

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, SEROLÓGICAS Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ENTRE HEPATITIS
AUTOINMUNE Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA**

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA:

DR. FRANCISCO DANIEL BRISEÑO GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO
DR. ALFONSO GUILIAS HERRERO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MEDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

DIRECTOR DE TESIS

CONTENIDO

	Página
1. MARCO TEÓRICO	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN	10
5. HIPÓTESIS	11
6. ÁREA DE ESTUDIO	12
7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	13
a. Generales	
b. Específicos	
8. MATERIAL Y METODOS	14
9. RESULTADOS	16
10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	18
11. ANEXOS	21
12. BIBLIOGRAFÍA	24

1. MARCO TEÓRICO

La hepatitis autoinmune (HAI) y la cirrosis biliar primaria (CBP) son consideradas enfermedades autoinmunes del hígado. A pesar de que comparten una patogenia autoinmune, las características clínicas, curso de la enfermedad, y respuesta al tratamiento son muy distintas entre estas dos condiciones (1).

La HAI es una enfermedad inflamatoria, crónica, y en ocasiones aguda, que puede producir cirrosis y falla hepática en un periodo corto de tiempo, a menos de que se inicie terapia inmunosupresora (2). Afecta principalmente mujeres jóvenes, pero también puede afectar a individuos de edad avanzada. La mayoría de los pacientes tienen auto-anticuerpos característicos como los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (AML), anticuerpos microsomales hígado riñón y anticuerpos contra antígeno hepático soluble (3). El diagnóstico está basado en criterios clínicos, daño hepatocelular y hallazgos histopatológicos, también se ha propuesto y revisado el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4). El tratamiento de elección son los inmunosupresores como los esteroides con o sin azatioprina (2).

La CBP es una enfermedad colestásica crónica que afecta principalmente mujeres de mediana edad (5). Su etiología es desconocida y produce destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, progresando a cirrosis hepática y sus complicaciones (6). Del 85-95% de los casos presenta anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) dirigidos contra la unidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (6). El diagnóstico se realiza con la presencia de AMA, patrón colestásico en las pruebas de funcionamiento hepático y

características histológicas (7). El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) produce mejoría tanto bioquímica como en la supervivencia (8), sin embargo debe considerarse el trasplante hepático en la enfermedad hepática terminal (9).

A pesar de que la HAI y la CBP han sido clásicamente visualizadas como enfermedades hepáticas independientes, en los últimos años se han descrito pacientes con características bioquímicas e histológicas de ambas enfermedades, tanto en poblaciones geográfica y genéticamente distintas (10). Asimismo, se han encontrado casos que desarrollan características de HAI durante el seguimiento de pacientes con hallazgos típicos de CBP (11-13), pudiendo presentarse signos característicos de ambas enfermedades de forma simultánea o consecutiva (7). Esta nueva entidad nosológica tentativamente ha sido llamada síndrome de sobreposición (SSP) (10).

Aunque el SSP no es una entidad bien conocida y en ocasiones difícil de identificar, no es del todo excepcional (7). Su prevalencia varía dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, encontrando prevalencias entre 4.8 a 19% en pacientes con CBP y de 5 a 8.3% en pacientes con HAI (8, 11, 14, 15).

En la actualidad, no existen criterios diagnósticos estandarizados para diagnosticar SSP, ya que no hay un marcador serológico ni hallazgo histopatológico específico. Dentro de los problemas diagnósticos destacan la presencia de características de HAI en pacientes con CBP, como lo son la presencia de hepatitis de interfase, incremento en los niveles séricos de inmunoglobulina G (IgG), y la presencia de AML. Del mismo modo, los pacientes con

HAI suelen tener características de CBP, como las anomalías biliares, incremento en los niveles séricos de inmunoglobulina M (IgM), y la presencia de AMA (16).

