemente en los hepatocitos portales y periportales) y su prototipo es la hepatitis autoinmune. El segundo se caracteriza por colestasis e incluye la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria (afecta a sus células del epitelio biliar, cada una con sus características distintivas).

En la HAI-1 se encuentran en un 60 a 90 % los anticuerpos antinucleares, anticuerpos de musculo liso y anticuerpos anti-neutrófilos, mientras que en la HAI-2 se detecta el anticuerpo microsomal anti-hígado / riñón tipo 1 o anti-lkm tipo 3 o anticuerpos contra hígado tipo citosol 1 antígeno.

Las manifestaciones son variables que van desde asintomáticas hasta hepatitis aguda severa o incluso fulminante, sus síntomas son fatiga, amenorrea, anorexia, dolor en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso, náuseas, ictericia y artralgias que generalmente involucran las articulaciones pequeñas.

El diagnóstico se basa en exámenes bioquímicos (ausencia de marcadores de hepatitis virales), inmunológicos (incluyendo la detección de autoanticuerpos) además de las características histológicas (incluyendo la hepatitis de la interfaz, y la formación de rosetas hepática y

emperipolesis considerado como sello distintivo de un diagnóstico oportuno aunque no patognomónica).

No existe un tratamiento uniforme y debe ser individualizado. El consenso de la Asociación Europea de estudio del Hígado y la guía de colangitis esclerosante primaria recomiendan que los pacientes con sobreposición HAI/CEP sean tratados además con el uso de terapia endoscópica cuando este indicado, con la combinación de azatioprina y prednisona.

## **1.2 Definición**

Se podría definir a la hepatitis autoinmune como los cambios inflamatorios que comprometen la histología del hígado sin tener una causa conocida y que cursan favorablemente con el tratamiento inmunosupresor, además junto a esto encontramos auto- anticuerpos circulantes y una elevada cantidad de globulina sérica. (Wu y Bath 2018)

Se describió esta patología por primera vez en el año de 1950 por Waldeström en una mujer joven que presentaba ictericia y alteraciones de laboratorio en exámenes de función hepáticas, asociadas a una hipergammaglobulinemia importante y a manifestaciones extrahepáticas (artralgias, amenorrea). (Garioud y Cadranet 2017, 1)

La enfermedad tiene un curso fluctuante y puede progresar hasta falla hepática. (Manzano-Robleda, y otros 2014, 2)

## **1.3 Etiología**

Posiblemente se deba a una mezcla, de factores ambientales, una ruptura de la tolerancia inmune y predisposición genética, finalmente produciendo lesión hepática. También se ha reconocido cierta relación con el uso de fármacos entre ellos: metildopa, nitrofurantoina , minociclina , adalimumab , infliximab pueden desarrollar una sintomatología muy parecida a la hepatitis autoinmune y aunque muchas remiten con el retiro del medicamento otras tantas pueden llevar a casos crónicos . Se ha descrito incluso infecciones virales previas como causa de una hepatitis autoinmune. ( Wolf 2017)

## **1.4 Epidemiología**

La Hepatitis Autoinmunitaria es una patología relativamente rara. Estadísticas Europeas indican una prevalencia es de 11,6-17 casos por cada 100.000 habitantes y su incidencia, de alrededor de 0,8-1,9 casos anuales por 100.000. Debido a que a menudo tiene un carácter subclínico, la prevalencia real de la HAI probablemente esté subestimada. Sin embargo se evidencia un predominio femenino, con una proporción de 3:1. Las primeras manifestaciones de la HAI pueden observarse entre el año de edad y la octava década, la mediana y el promedio de edad se sitúan en la cuarta década (mediana de edad de 40 años en el varón y de 50 años en la mujer), con dos picos de frecuencia en mujeres jóvenes menores de 20 años y en las mayores de 60. (Garioud y Cadranel 2017, 1)

La incidencia de hepatitis autoinmune varía según las razas esto se explica debido a la presencia de los diferentes polimorfismos en el sistema del antígeno leucocitario humano, se demostró que HLA DQ2 y DR52 son factores de riesgo para el desarrollo de hepatitis autoinmune en la población latinoamericana y el HLA DR3 y DQ2 en otros continentes especialmente el europeo y el norteamericano. Asimismo el HLA también podría explicar la presentación clínica y curso diferente de la hepatitis según el sexo. (Díaz Ramirez, y otros 2017)

En los pacientes aproximadamente el 30% de los adultos y hasta el 50% de los niños presentan cirrosis en el momento del diagnóstico. (Fábrega, y otros 2016, 497)

Reportes la sitúan como una de las causas importantes de trasplante hepático en nuestro medio. (Vargas, Torres y Benítez 2015, 260)

## **1.5 Factores de riesgo**

Aun se estudian factores que favorezcan la aparición de esta patología, pero más bien se da como resultado de un componente ambiental desencadenante que actúa en una persona que posee una predisposición genética.

La hepatitis A y el virus de Epstein Barr se ha considerado como un posible factor desencadenante de la hepatitis autoinmune, algunos fármacos también estarían relacionados con la HAI entre los

cuales están el propiltiuracilo y la nitrofurantoina. El sexo femenino se asoció con un riesgo más alto de desarrollar HAI, así como el tener otras enfermedades autoinmunes concomitantes como colitis ulcerosa, tiroiditis autoinmune, vitíligo y enfermedad de Graves.

## **1.6 Fisiopatología**

Como el nombre de la patología lo indica se conoce una base de autoinmunidad en su fisiopatología, similar a otras enfermedades autoinmunes, con reconocimiento de antígenos propios y una pérdida de tolerancia inmune generando una respuesta inmune contra los propios tejidos, siendo el hígado el principal comprometido. (Díaz Ramirez, y otros 2017)

El hígado es un órgano que tiene una inmunotolerancia importante gracias a citocinas inmunorreguladoras (interleucina 10 [IL-10] y factor de crecimiento transformante [TGF- $\beta$ ]), por lo que la patología autoinmunitaria es rara. La HAI podría deberse a una ruptura de esta tolerancia. Uno de los mecanismos sugeridos sería un posible mimetismo molecular de autoantígenos con agentes virales. En los pacientes que tienen una HAI, se han observado autoanticuerpos que presentan reacciones cruzadas con antígenos hepatocíticos, pero también con el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) o los virus de las hepatitis A o C. Este mecanismo también se ha descrito con fármacos ya mencionados anteriormente; lo que puede inducir una auténtica HAI en pacientes que tengan una susceptibilidad genética. (Garioud y Cadranel 2017, 5)

La fibrogenesis se observa como resultado de la actividad inflamatoria de las células estrelladas o de Ito que se transforman en miofibroblastos. Las proteínas de matriz se acumulan como inhibidores de tejidos y retrasan las acciones de las metaloproteinasas que degradan este depósito y mientras tanto las células estrelladas se mantienen activas por acción autocrina por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 2)

### ***1.6.1 Mimetismo molecular***

En pacientes que tienen predisposición genética, uno de los mecanismos que conducen a la aparición de fenómenos de autoinmunidad es el mimetismo molecular. La respuesta inmunológica reacciona de forma cruzada con patógenos o xenobioticos exógenos que son estructuralmente similares a auto antígenos hepáticos. Tenemos por ejemplo, CYP2D6 tiene homología con la

proteína temprana inmediata (IE) del virus herpes simple. Se ha observado reacción cruzada entre el epitopo CYP2D6 193-212 y regiones del virus de la hepatitis C (NS5B HCV 985-2990) y del citomegalovirus (exon CMV 130-135). En caso de fármacos, la inflamación hepática puede desaparecer espontáneamente o persistir tras suspender el fármaco y requerir tratamiento inmunosupresor. (Fábrega, y otros 2016, 495)

### 1.6.2 Células T reguladoras

Las células T reguladoras son clave para la autotolerancia y para limitar el daño autoinmune. En el adulto con HAI se ha confirmado que la función de estas células esta disminuida a nivel intrahepatico y no son capaces de limitar la expansión de los linfocitos T citotóxicos ni de las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. (Fábrega, y otros 2016, 495)

## 1.7 Clasificación

Las enfermedades hepáticas autoinmunes se dividen en 2 grupos: el primero grupo se caracteriza por daño predominantemente hepatocelular y su prototipo es la hepatitis autoinmune (HAI), mientras que el segundo se caracteriza por colestasis e incluye la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Estas enfermedades han sido identificadas como síndromes clínicos con sus propios criterios diagnósticos y presentaciones fenotípicas clásicas, sin embargo, no existe un agente etiológico o una vía patogénica característica que con su medición nos permita realizar un diagnóstico preciso. (Aguilar Nájera, Velasco Zamora y Torre 2015)

**Tabla 1-1:** Características de los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes

Característica	HAI	CBP	CEP
Edad de inicio	Todas las edades (picobimodal), 10-20 años y 40-50 años	Edad media 40 años	Todas las edades (usualemnte 4ta década)
Género	Mujer > hombre (3:1)	Mujer > hombre (9:1)	Hombre 7:3 mujer
ANA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Presente en ≈ 30-40% de los casos	No específica de CEP. Presente en 70%-80%
ASMA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Puede estar presente	Mayor del 83%
Anti-LKM-1	3-4% (clasifica la HAI en tipo 2)		
Anti-SLA/LP	10-30%	Puede estar presente	Puede estar presente
Panca	Mayor del 92%		26-94%
AMA	En títulos bajos en cantidad de 5-10 %	95% de los casos (altamente específico)	Si está presente es coincidental



Inmunoglobulinas	IgG elevada (> 1.2 X arriba del LSN)	IgM elevada en la mayoría	IgM elevada en el 45%
Colangiografía	Usualmente normal en 10% de los casos pueden existir cambios en los conductos intrahepáticos	Normal	Estenosis multifocal (patrón arrosariado) en todo el árbol biliar. Puede estar normal en CEP de pequeños conductos
Hepatitis de interfase	Hallazgo característico	Presente de forma variable	Presente de forma variable
Inflamación portal	Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado linfocítico	Infiltrado linfocítico
Cambios biliares	10% de los casos	Lesión inflamatoria del conducto	Fibrosis periductal (lesión en piel de cebolla)
Granulomas	No Lesión	Característica presente solo en algunos casos	Atípico (< 10%)

**Fuente:** Agilar Najera, O., Velasco Zamora, J. & Torre, A., 2015. Diagnostico y tratamiento de los Síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *ELSELVIER*, pp. 152

### 1.7.1 Clasificación por autoanticuerpos

Dentro del diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria la demostración de ciertos autoanticuerpos es uno de los elementos esenciales.

Los autoanticuerpos son el sello distintivo de la HAI y representan un elemento importante para establecer el diagnóstico, aunque hay que recordar que su presencia aislada no es suficiente para realizar dicho diagnóstico, ya que pueden estar presentes hasta en un 15% de la población general y pueden aparecer en otras enfermedades hepáticas tales como esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, toxicidad farmacológica, hepatitis víricas. (Fábrega, y otros 2016, 498)

Su presencia, pocas veces simultánea, ha permitido establecer una clasificación que se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 1-2:** Clasificación de la Hepatitis Autoinmune por autoanticuerpos

CARACTERÍSTICA	HAI I	HAI II	HAI III
Frecuencia	80-90%	10%	
Autoanticuerpos	ANA > 1/80 AML antiactina o SLA/LP	Anti-LKM1 Anti-LC1 Anti-LKM3 raro	Anti-SLA/LP
Población	Adultos ++	Niños ++ Adolescentes	
Gravedad	+	+++	
Respuesta al tratamiento	Fracaso infrecuente	Fracaso frecuente	
Recidiva	Variable	Frecuente	

**Fuente:** Garioud, A. & Cadranel, J., 2017. Hepatitis autoinmunitaria. *ELSELVIER*, pp. 3

## 1.8 Clínica

Casi siempre esta patología cursa a la cronicidad, debuta como una hepatitis aguda, aunque en ocasiones puede presentarse una hepatitis fulminante, es por esto que se debe tener la duda diagnóstica ante una insuficiencia hepática aguda. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se realiza cuando los síntomas no específicos del hígado priman entre ellos fatiga y las artralgias. En fin, la presentación de la hepatitis autoinmune es variable e incluso puede estar asintomática (Díaz Ramirez, y otros 2017)

La presentación clínica es inespecífica y se caracteriza por hallazgos que incluyen fatiga, letargia, anorexia, náuseas, amenorrea, pérdida de peso, prurito e ictericia, los síntomas de hepatopatía crónica evolucionada como el eritema palmar, hepatoesplenomegalia, telangiectasias también están presentes; la intensidad varía dependiendo de cada paciente. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 2)

El examen físico puede ser normal o puede haber hepatomegalia y esplenomegalia y signos de hepatopatía crónica, según el estadio de la enfermedad. (Fábrega, y otros 2016, 495)

En aproximadamente un cuarto de los casos, la manifestación corresponde a una hepatitis aguda citolítica, en ocasiones ictericia, que aparece de forma inaugural o en un paciente con hepatitis crónica no clasificada, con dos modos de evolución natural:

- ✓ Una evolución fluctuante, a menudo oligosintomática sin exacerbación de las transaminasas
- ✓ Una sucesión de exacerbaciones agudas más o menos sintomáticas separadas por períodos de remisión espontánea de varios meses. (Garioud y Cadranel 2017, 1-2)

### *1.8.1 Asociaciones clínicas*

La hepatitis autoinmune se ha asociado con otras enfermedades autoinmunitarias extrahepáticas, así como a enfermedades sistémicas. Estas manifestaciones autoinmunitarias aparecen en la mayoría de los casos de forma secuencial, y no simultáneas. (Garioud y Cadranel 2017, 2)

Las afectaciones extrahepáticas asociadas a la hepatitis autoinmune en un 10%-50%; de forma frecuente: Tiroiditis de Hashimoto, Rectocolitis ulcerohemorrágica, Enfermedad celíaca y de forma rara o infrecuente Artritis reumatoide, Liquen plano, Diabetes tipo 1, Síndrome CREST

(calcinosis, Raynaud, esófago, esclerodactilia, telangiectasias), Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, Anemia hemolítica, Vitíligo, Alopecia. (Garioud y Cadranel 2017, 2)

## **1.9 Diagnóstico**

Para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune se compone de las características clínicas juntos con resultados de laboratorio alterados. En primer lugar se debe descartar otras causas de hepatitis que lleven a la cronicidad entre ellas el consumo de alcohol, hepatitis inducida por drogas o aquellas de origen viral. (Manns, Lohse y Vergani 2015)