Dentro de las propuestas diagnósticas para el SSP se encuentra el puntaje simplificado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4), los criterios propuestos por Lohse (1) y los criterios propuestos por Chazouilleres (11). Los criterios de Lohse incluyen, hallazgos histopatológicos de ambas enfermedades con presencia de AMA positivos, y la presencia de alteraciones bioquímicas (elevación de alanina aminotransferasa > 2 veces lo normal) o serológicas (ANA o AML positivos). Los criterios de Chazouilleres (criterios de Paris) requieren la presencia de por lo menos 2 de 3 características diagnósticas de cada enfermedad. Los criterios diagnósticos de CBP son: 1) Fosfatasa alcalina (FA) > 2 veces el límite superior normal (LSN) o gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT) > 5 veces el LSN, 2) AMA positivos, y 3) Hallazgos histológicos de CBP. Los criterios diagnósticos de HAI son: 1) Alanina aminotransferasa (ALT) > 5 veces el LSN, 2) AML positivos o elevación de IgG > 2 veces el LSN, y 3) Hallazgos histológicos de HAI. Recientemente, estos criterios fueron evaluados en un estudio retrospectivo con 134 pacientes ya sea con diagnóstico de HAI, CBP y SSP, donde se identificaron 12 pacientes con SSP y se encontró una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 92 y 97% respectivamente (16).

La importancia de realizar una distinción clara entre HAI, CBP y SSP radica principalmente en sus implicaciones terapéuticas (14, 17). El AUCD es seguro y se ha asociado a incremento en la supervivencia para la mayoría de los pacientes con CBP (18), mientras que los corticoesteroides con o sin azatioprina mejoran de forma significativa la supervivencia en pacientes con HAI (19). En contraste, el beneficio de la terapia

inmunosupresora no ha sido demostrado en la CBP, así como la efectividad del AUDC en la HAI (14). Sin embargo, el tratamiento combinado ha demostrado ser efectivo en pacientes con SSP (1, 7, 11, 20).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El SSP es una entidad patológica poco descrita, con manifestaciones clínicas, bioquímicas e inmunológicas inespecíficas, con un pronóstico a largo plazo desconocido, y con ausencia de criterios diagnósticos estandarizados. Sin embargo, la distinción de HAI, CBP, SSP tiene implicaciones terapéuticas, ya que algunos estudios han comprobado el beneficio de la terapia inmunosupresora combinada con AUDC. Asimismo, la gran mayoría de las series publicadas en la literatura sobre el SSP, son muy limitadas en número de pacientes. Por lo que son necesarios mayores estudios para lograr determinar de mejor manera las características de esta enfermedad.

3. JUSTIFICACIÓN

El SSP es una enfermedad poco frecuente y poco descrita. Representa un reto tanto diagnóstico como terapéutico, ya que no se han establecido criterios diagnósticos ni opciones terapéuticas totalmente aceptadas, y la ausencia de un perfil inmunológico e histopatológico específico representan un obstáculo diagnóstico significativo.

Sin embargo, en la práctica clínica es esencial diferenciar el SSP de las formas aisladas de la enfermedad, ya que el tratamiento es diferente. La terapia inmunosupresora utilizada en la HAI puede tener un efecto negativo en el metabolismo del calcio en los pacientes con formas puras de CBP. Mientras que el tratamiento con AUCD (sin inmunosupresores) en la HAI parece tener una efectividad poco significativa.

Ante la gran controversia que existe tanto en la estandarización de criterios diagnósticos y terapéuticos, el presente estudio pretende comparar las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas de los pacientes con SSP con las de los pacientes con formas puras de HAI y CBP, así como evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes de nuestra población.

4. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

5. HIPÓTESIS

El estudio de las características clínicas, bioquímicas, serológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico en pacientes con SSP, aportará mayor conocimiento de la patología y de esta manera reducir su impacto en la vida del paciente.

6. ÁREA DE ESTUDIO

Área clínica. Consulta externa de los Departamentos de Medicina Interna y Gastroenterología, así como sectores de hospitalización.

7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a) Generales

1. Describir las características de los pacientes con SSP y compararlas con pacientes con formas puras HAI y CBP.

b) Específicos

1. Conocer las características clínicas, bioquímicas y serológicas de pacientes con SSP.
2. Valorar la respuesta al tratamiento de pacientes con SSP.
3. Valorar el pronóstico de pacientes con SSP.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron revisados un total de 86 expedientes de pacientes conocidos con SSP, HAI o CBP. Estos pacientes se incluyeron de forma retrospectiva y todos contaban con biopsia hepática confirmatoria. Para el diagnóstico de SSP, HAI y CBP se utilizaron los criterios de Chazouilleres (11), Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4) y American Association for the Study of Liver Disease, respectivamente.

Los criterios de inclusión para pacientes con SSP, fueron el cumplimiento de criterios de Chazouilleres, biopsia hepática confirmatoria de SSP, y descartar cualquier otra hepatopatía.

Se definió respuesta al tratamiento como normalización o disminución de fosfatasa alcalina $\geq 40\%$ en CBP, y normalización o reducción a < 2 veces el límite superior normal en HAI. Asimismo, se definió recaída como aumento de ALT > 2 veces el límite superior normal o nuevo aumento de fosfatasa alcalina si se normalizó, o elevación de $> 40\%$ del límite superior normal.

Se descartó cualquier otra causa de hepatopatía crónica, como alcohol, esteato-hepatitis no alcohólica, viral, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa 1 antitripsina entre otras.

Los datos de distribución normal, analizados con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, están expresados en medias y desviación estándar. Mientras que las variables con distribución sesgada están reportadas como medianas (rango intercuartil). Las diferencias entre los

grupos se analizaron con la prueba χ^2 de Pearson, t de Student, o prueba U de Mann-Whitney según correspondiera. En cuanto el análisis estadístico, los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS ver 17. Los resultados de las pruebas se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor correspondiente de p fue ≤ 0.05 .

9. RESULTADOS

Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. Se incluyeron un total de 86 pacientes, 29 pacientes con SSP, 29 pacientes con HAI y 28 pacientes con CBP. De los cuales 71 (82.6%) fueron mujeres y 15 (17.4%) fueron hombres; la edad global fue de 44 ± 15 años. El tiempo de tratamiento fue de 39.5 meses (24.0-57.0 meses), 66 pacientes (77.6%) presentaron respuesta bioquímica y 1 paciente (1.2%) presentó respuesta tanto bioquímica como histológica.

En la Tabla 2 se muestran las características y las comorbilidades de acuerdo a los diferentes grupos. En el grupo de SSP, la ictericia fue el signo más frecuente y se presentó en 62.1% de pacientes, seguidos de prurito, astenia y coluria en 35.7%, 24.1% y 13.8% respectivamente. Además, se identificó una discreta elevación de la presión arterial sistólica (118.6 ± 11.8) en el grupo de SSP en comparación con los otros dos grupos (110.0 ± 10.8 en el grupo de HAI y 107.8 ± 13.6 en el grupo de CBP). Nueve de los 29 pacientes con SSP presentaron comorbilidades, siendo hipotiroidismo la más frecuente en 13.8%, seguidos de síndrome de Sjögren, CREST y esclerosis sistémica en 10.3%, 3.4% y 3.4% respectivamente.

Las características bioquímicas de los tres grupos se muestran en la tabla 3. El nivel de transaminasas fue mayor en pacientes con HAI que los pacientes con SSP y CBP ($p = 0.02$), y el nivel de transaminasas fue mayor en el grupo de SSP que en el de CBP. El nivel de FA y GGT fue mayor en pacientes con SSP y CBP que en el grupo de HAI ($p < 0.001$ y $p = 0.002$ respectivamente). Los niveles de IgM fueron superiores en el grupo de CBP ($p < 0.001$), y

los niveles de IgG fueron superiores en el grupo de HAI (p 0.01) en comparación con los otros dos grupos. Fue mayor el número de leucocitos y de neutrofilos en el grupo de SSP comparado con los otros dos grupos (p 0.03 y p 0.02 respectivamente). En cuanto a los niveles de colesterol total y LDL, el grupo de CBP presentó niveles superiores respecto a los otros dos grupos (p 0.009 y p 0.01 respectivamente).

En cuanto a las características serológicas, se detectaron ANA positivos en 96.6% de pacientes con SSP, con un porcentaje similar en pacientes con CBP (96.2%), no así en el grupo de HAI (78.6%). El patrón moteado grueso fue más frecuente en el grupo de SSP (p 0.06), mientras que el patrón moteado fino predominó en el grupo de CBP (p 0.01) y el patrón homogéneo predominó en el grupo de HAI (Tabla 4).