El diagnóstico de HAI no se ha establecido con claridad; sin embargo, algunos autores proponen definirla como hepatitis clínicamente evidente (ictericia, fatiga, fiebre, náusea), elevación de enzimas hepáticas (ALT > 5 veces el límite superior normal del laboratorio y bilirrubina total > 2.2 mg/dL) en un periodo no mayor a 30 días en pacientes a los que se descartó infección viral o uso de sustancias tóxicas. La presentación aguda severa o fulminante de HAI es aquella que se acompaña de encefalopatía en las 26 semanas de inicio de síntomas con o sin cirrosis. (Manzano-Robleda, y otros 2014, 53)

El diagnóstico definitivo de HAI requiere de la exclusión de otras enfermedades similares, así como de hallazgos de laboratorio que indiquen reactividad inmune sustancial y características histológicas de hepatitis de interfase. Un diagnóstico probable se justifica cuando los hallazgos son compatibles con HA pero no suficientes para un diagnóstico definitivo. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 4)

La mayoría de los casos se diagnostican en el estadio de hepatitis crónica, por tanto, el diagnóstico puede establecerse cuando la hepatitis crónica alcanza un estadio de fibrosis extensa o de cirrosis, que está presente en el 30% de los casos en el momento del diagnóstico en la biopsia hepática (Garioud y Cadranel 2017, 1)

**Tabla 1-3:** Criterios diagnósticos según IAHG

Criterios diagnósticos	Puntaje
Autoanticuerpos:	
- ANA o AML o LKM $\geq$ 1/40	1
- ANA o AML o LKM $\geq$ 1/80	2
- SLA/LP positivos (>20 unidades)	
IgG (o -globulinas):	
- >límite superior de lo normal	1
- >1,10 $\times$ límite superior de lo normal	2
Histología hepática:	
- compatible con HAI	1
- típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral:	
- sí	2
- no	0

Fuente: Garioud, A. & Cadranel, J., 2017. Hepatitis autoinmunitaria. *ELSEVIER*, pp. 4

### 1.10 Auxiliares diagnósticos

La biopsia hepática es una herramienta valiosa para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, sin embargo en algunas ocasiones la condición clínica de los pacientes contraindica su realización por lo que hay que tener en cuenta otros auxiliares diagnósticos. (Díaz Ramirez, y otros 2017)

#### 1.10.1 Pruebas de laboratorio

Dentro de las alteraciones en exámenes de laboratorio tenemos la elevación de 1.5 a 30 veces el límite superior de la actividad sérica de las transaminasas, alanina y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) que es característica de la hepatitis autoinmunitaria. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina y de la gamma-glutamil-transpeptidasa suele estar aumentada, pero pocas veces de forma tan marcada; la bilirrubina total está elevada en caso de actividad intensa de la hepatitis, pero también en caso de cirrosis y constituye un marcador de insuficiencia hepatocelular asociada. (Garioud y Cadranel 2017, 2)

Sin embargo, el grado de elevación de ALT no refleja de forma fiable la gravedad del daño histológico en la HAI. De hecho, es bien conocida la persistencia de actividad inflamatoria, a veces incluso intensa, a nivel histológico en pacientes en los que se ha producido una remisión

bioquímica espontánea (normalización de las aminotransferasas y niveles de IgG). Estas remisiones bioquímicas espontáneas pueden demorar el diagnóstico, y la reaparición de enfermedad clínica ser evidente solo meses o años más tarde. (Fábrega, y otros 2016, 498)

El aumento de los niveles de gammaglobulinas o de IgG se encuentra en aproximadamente el 85% de los pacientes con HAI, incluso en ausencia de cirrosis, junto con niveles de IgA e IgM normales. Esta prevalencia tiende a ser menor en los pacientes con un comienzo agudo de la enfermedad. (Fábrega, y otros 2016, 498)

### ***1.10.2 Hallazgos histológicos***

Se recomienda realizar biopsia hepática para establecer el diagnóstico; sin embargo, en las presentaciones agudas no debe ser un factor que retrase el inicio de tratamiento. (Manzano-Robleda, y otros 2014, 53)

No existen lesiones específicas de hepatitis autoinmune, pero algunos elementos histológicos son muy sugestivos, como la presencia de lesiones necróticas-inflamatorias que predominan a nivel periportal, con presencia de un infiltrado de células mononucleadas; este infiltrado está constituido mayoritariamente por linfocitos T-CD4+, linfocitos B y plasmocitos dicho infiltrado puede invadir el lobulillo hepático debido a una ruptura de las placas limitantes lobulillares. En las formas más graves se observa infiltrado que puede ser panlobulillar, que une el espacio porta con la región centrolobulillar. En el 10-20% de los casos, pueden observarse hepatocitos multinucleados, e incluso células gigantes. No se observan granulomas ni depósitos de hierro. (Garioud y Cadranel 2017, 3)

Diferentes grados de fibrosis pueden estar presentes en el momento del diagnóstico y aproximadamente en un tercio de los pacientes adultos ya existe cirrosis establecida. Ni la actividad necroinflamatoria ni la gravedad de la HAI valorada por histología siguen un curso paralelo a la actividad bioquímica de la enfermedad; por esto la biopsia no solo proporciona información diagnóstica sino también pronóstica. (Fábrega, y otros 2016, 500)

### **1.11 Diagnóstico diferencial**

Para realizar un diagnóstico diferencial se deben tomar en cuenta todas aquellas patologías que lleven a inflamación hepática y termine en la cronicidad.

Otras patologías que pueden tener características parecidas son hepatitis virales y aquellas que son inducidas por drogas ya que comparten semejanzas histológicas y bioquímicas. En la enfermedad de Wilson y la esteatosis hepática no alcohólica si existieran autoanticuerpos positivos (ANA positivos).

## **1.12 Tratamiento**

La combinación de prednisolona con azatioprina fue el esquema medicamentoso de inducción más utilizado y es el tratamiento de elección según diferentes guías de práctica clínica y se recomienda el inicio diferido de la azatioprina (2 semanas después del inicio de la prednisolona) para evitar efectos adversos relacionados con la azatioprina. Este tratamiento permite plantear un ahorro de corticoides, manteniendo un inmunosupresor como tratamiento de fondo. ( Wolf 2017)

La persistencia de aminotransferasas elevadas es indicativa de actividad histológica, progresión de la enfermedad, y de recaída tras la retirada del tratamiento inmunosupresor. Por tanto, el tratamiento está indicado en todos los pacientes con enfermedad activa. (Fábrega, y otros 2016, 501)

La terapia con glucocorticoides altera la liberación de citoquinas y mejora el número y la función de las células T reguladoras, inhibe la acción de TGF- $\beta$ , favorece la desaparición de los inhibidores de metaloproteinasas, permite la degradación de la matriz fibrotica e induce la apoptosis de las células estrelladas. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 2)

La aparición de efectos adversos relacionados con los corticoides obliga a la suspensión del tratamiento en un 15% de los pacientes. (Fábrega, y otros 2016, 503)