Los AMA predominaron en el grupo de CBP presentándose en el 71.4% de pacientes, en el grupo de SSP se presentó en 60.7% de pacientes (p <0.001), y no se presentaron casos de HAI con AMA positivos (Tabla 4). De igual manera, el número de pacientes con AMA y ANA positivos fue muy similar al grupo de AMA positivos, predominando el grupo de CBP en 67.9% de pacientes, SSP en 58.6% y ningún paciente en el grupo de HAI (p <0.001).

En la tabla 5 se muestra el seguimiento, repuesta al tratamiento y mortalidad de los diferentes grupos. Se encontró una respuesta bioquímica en la totalidad de los pacientes con HAI (p 0.006), encontrando porcentajes inferiores en el grupo de SSP y CBP con 67.9% y 64.3% respectivamente. Sin embargo, las recaídas bioquímicas fueron más frecuentes en el grupo de HAI, presentándose en el 17.2% de pacientes (p 0.03).

Al concluir el presente estudio se reportó una muerte en el grupo de HAI.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Hasta ahora, el presente estudio reporta la serie más grande de SSP en un estudio retrospectivo. Se describieron un total de 29 pacientes con SSP, predominantemente mujeres que cumplieron con los criterios propuestos por Chazouilleres (11), los cuales fueron comparados con pacientes con HAI y CBP que cumplieran los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4) y American Association for the Study of Liver Disease, respectivamente.

A pesar de la gran confusión que existe en la literatura respecto al diagnóstico de SSP, no existe duda que los pacientes presenten características tanto de CBP como de HAI (8, 18). En el presente estudio, desde el punto de vista clínico, el prurito y la hiperpigmentación presentaron una frecuencia intermedia en el grupo de SSP respecto a los otros dos grupos, con diferencia significativa (Tabla 2). De igual manera, en el patrón bioquímico se observó elevación intermedia en el nivel de transaminasas, IgG e IgM, con diferencia significativa en comparación a los otros dos grupos (Tabla 3). Los cuales son hallazgos que coinciden con otras series (1, 10). Se consideró a la presión arterial sistólica como un parámetro poco valido debido a su variabilidad ejecutor dependiente.

No se encontraron AMA en los 29 pacientes con HAI, los cuales son hallazgos no comparables con aquellos reportados en otros grupos que detectaron AMA en 12% a 18% de pacientes con formas puras de HAI (21, 22). Por otro lado, se encontraron ANA en 96.6% de pacientes con SSB, siendo inferior en el grupo de HAI y CBP, lo cual es un hallazgo encontrado en otras series (1, 10, 16).

Como se comentó anteriormente, es importante diferenciar el SSP de las formas aisladas de la enfermedad, ya que la terapia inmunosupresora utilizada en la HAI puede tener un efecto negativo en el metabolismo del calcio en los pacientes con formas puras de CBP. Mientras que el tratamiento con AUDC (sin inmunosupresores) en la HAI parece tener una efectividad poco significativa. La respuesta clínica y bioquímica entre pacientes con SSP han sido estudiadas (7, 8, 11, 20). Siendo la recomendación más aceptada la combinación de AUDC e inmunosupresores. Desde el punto de vista bioquímico, en el presente estudio se encontró una tasa de remisión del 67.9%, como se ha reportado de forma similar en la literatura (7, 20). La diferencia entre grupos fue significativa debido a la la remisión bioquímica del 100% en pacientes con HAI. El 32.1% restante del grupo de SSP no presentaron respuesta bioquímica al tratamiento combinado (AUDC e inmunosupresores). Durante el seguimiento de los pacientes no se evidenció cambio en las características clínicas y bioquímicas hacia un patrón de enfermedad específico.

Desafortunadamente, no fue posible la valoración histológica por medio de una segunda biopsia hepática, por lo que la respuesta bioquímica en el presente estudio no pudo ser confirmada. Al contrario de este estudio, el estudio de Chazouillères encontró una respuesta bioquímica en 13 de 17 pacientes y se evidenció con una segunda biopsia que con el tratamiento combinado no hubo progresión de la fibrosis (20).