### ***1.12.1 Regímenes de inmunosupresión***

Los distintos regímenes de inmunosupresión serán individualizados y se instauraran acorde a la evolución de la enfermedad. Se debería aumentar la inmunosupresión si reaparece la actividad inflamatoria cuando se este disminuyendo la inmunosupresión o si esta ocurre en el periodo de tratamiento de mantenimiento; algunos de los regímenes utilizados se muestran a continuación. (Fábrega, y otros 2016, 501)

- ✓ **Monoterapia con dosis altas de prednisona:** Se inicia el tratamiento con 60 mg al día de prednisona y disminución progresiva: 40 mg la segunda semana, 30 mg la tercera y cuarta semana, y posteriormente 20 mg al día hasta alcanzar los objetivos del tratamiento. (Fábrega, y otros 2016, 501)
- ✓ **Terapia combinada desde el comienzo:** Se instauran a la vez una dosis fija de azatioprina (50 mg/día en EE. UU. o 1-2 mg/kg /día en Europa) y una dosis decreciente de prednisona (30 mg/día la primera semana, 20 mg/ día la segunda, 15 mg/día la tercera y cuarta, 10 mg/día posteriormente de mantenimiento). Este régimen es apropiado para aquellos pacientes con alto riesgo de presentar efectos adversos derivados de altas dosis de corticoides. (Fábrega, y otros 2016, 501)
- ✓ **Monoterapia inicial con prednisona seguida de azatioprina:** Este es el régimen de tratamiento recomendado se inicia con 0,5-1 mg/kg/día de prednisona y se disminuye progresivamente: 50 mg la segunda semana, 40 mg la tercera, 30 mg la cuarta, 25 mg la quinta, 20 mg la sexta, 15 mg la séptima y la octava, 12,5 mg la octava y la novena y 10 mg posteriormente de mantenimiento. La administración de azatioprina puede iniciarse si la bilirrubina es inferior a 6 mg/dl, idealmente 2 semanas después del inicio con prednisona en dosis de 50 mg al día y esta se incrementara en la quinta semana en dosis de 1-2 mg/kg día, que se mantienen hasta alcanzar el objetivo terapéutico. La dosis de azatioprina se debe ajustar en función de la edad, comorbilidades, gravedad de la presentación, toxicidad y respuesta al tratamiento. (Fábrega, y otros 2016, 501)

### ***1.12.2 Evolución tras la instauración del tratamiento inmunosupresor***

El tratamiento debe mantenerse hasta:

- ✓ **Respuesta completa:** La remisión se define como la ausencia de síntomas con mejoría del tejido hacia cirrosis inactiva o histología normal. La evaluación histológica debe hacerse antes de suspender el tratamiento pues es esencial documentar la remisión. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 5)
- ✓ **Recaída:** Se define como la reaparición de síntomas o elevación de ALT por encima de 3 veces su valor normal, pero puede estar presente con aumentos más discretos de la ALT y/o de los niveles de IgG; la biopsia hepática no es necesaria para confirmar la recaída, ya que las elevaciones de ALT son altamente predictivas de este proceso. Las recaídas son frecuentes ocurren entre un 50-90% tras la suspensión del tratamiento, y se observan típicamente en los primeros doce meses tras la retirada del tratamiento de mantenimiento.

Las recaídas se asocian con más frecuencia con: a) inicio grave de la enfermedad; b) respuesta lenta al tratamiento inmunosupresor; c) persistencia de elevación de transaminasas y/o gammaglobulinas e IgG; d) inflamación residual en la y e) duración corta del tratamiento inmunosupresor. Las recaídas deben tratarse con el mismo régimen inmunosupresor con el que se indujo la respuesta. (Fábrega, y otros 2016, 502)

- ✓ **Respuesta incompleta:** Ocurre en un 13% de los casos y se define como la mejoría de los parámetros analíticos, clínicos e histológicos, sin alcanzar la remisión completa a pesar de un adecuado cumplimiento terapéutico durante al menos dos años. Incluye la persistencia de alteración de las aminotransferasas o la presencia de hepatitis de la interfase en biopsia realizada con pruebas hepáticas normales a los 24 meses del adecuado cumplimiento terapéutico. La estabilización se puede conseguir con azatioprina en una dosis de 2 mg/kg día, o bien con dosis bajas de prednisona (10 mg/día o menos) de manera indefinida. (Fábrega, y otros 2016, 502)
- ✓ **Fracaso del tratamiento:** La falla terapéutica connota el deterioro del tratamiento y se caracteriza por el empeoramiento con respecto a los valores previos de la AST (aspartato aminotransferasa) o bilirrubina total, actividad histológica y/o aparición de ascitis o encefalopatía. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 5)

Los pacientes con HAI de inicio agudo y grave deben ser tratados con metilprednisolona endovenosa en dosis de al menos 1 mg/kg /día tan pronto como sea posible, y considerarse para trasplante urgente si no se produce mejoría en los siete primeros días de tratamiento en los niveles de bilirrubina, debido a la elevada mortalidad de estos casos. En los pacientes con HAI sin fallo agudo que no responden al tratamiento inicial, debe confirmarse la adherencia al tratamiento o una alteración en el metabolismo de la azatioprina que explique esta ineficacia del tratamiento. (Fábrega, y otros 2016, 503)

### ***1.12.3 Trasplante hepático***

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de las formas fulminantes y de las formas crónicas que han alcanzado el estadio de cirrosis avanzada, el trasplante presenta buenos resultados, con una supervivencia a los 5 y 10 años de alrededor del 75%; la recidiva tras la realización de un trasplante hepático se produce en alrededor del 30% de los casos tras un plazo promedio de 4,6 años. (Garioud y Cadranel 2017, 8)



### **1.13 Pronóstico**

La morbimortalidad, en caso de desarrollo de cirrosis, falla hepática aguda y supervivencia libre de trasplante es variable y está influenciado por la severidad de la presentación inicial, el reconocimiento temprano de la enfermedad, la coexistencia de otras condiciones que afecten el hígado, la instauración de un tratamiento oportuno y adecuado, la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y el grado de respuesta al tratamiento. (Díaz Ramirez, y otros 2017)

La recurrencia de hepatitis autoinmune postrasplante ha sido descrita entre 12 y 46%. (Díaz Ramirez, y otros 2017)

Se ha demostrado que sin tratamiento el curso de la enfermedad es fatal ya que las tasas de supervivencia de 5-10 años son menores al 50%. Mientras que una supervivencia significativa (mayor al 80% a 10 años) se ha observado en pacientes en tratamiento con corticosteroides. (Cob Guillén, Cohen-Rosenstock y Piedra Carvajal 2018, 6)

### **1.14 Complicaciones**

La enfermedad, si no se trata, generalmente evolucionara a cirrosis e insuficiencia hepatocelular. (Fábrega, y otros 2016, 495)

#### ***1.14.1 Cirrosis hepática***

La cirrosis es un proceso caracterizado por la aparición progresiva de zonas de extinción del parénquima hepático, sustituidas por fibrosis, con desarrollo de nódulos de regeneración y alteración de la arquitectura normal del hígado. (Rincón y Bañares 2016, 598)

Actualmente esta entidad es un problema de salud mundial; aparece en la fase final de distintas enfermedades crónicas que afectan al; sus consecuencias son el desarrollo de hipertensión portal y la aparición de insuficiencia hepática. El único tratamiento curativo es el trasplante hepático. (Gómez Mantilla, y otros 2016, 44)