En el grupo de pacientes con SSP, se presentó predominio de FA y GGT en comparación al grupo de la CBP, lo cual podría señalar que el grupo de SSP que incluyó el estudio es un subgrupo de pacientes con tendencia bioquímica de CBP. Asimismo, debido a que las

recaídas fueron más frecuentes en el grupo de SSP con predominio de CBP que las formas puras de CBP, podría ser un dato a tomar en cuenta. Ya que este grupo presenta un menor porcentaje de remisión bioquímica que las formas puras de CBP, probablemente debido a la mayor inflamación que generan ambas entidades, lo cual obliga a realizar biopsia a todos estos pacientes para establecer un tratamiento más agresivo en base a parámetros bioquímicos e histológicos.

Algunas desventajas del presente estudio son que es retrospectivo y la ausencia de segunda biopsia para valorar los cambios histológicos en aquellos que tuvieron respuesta bioquímica, ya que solamente el 3.7% de pacientes con SSP contaron con biopsia de control a los 12 meses de diagnóstico.

En conclusión, el estudio demuestra que los pacientes con SSP presentan un perfil clínico, bioquímico y serológico diferente. Los pacientes con SSP presentaron tendencia bioquímica de CBP. Es necesario para la redefinición de criterios diagnósticos tomar en cuenta el patrón de ANA en particular el moteado grueso y mitocondrial. La respuesta al tratamiento fue de 67.9%, la cual es similar a CBP pero inferior a la HAI, y la tasa de recaídas es inferior en SSP en comparación a la HAI. Falta comparar este mismo grupo de pacientes con un grupo alterno de SSP pero con tendencia a hepatitis autoinmune.

11. ANEXOS

TABLA 1

Características de los 86 paciente incluidos

Variable	
Sexo, No. (%)	
Hombres	15 (17.4)
Mujeres	71 (82.6)
Edad, media (DS), años	44.9 ± 15.0
Tiempo de tratamiento, media (DS), meses	39.5 (24.0-57.0)
Respondieron, No. (%)	
Bioquímica	66 (77.6)
Histológica	(0)
Ambas	1 (1.2)
Ninguna	18 (21.2)

TABLA 2

Características clínicas y comorbilidades de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Variable	SSP (n=29)	HAI (n=29)	CBP (n=28)	Valor de p
Edad (años)	43.6 (±15.4)	37.1 (12.2)	54.2 (±12.3)	0.89
Ictericia, No. (%)	18 (62.1)	23 (79.3)	17 (60.7)	0.24
Prurito, No. (%)	10 (35.7)	3 (10.3)	23 (82.1)	<0.001
Astenia, No. (%)	7 (24.1)	11 (37.9)	12 (42.9)	0.30
Coluria, No. (%)	4 (13.8)	9 (31.0)	3 (10.7)	0.10
Acolia, No. (%)	3 (10.3)	7 (24.1)	2 (7.1)	0.14
Hiperpigmentación, No. (%)	3 (10.3)	0 (0)	5 (17.9)	0.06
IMC, media (DS), kg/m ²	23.8 (±4.4)	24.2 (±3.7)	24.4 (±3.2)	0.81
PAS, media (DS), mmHg	118.6 (±11.8)	110.0 (±10.8)	107.8 (±13.6)	0.004
PAD, media (DS), mmHg	72.0 (±9.0)	68.7 (±8.2)	66.9 (±11.1)	0.12
LEG, No. (%)	0 (0)	2 (6.9)	0 (0)	0.13
Sx Sjogren, No. (%)	3 (10.3)	0 (0)	5 (17.9)	0.06
Hipotiroidismo, No. (%)	4 (13.8)	3 (10.3)	1 (3.6)	0.40
CREST, No. (%)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	1.00
Esclerosis sistémica, No. (%)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.6)	1.00
DM2, No. (%)	0 (0)	4 (13.8)	3 (10.7)	0.13

Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; LEG, lupus eritematoso generalizado; DM2, diabetes mellitus tipo 2; DS, desviación estándar.