El desarrollo progresivo de hipertensión portal constituye el acontecimiento fisiopatológico clave en su evolución, y es el factor de riesgo más relevante para la descompensación de la cirrosis; por el contrario, la mejoría del grado de hipertensión portal como consecuencia del tratamiento etiológico o vasoactivo reduce el riesgo de complicaciones. (Rincón y Bañares 2016)

La supervivencia de los pacientes con enfermedad compensada es relativamente prolongada, es decir, el pronóstico es relativamente bueno; y en la mayoría de las series publicadas la supervivencia a los cinco años de seguimiento alcanza 90 % de los casos. No obstante, los pacientes diagnosticados con cirrosis compensada tienen 30 % de riesgo de desarrollar ascitis a los cinco años, lo cual disminuye la supervivencia de estos enfermos de 90 % a 50 %. Una vez que la cirrosis se ha descompensado, el pronóstico es malo en un corto período de tiempo. (Gómez Mantilla, y otros 2016, 44)

## CAPITULO II

### 2. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

#### 2.1. Datos de filiación

Paciente de 57 años de sexo masculino, casado, etnia mestiza, nace en Otavalo y reside en Quito, instrucción superior completa (Magister en administración de empresas).

#### 2.2. Antecedentes patológicos personales

##### 2.2.1. Clínicos

- ✓ Hipotiroidismo diagnosticado hace 10 años en tratamiento con Levotiroxina de 75 microgramos vía oral cada día.
- ✓ Poliglobulia en tratamiento con Ácido acetil salícico 100 mg vía oral cada día, diagnosticado hace 20 años
- ✓ Alzheimer temprano diagnosticado hace 4 años en tratamiento con Rivastigmina parche dérmico 10 cc cada día, se mantenía en tratamiento constante con psiquiatra particular quien a más del tratamiento farmacológico instauro ejercicios para prácticas de memoria.
- ✓ Hepatitis viral tipo A hace 6 meses

##### 2.2.2. Quirúrgicos

- ✓ Oculoplastia a los 10 años de edad por ptosis palpebral congénita.

##### 2.2.3. Alergias

- ✓ Yodo

### **2.3 Antecedentes familiares**

- ✓ Madre fallida: cáncer de colon hace 2 años.
- ✓ Padre fallecido: cáncer de piel.

### **2.4 Hábitos**

- ✓ Alimenticios: 4 comidas al día, refiere no consumir azúcar y evita las grasas saturadas
- ✓ Miccional: 3 veces al día y 2 en la noche
- ✓ Deposición: 1 vez al día
- ✓ Alcohol: desde los 25 años hasta hace 15 años de forma ocasional (una vez cada 3 meses hasta llegar a la embriaguez)
- ✓ Tabaco: no refiere
- ✓ Drogas: no refiere

### **2.5 Motivo de consulta**

Ictericia

### **2.6 Enfermedad actual**

Paciente refiere que desde diciembre 2017 como fecha real y aparente y sin causa aparente presenta ictericia escleral, astenia y pérdida de peso no cuantificada, 4 semanas después esta sintomatología se exagera a ictericia generalizada, coluria, hipoacolia, prurito palmar y plantar, parestesias de miembros inferiores con esta sintomatología acude a emergencia donde le realizan exámenes y recibe tratamiento Complejo B con el cual el cuadro no mejora, paciente acude a medico particular quien envía tratamiento con terapia alternativa con mejoría parcial. En junio de 2018 teniendo como causa aparente ingesta de comida copiosa (parrillada) se reagudiza la sintomatología: ictericia generalizada, coluria, hipoacolia, prurito palmar y plantar, con este cuadro acude a consulta externa de gastroenterología y se decide su ingreso.

## 2.7 Examen físico

### 2.7.1 Examen físico general:

A su ingreso signos vitales: tensión arterial: 140/90 mmHg brazo derecho; frecuencia cardíaca 90 latidos, frecuencia respiratoria: 20; saturación de oxígeno: 95% aire ambiente; medidas antropométricas: peso 53 kilogramos; talla 159 centímetros, índice de masa corporal: 21 cm/kg.

Paciente consciente, orientado en espacio y persona, desorientado en tiempo, presenta bradipsiquia, no alteraciones sensorio-perceptivas. Al momento afebril

### 2.7.2 Examen físico por regiones

Piel y anexos: Piel icterica +++/+++

Cabeza: normocefalica,

Ojos: pupilas isocoricas, normorreactivas a la luz y acomodación conjuntivas rosadas, escleras ictericas +++/+++

Boca: mucosas orales secas, orofaringe no congestiva

Cuello no se palpan adenopatias, tiroides 0A, movilidad conservada, no ingurgitacion yugular, no se palpa hipertrofia parotidea.

Torax: simetrico, expansibilidad conservada, vello axilar disminuido.

Corazon: ruidos cardiacos ritmicos normofonicos, no se auscultan soplos.

Pulmones: expansibilidad pulmonar conservada, murmullo vesicular conservado.

Abdomen: presencia de telangiectasias, suave depresible no doloroso a la palpacion superficial ni profunda, no viceromegalias, no ascitis, ruidos hidroaereos presentes.

Extremidades superiores: se palpa hipoatrofia de eminencia tenar e hipotenar, no edemas, fuerza y movilidad conservada, pulsos distales presentes.

Extremidades inferiores: simetricas, no edemas, fuerza y movilidad conservada, pulsos distales presentes.

Región inguinogenital/anoperineal: no valorado

## 2.8 Diagnóstico presuntivo

- ✓ Hepatitis de etiología a determinar.
- ✓ Cirrosis hepática de etiología a determinar
- ✓ Hipotiroidismo
- ✓ Enfermedad de Alzheimer temprano

## 2.9 Evolución del paciente en hospitalización

### 2.10 Exámenes complementarios

#### 2.10.1 Laboratorio

**Tabla 2-1:** Biometría hemática

PARAMETRO	01/2018	02/2018	03/2018	04/2018	05/2018	07/2018	V. normales
GLOBULOS BLANCOS	4.7	5.43		4.4	4.11	5	4.5-10
BASOFILOS%	2	0.4		0.4	1	0.2	0.2-1
EOSINOFILOS%	2.4	2.5		1.9	2.7	1.9	0.9-2.9
NEUTROFILOS %	50.6	39		33	34.3	53.4	40-65
LINFOCITOS%	33.7	50.8		53.5	52.8	30.9	40.5-45.5
HEMATOCRITO	50.4	49.4		54.3	54.3	50.2	37-47
HEMOGLOBINA	17.3	16.6		18.3	18.6	17.5	12-16
CONTAJE DE PLAQUETAS		220		102		137	130-400
TTP	31					43.6	
TP	11.5	11.7	13.7			21.5	10-14
INR	0.96	1.96	1.14				

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

**Tabla 2-2:** Química sanguínea

PARAMETRO	01/2018	02/2018	03/2018	04/2018	05/2018	07/2018	V. normales
GLUCOSA		96.4		132	134	99	70-110
CREATININA	1.13	0.96	1.01		1.1	1.07	0.5-0.9
UREA	28				28.6	31	10-50
B. TOTAL	8.41	6.01	1.21		0.97	10.76	0.20-1.0
B. DIRETA	7.38	4.84	0.71		0.27	7.19	0-0.30
B. INDIRECTA	1.03	1.17	0.5		0.70	3.57	0-0.70
AST	1470 (36.7N)	1205.3 (30.1N)	292 (7.3N)		84.9 (2.1N)	2603 (65.0N)	15-40
ALT	2300 (35.3N)	645.9 (9.9N)	405 (6.2N)		112.2 (1.7N)	2137 (32.8N)	30-65