TABLA 3

Características bioquímicas de acuerdo a los diferentes grupos

Variable	SSP (n=29)	HAI (n=29)	CBP (n=28)	Valor de p
BT, media (DS), mg/dL	3.2 (±4.0)	5.2 (±8.3)	3.5 (±3.5)	0.36
BD, media (DS), mg/dL	1.7 (±2.3)	2.5 (±4.5)	1.8 (±1.3)	0.57
BI, media (DS), mg/dL	1.5 (±1.7)	2.6 (±3.5)	1.6 (±1.3)	0.18
ALT, media (DS), UI/L	182.7 (±196.6)	278.3 (±351.5)	103.9 (±69.5)	0.02
AST, media (DS), UI/L	177.4 (±148.7)	316.6 (±450.0)	115.7 (±66.1)	0.02
FA, media (DS), UI/L	569.5 (±422.7)	195.7 (±163.2)	533.8 (±330.2)	<0.001
GGT, media (DS), UI/L	544.1(±407.3)	192.8 (±152.2)	363.4 (±323.0)	0.002
Albúmina, media (DS), g/dL	3.1 (±0.61)	3.2 (±0.80)	3.1 (±0.46)	0.73
IgM, media (DS), U/mL	368.2 (±147.4)	215.3 (±52.3)	468.0 (±265.1)	<0.001
IgG, media (DS), U/mL	2075.0 (±926.2)	2523.9 (±1236.7)	1535.0 (±643.7)	0.01
IgA, media (DS), U/mL	367.7 (±178.1)	324.4 (±137.6)	337.9 (±111.2)	0.61
Glucosa, media (DS), mg/dL	95.9 (±35.1)	118.2 (±86.8)	95.1 (±19.4)	0.21
BUN, media (DS), mg/dL	12.2 (±7.9)	10.2 (±4.8)	10.3 (±3.7)	0.36
Creatinina, media (DS), mg/dL	0.71 (±0.45)	0.72 (±0.20)	0.67 (±0.19)	0.83
Leucocitos, media (DS), mm ³	7.4 (±2.4)	6.4 (±2.3)	6.0 (±1.7)	0.03
Neutrofilos, media (DS), mm ³	4.6 (±1.9)	3.8 (±1.7)	3.4 (±1.4)	0.02
Hemoglobina, media (DS), g/dL	12.9 (±2.1)	13.1 (±2.3)	12.6 (±1.9)	0.75
Plaquetas, media (DS),	274.7 (±135.1)	233.5 (±103.6)	235.3 (±96.2)	0.30
Sodio, media (DS), mEq/L	136.1 (±3.4)	136.2 (±2.3)	136.6 (±2.2)	0.84
Potasio, media (DS), mEq/L	4.0 (±0.41)	3.8 (±0.58)	4.0 (±0.37)	0.24
Cloro, media (DS), mEq/L	103.5 (±2.7)	104.4 (±3.6)	103.7 (±2.6)	0.53
DHL, media (DS), UI/L	237.0 (±99.1)	182.0 (±47.6)	194 (±54.3)	0.41
Tiempo de protrombina, media (DS), seg	11.0 (±5.1)	11.2 (±1.7)	10.9 (±2.8)	0.93
Ácido Úrico, media (DS), mEq/L	5.1 (±0.91)	4.8 (±0.70)	4.9 (±0.68)	0.71
Colesterol total, media (DS), mEq/L	288.6 (±119.2)	172.0 (±47.9)	311.1 (±175.5)	0.009
Triglicéridos, media (DS), mEq/L	193.1 (±99.1)	185.1 (±150.8)	144.5 (±53.1)	0.18
HDL, media (DS), mEq/L	65.0 (±47.1)	35.3 (±21.4)	65.5 (±48.5)	0.08
LDL, media (DS), mEq/L	182.0 (±87.9)	99.1 (±32.8)	225.6 (±175.8)	0.01

Abreviaciones: BT, bilirrubina total; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; GGT, gama glutamil transpeptidasa; IgM, inmunoglobulina M; IgG, inmunoglobulina G; IgA, inmunoglobulina A; BUN, nitrógeno ureico en sangre; DHL, deshidrogenasa láctica; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; DS, desviación estándar.