<b>GGT</b>	532 (6.2N)				171 (2.0N)	197 (2.3N)	5-85
<b>FOSFATASA ALKALINA</b>	239 (1.7N)		164 (1.17N)		149 (1.0N)	236 (1.6N)	50-140
<b>CALCIO EN SUERO</b>							
<b>NA</b>	138				139	137.2	135-145 mEq/L
<b>K</b>	4.35				4.5	4.2	3.5-5mEq/L
<b>CL</b>	96				102	105	
<b>PROTEINAS TOTALES</b>	7.60		8.8			7.6	6.4-8.2 g/dL
<b>ALBUMINA</b>	3.4		3.3		4.2	2.5	3.5-5.2 g/dL

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

**Tabla 2-3: Hormonas tiroideas**

<b>PARAMETRO</b>	<b>02/2018</b>	<b>04/2018</b>	<b>05/2018</b>	<b>07/2018</b>
<b>FT4</b>		15.6		19.6
<b>TSH</b>	1.07	0.20	0.40	3.42

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

**Tabla 2-4: Pruebas inmunológicas y marcadores tumorales**

<b>PARAMETRO</b>	<b>01/2018</b>	<b>07/2018</b>	<b>V. NORMALES</b>
<b>HBS-AG</b>	0.376		Reactivo mayor a 1
<b>HEPATITIS A-IGM</b>	0.14	0.08	Reactivo mayor a 1.2
<b>HEPATITIS A- IGG</b>	7.11	6.92	Reactivo mayor a 1.6
<b>HEPATITIS B IGM</b>	0.08	0.06	Reactivo mayor a a 1.2
<b>HEPATITIS C</b>	0.04	0.05	Reactivo mayor a 1
<b>CITOMEGALOVIRUS IGG</b>	0.22	0.98	Reactivo mayor a 6
<b>CITOMEGALOVIRUS IGM</b>	0.18	0.26	Reactivo mayor a 1
<b>HIV 1-2</b>	0.19	0.07	Reactivo mayor a 1
<b>VDLR</b>	0.18	0.20	Reactivo mayor a 1
<b>HERPES I IG-.M</b>	7.4		Positivo mayor a 25 U/ml
<b>HERPES II IG-.M</b>	8.1		Positivo mayor a 25 U/ml
<b>HERPES I IG-.G</b>	10.9	200	Positivo mayor a 25 U/ml
<b>HERPES II IG-.G</b>	3.4	2.6	Positivo mayor a 25 U/ml
<b>EPSTEIN BARR IGG</b>	75.67	62.44	Reactivo mayor a 1
<b>EPSTEIN BARR IGM</b>	0.35	0.92	Reactivo mayor a 1
<b>ANA</b>	Negativo	Negativo	
<b>ANTI-DNA NATIVO</b>	Negativo		
<b>IGG TOTAL</b>	2870	3650	
<b>IGM TOTAL</b>	137		
<b>AC ANTI MUSCULO LISO</b>	Positivo	Positivo	
<b>ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES</b>	3.5	1	Positivo mayor a 1
<b>ANTI CUERPO ANTI SM</b>		0.9	Positivo mayor a 25 U/ml
<b>CA-125</b>		17.84	Positivo mayor a 35
<b>CA 19-9</b>		280.2	Positivo mayor a 25
<b>CA 15-3</b>		16	Positivo mayor a 40
<b>CHAGAS IGG</b>		0.050	Reactiva mayor a 1
<b>TOXOPLASMA IGG</b>		2	Reactivo mayor a 3
<b>TOXOPLASMA IGM</b>		0.05	Reactivo mayor a 1
<b>ALFA FETO PROTENA</b>		3.7	0.5-5.5

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

## **2.10.2 Imagen**

**18/01/2018**

Eco de abdomen superior:

Hígado ecogenicidad discretamente incrementada de tamaño conservado sin dilatación de vías intra y extra hepáticas conducto hepático común mide 4 mm, morrison libre, vascularidad subjetiva es adecuada

Vesícula biliar no distendida no valorable páncreas y bazo no visualizados por gas intestinal, riñones bilaterales conservados tamaño conservado relación corticomedular adecuada espacio espleno renal y hepatorenal libre hallazgos a correlacionar con la clínica y datos de laboratorio de la paciente

**24/05/2018**

Eco de abdomen superior + doppler hepático + elastografía hepática:

Hígado con características de hepatopatía crónica, sus bordes son lobulados con incremento de su ecogenicidad y textura heterogénea de aspecto micronodular, no se aprecian macronódulos de si parénquima, no se advierte dilatación de las vías biliares.

La vesícula biliar distendida, de paredes engrosadas, en su interior se aprecia barro biliar.

La vena porta y vena esplénica de diámetros aumentados y flujo (hepatopeto), no cambiantes en ambas fases de la respiración, los flujos de la vena porta, monofásico, continuo cuenta con una velocidad de 11 m/seg, arteria hepática visible a nivel del hilio cuenta con IR de 0.72.

Venas supra-hepáticas disminuidas de tamaño, con pérdida de la fascicidad.

El bazo en los límites máximos de la normalidad, páncreas, retro peritoneo sin alteraciones, los riñones son de forma, tamaño y ecogenicidad conservada, sin evidencia de litiasis o hidronefrosis.



Elastografía hepática se valora el segmento VII del segmento VIII con un total de 8 muestras, con una media de 28 kpas, con un IQR 4%.

Elastografía esplénica: se valora el tercio medio del bazo con un total de 8 muestras de una media de 38.9 kpas (3.6 m/seg) con una IQR del 6 %.

IDG: cambios de hepatitis crónica, microlitiasis. Score metavir F4: presencia de cirrosis.

Doppler hepático y en la ecografía esplénica con signos que muestran hipertensión portal y varices esofágicas grado II con alto riesgo de sangrado.

**09/07/2018**

Eco de abdomen superior: Hígado de bordes lobulados algo irregulares, tamaño normal. Ecogenicidad del parénquima heterogéneo, con patrón micronodular difuso, en este conrexta no se observa lesiones focales definidas, vías intrahepaticas y extrahepaticas no dilatadas, colédoco mide 3 mm. Vesicula biliar de pared fina alitiasica.

Riñones, páncreas y bazo sin alteraciones evidentes. No líquido libre ni adenomegalias retroperitoneales. Hallazgos descritos sugestivos de hepatopatía crónica a correlacionar clínicamente.

**24/07/2018**

TAC simple de abdomen: se observa hígado homogéneo, tamaño normal bordes lobulados sin lesiones ocupativas, ni dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Vesícula distendida sin imágenes que sugieran cálculos en el interior. El estómago no distendido de aspecto normal, páncreas de tamaño normal.

**25/07/2018**

Biopsia hepática: extensa fibrosis que sustituye parcialmente al parénquima hepático.

Infiltrado portal linfoplasmocitario, importante actividad de interfase. Marcada proliferación ductal resaltada con CK19+ y CK7+, abundantes macrófagos (CD68).

K167: índice de proliferación celular de 5%.

Conclusión: los hallazgos histológicos están a favor de un proceso mixto en el que se observan cambios inflamatorios sugestivos de hepatitis autoinmune y reacción ductular que puede deberse a un proceso obstructivo. Extensa fibrosis del parénquima hepático. Cirrosis

**27/07/2018**

Endoscopia digestiva alta: esófago en tercio medio y distal se observa un vaso venoso de mediano calibre el cual colapsa tras la insuflación, no requiere ligadura por el momento. Transición a 36 cm de la ADS y 1 cm sobre el pinzamiento.

Estomago mucosa de antro con eritema moderado no se toman biopsias, no se observan varices a la retroversión, distensibilidad conservada, duodeno sin patología.

## **2.11 Diagnóstico Definitivo**

- ✓ Hepatitis autoinmune (K756)
- ✓ Cirrosis hepática de etiología autoinmune (K746)
- ✓ Enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano (G300)
- ✓ Hipotiroidismo (E039)

## 2.12 Tratamiento

- ✓ Prednisona 5 mg vía oral cada 12 horas
- ✓ Ácido ursodesoxicólico una tableta vía oral cada 12 horas
- ✓ Ácido fólico 5mg vía oral cada día
- ✓ Complejo b vía tableta vía oral cada día
- ✓ Levotiroxina de 75 microgramos vía oral cada día

## 2.13. Seguimiento

- ✓ Paciente hospitalizado durante una semana por cuadro de hepatopatía en estudio se han completado estudios posterior a estabilización, dando diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria y se tratamiento inmunosupresor con lo que transaminasas disminuyen, y hay mejoría de cuadro clínico, es dado de alta el 29-07-2018 con tratamiento ambulatorio de Prednisona 5 mg vía oral cada día, ácido urodesoxicolico una tableta dos veces al día, ácido fólico 5 mg via oral, complejo b vía oral cada día, levotiroxina de 75 microgramos vía oral cada día.
- ✓ El 03 de agosto del 2018 paciente acude a seguimiento en consulta externa de gastroenterología, para endoscopia de control en la que se evidencia presencia de varices esofágica gradogrande localizado en tercio distal esofágico en hora tres y se sugiere ligadura en 3 meses
- ✓ El 27 de agosto del 2018 paciente se realiza control de exámenes de laboratorio, enzimas hepáticas permanecen elevadas sin embargo en poca cantidad por lo que se continúa con tratamiento instaurado, además de mejoría laboratorial paciente refiere mejoría clínica, tinte icterico notable en mucosas, no en piel.

**Tabla 2-5:** Exámenes de control mes de agosto

PARAMETRO	08/2018
GLOBULOS BLANCOS	4.01
BASOFILOS%	0.7
EOSINOFILOS%	3
NEUTROFILOS %	42.2
LINFOCITOS%	41.9
HEMATOCRITO	38,4
HEMOGLOBINA	13.4
CONTAJE DE PLAQUETAS	80000
TTP	40.6
TP	14.5
INR	1.56
GLUCOSA	88
CREATININA	0.9
UREA	22
B. TOTAL	3.66

<b>B. DIRETA</b>	2.10
<b>B. INDIRECTA</b>	1.56
<b>AST</b>	103.5
<b>ALT</b>	109,8
<b>GGT</b>	74
<b>FOSFATASA ALKALINA</b>	156
<b>NA</b>	138
<b>K</b>	4.5
<b>CL</b>	100
<b>ALBUMINA</b>	3.5

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

- ✓ Noviembre del 2018, paciente con mejoría de sintomatología, tinte icterico ha cedido, no se observa ni en piel ni mucosas, mejor estado general, ganancia de peso. Refiere que astenia continua pero en menor cantidad, el 26 de noviembre acude a consulta de control en la que se evidencia enzimas hepáticas dentro de parámetros normales, se decide mantener con tratamiento inmunosupresor por evolución favorable y controles periódicos.

**Tabla 2-6:** Exámenes de control noviembre

<b>PARAMETRO</b>	<b>11/2018</b>
<b>CREATININA</b>	1
<b>B. TOTAL</b>	1.2
<b>B. DIRETA</b>	0.52
<b>B. INDIRECTA</b>	0.68
<b>AST</b>	41.8
<b>ALT</b>	47.8
<b>GGT</b>	136
<b>FOSFATASA ALKALINA</b>	144

Realizado por: Sandoval Lucía, 2019

## CAPITULO III

### 3 HALLAZGOS

La hepatitis autoinmunitaria es una patología con baja incidencia y prevalencia, los datos que se conoce al respecto dan un predominio en el sexo femenino con un pico de aparición entre la cuarta y quinta década de vida; no tiene un mecanismo etiológico claro pero se han asociado varios factores de riesgo entre ellos virus y consumo de ciertos fármacos, siempre y cuando exista una predisposición ya sea genética o idiosincrática; en el caso podemos observar que se presenta en un paciente masculino debutando con un cuadro de hepatitis aguda, sin embargo meses atrás con varios síntomas inespecíficos que no pueden orientar a esta patología y se pueden confundir con un sinnúmero de enfermedades como fue el caso, paciente tratado como cuadros de resfriado común, faringitis, gastroenteritis, en una ocasión debuto con cuadro de ictericia había pasado aproximadamente un año de sintomatología inespecífica. Su primer cuadro, en enero del 2018 a pesar que la IG G para hepatitis A fue positiva se maneja como una hepatitis viral al ser la primera patología al pensarse según la epidemiología y al remitir sintomatología, sin embargo cuadros de alteraciones hepáticas continúan por varios meses sin obtener un diagnóstico precoz, en su tercera hospitalización en el mes de julio se completan exámenes y se diagnostica como hepatitis autoinmune al descartar otras etiologías y que la biopsia hepática sea compatible con infiltrado de células mononucleadas que aunque no son patognomónicas de hepatitis autoinmune ayudan a la orientación diagnóstica, como factores de riesgo el paciente según la analítica había tenido hepatitis A y Epstein barr, ambos virus relacionados con el desencadenamiento de la patología autoinmune; y a pesar de que no existan estudios que relacionen directamente la rivastigmina con la hepatitis autoinmune, el desencadenamiento no es claro y se ha relacionado otros fármacos por lo que este podría ser otro factor de riesgo, una vez con el diagnostico se instaura medicación con monoterapia inmunosupresora, teniendo mejoría de parámetros analíticos y sintomatología por lo que se continua con el mismo se cataloga como una respuesta incompleta, hasta no documentar la mejoría histológica no se podría catalogar con una respuesta completa; en biopsia hepática se documentó cirrosis y como se indica por la hipertensión portal paciente con controles endoscópicos de várices esofágicas en primer control varice de mediano calibre, en segundo control ya se evidencia varice de gran calibre y se planifica esclerosis de la misma; sin embargo existe ruptura antes de la intervencion, llevando a un shock hipovolémico grave y el fallecimiento del paciente, a pesar de que el tratamiento inmunosupresor surtía efecto el carácter fluctuante de esta patología no permite tener un pronóstico certero de su evolución.