Tabla 4

Características serológicas de acuerdo a los diferentes grupos

Variable	SSP (n=29)	HAI (n=29)	CBP (n=28)	Valor de p
ANA, No. (%)	28 (96.6)	22 (78.6)	25 (96.2)	0.03
Moteado grueso	4 (14.3)	2 (9.1)	2 (8.0)	0.06
Moteado fino	6 (21.4)	4 (18.2)	8 (32.0)	0.01
Centromérico	5 (17.9)	6 (27.3)	6 (24.0)	0.91
Homogéneo	5 (17.9)	7 (31.8)	2 (8.0)	0.06
Nuclear	0 (0)	1 (4.5)	1 (4.0)	0.31
Filamento interm.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
Mitocondrial	7 (25.0)	2 (9.1)	6 (24.0)	0.16
Citoplásmico	1 (3.6)	0 (0)	0 (0)	---
SP100	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
AMA, No. (%)	17 (60.7)	0 (0)	20 (71.4)	<0.001
ANA y AMA, No. (%)	17 (58.6)	0 (0)	19 (67.9)	<0.001
AML, No. (%)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0.23
AntiLKM, No. (%)	5 (31.3)	4 (26.7)	0 (0)	0.43

Abreviaciones: ANA, anticuerpos antinucleares; AMA, anticuerpos antimitocondriales; AML, anticuerpos antimúsculo liso; AntiLKM, anticuerpos antimicrosomales hepato-renales.

Tabla 5

Seguimiento, respuesta al tratamiento y mortalidad de acuerdo a los diferentes grupos

Variable	SSP (n=29)	HAI (n=29)	CBP (n=28)	Valor de p
Seguimiento, media (DS), meses	35.2 (±16.9)	47.1 (±21.2)	38.0 (±26.9)	0.10
Remisión, No. (%)				
Bioquímica	19 (67.9)	29 (100)	18 (64.3)	0.006
Histológica	1 (3.7)	--	--	
Respuesta, media (DS), meses	29.1 (±16.8)	37.8 (±21.4)	31.5 (±29.5)	0.38
Recaída, No. (%)				
Bioquímica	1 (3.7)	5 (17.2)	0 (0)	0.03
Histológica	--	2 (6.9)	--	
Seguimiento, media (DS), meses	37.5 (±14.7)	46.3 (±21.7)	38.7 (±27.2)	0.25
Muerte, No. (%)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	0.38

Abreviaciones: DS, desviación estándar.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Lohse AW, zum Buschen KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078–1084.
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
3. Treichel U, Gerken G, Rossol S, et al. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993;19:55-63.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
5. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
6. Selmi C, Invernizzi P, Keefe EB, et al. Epidemiology and Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:264–271.
7. Heurgue A, Vitry F, Diebold M, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:17–25.
8. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409–413.
9. Beuers U. Hepatic Overlap Syndromes. *Journal of Hepatology* 42 (2005) S93–S99.
10. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The Serological Profile of the Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420-1425.
11. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis- autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
12. Kanda T, Yokosuka O, Hirasawa Y et al. Occurrence of autoimmune hepatitis during the course of primary biliary cirrhosis: report of two cases. *Dig Dis Sci* 2006;51:45–6.
13. Gossard AA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:1086–90.
14. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-7.

15. Czaja AJ, Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-5.
16. Kuiper EM, Zondervan P, Van Buuren H. Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:530-534.
17. Lee H, Stapp R, Ormsby A, et al. The Usefulness of IgG and IgM Immunostaining of Periportal Inflammatory Cells (Plasma Cells and Lymphocytes) for the Distinction of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis and Their Staining Pattern in Autoimmune Hepatitis–Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome. *Am J Clin Pathol* 2010;133:430-437.
18. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodesoxicolic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
19. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57:49-68.
20. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L *et al.* Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome . *J Hepatol* 2006;44:400–6.
21. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of animitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1047-1053.
22. O’Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550-556.
23. Czaja AJ, Carpenter H. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659-665.