## CONCLUSIONES

- ✓ El diagnóstico de Hepatitis autoinmune debe considerarse en todos los pacientes con hepatitis aguda o crónica de causa indeterminada, incluidos los pacientes con hepatitis aguda grave.
- ✓ Aunque esta patología no tiene una etiología clara hay que tener en cuenta los factores de riesgo tales como la hepatitis A y el virus de Epstein Barr, algunos fármacos como el propiltiuracilo y la nitrofurantoina
- ✓ La clasificación de la hepatitis autoinmune es en dos tipos según la presencia de ANA y SMA (AIH tipo 1) o anti-LKM1 y anti-LC1 (AIH tipo 2) se puede usar para caracterizar el síndrome clínico o para indicar la homogeneidad serológica en las investigaciones clínicas. Los anticuerpos anti-LKM1 deben investigarse de forma rutinaria para evitar pasar por alto el tipo 2 de EAH.
- ✓ El diagnóstico e instauración precoz de tratamiento mejora la evolución y pronóstico de esta enfermedad, sin embargo su carácter fluctuante no nos permite tener una idea clara de la evolución de la misma.
- ✓ La realización de la biopsia no debe retardar el inicio del tratamiento
- ✓ Los posibles efectos secundarios de la terapia con corticosteroides deben revisarse con el paciente antes del tratamiento.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Sospechar siempre de hepatitis autoinmune ante un cuadro de hepatitis aguda sin esclarecimiento de etiología
- ✓ El diagnóstico primordialmente se debe realizar con la clínica y descartar otras patologías por lo tanto la realización de biopsia no debe retrasar el inicio del tratamiento.
- ✓ Si se confirma el desarrollo de cirrosis realizar seguimiento endoscópico por varices esofágicas y realizar esclerosis precoz.

## **PERSPECTIVA DEL PACIENTE**

Paciente que estuvo varios meses a la espera de un diagnóstico, al instaurarse tratamiento adecuado con evolución favorable; sin embargo paciente fallece.



# CONSENTIMIENTO

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Formulario de consentimiento informado

Yo, Edgar Viana Lobreal Pozuel doy mi consentimiento para que la información sobre mí / mi hijo o pupilo / mi pariente (círculo según sea el caso) que se publicará en

ESPOCH  
Leía Fardhi Sandoval Muñoz

[ESPOCH, número manuscrito y autor].

Entiendo que la información se publicara sin mi / mi hijo o pupilo del / de mi pariente (Círculo como apropiado nombre) unida, pero que el anonimato completo no puede ser garantizada.

Entiendo que el texto y las imágenes o videos publicados en el artículo estarán disponibles gratuitamente en el Internet y puede ser visto por el público en general.

Las imágenes, videos y texto también pueden aparecer en otros sitios web o en la impresión, puede ser traducido a otros idiomas o utilizado con fines educacionales.

Se me ha ofrecido la oportunidad de leer el manuscrito.

La firma de este formulario de consentimiento no quita mis derechos a la privacidad.

Nombre Edgar Viana Lobreal Pozuel

Fecha 01-07-2018

Firmado [Firma]

Nombre del Autor Leía Fardhi Sandoval Muñoz

Fecha 01-07-2018

Firma [Firma]

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**HAI:** Hepatitis Autoinmunitaria

**IGG:** Inmunoglobulina G

**HAI-1:** Hepatitis autoinmune tipo I

**HAI-2:** Hepatitis autoinmune tipo II

**IL-10:** Interleucina 10

**TGF:** Factor de crecimiento transformante

**CMV:** Citomegalovirus

**VEB:** Virus de Epstein-Barr

**(TGF- $\beta$ ):** Factor de crecimiento transformante beta

**CBP:** Cirrosis biliar primaria

**CEP:** Colangitis esclerosante primaria

**ALT:** Alanin amino transferasa

**ALT:** Aspartato amino transferasa

**GGT:** Gamma-glutamyl transferasa

**TP:** Tiempo de protrombina

**TTP:** Tiempo de trombolastina

## BIBLIOGRAFÍA

AGUILAR-NÁJERA, O., VELASCO-ZAMORA, J.A. y TORRE, A., 2015. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Revista de Gastroenterología de México*, vol. 80, no. 2, pp. 150-159. ISSN 0375-0906. DOI 10.1016/j.rgm.2015.04.001.

Autoimmune hepatitis – Update 2015 - Journal of Hepatology. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 28 mayo 2019]. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00165-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00165-8/fulltext).

Autoimmune Hepatitis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. [en línea], 2019. [Consulta: 28 mayo 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/172356-overview>.

AVERBUKH, L.D. y WU, G.Y., 2018. Role of Biologics in the Development of Autoimmune Hepatitis: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 6, no. 4, pp. 402-409. ISSN 2225-0719. DOI 10.14218/JCTH.2018.00039.

DÍAZ-RAMÍREZ, G.S., MARÍN-ZULUAGA, J.I., DONADO-GÓMEZ, J.H., MUÑOZ-MAYA, O., SANTOS-SÁNCHEZ, Ó. y RESTREPO-GUTIÉRREZ, J.C., 2018. Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte. *Gastroenterología y Hepatología*, vol. 41, no. 2, pp. 87-96. ISSN 0210-5705. DOI 10.1016/j.gastrohep.2017.09.003.

GARCÍA, E.F., LOSTE, M.T.A., LLERENA, S., COZ, P.I. y CRESPO, J., 2016. Hepatitis autoinmune. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, vol. 12, no. 9, pp. 494-504. ISSN 0304-5412.

GARIOUD, A. y CADRANEL, J.-F., 2017. Hepatitis autoinmunitaria. */data/traites/npm/npm-86036/* [en línea], [Consulta: 28 mayo 2019]. ISSN 1636-5410. Disponible en: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/es/article/1130695>.

GÓMEZ MANTILLA, N., CAMACHO ASSEF, J.A., ROQUE PÉREZ, L., MARTÍNEZ SARMIENTO, A., ROQUE MORGADO, M. y PORBÉN CAO, N., 2016. Factores clínicos y bioquímicos predictores de supervivencia al año en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. *Mediciego*, vol. 22, no. 3, pp. 43-55. ISSN 1029-3035.

GUILLÉN, E.C., COHEN-ROSENSTOCK, S. y CARVAJAL, W.P., 2018. Revisión de tema: hepatitis autoinmune. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD* [en línea], vol. 8, no. 4. [Consulta: 28 mayo 2019]. ISSN 2215-2741. DOI 10.15517/rc\_ucr-hsjd.v8i4.34241. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/34241>.

MANZANO-ROBLEDA, M. del C., JA FERNÁNDEZ-RIVERO, ORNELAS-ARROYO, S., TOAPANTA-YANCHAPAXI, L.N., CHÁVEZ-TAPIA, N.C., MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N. y URIBE-ESQUIVEL, M., 2018. Presentación aguda de hepatitis autoinmune. *Médica Sur*, vol. 21, no. 2, pp. 52-54.

RIPOLL, C., BAÑARES, R., RINCÓN, D., CATALINA, M.-V., LO IACONO, O., SALCEDO, M., CLEMENTE, G., NÚÑEZ, O., MATILLA, A. y MOLINERO, L.-M., 2005. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 42, no. 4, pp. 793-801. ISSN 0270-9139. DOI 10.1002/hep.20871.

VARGAS D, J.I., TORRES M., J. y BENÍTEZ G, C., 2015. *Clasificación de hepatitis autoinmune* [en línea]. 2015. S.l.: s.n. [Consulta: 28 mayo 2019]. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n400009.pdf>.