



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN (HEPATITIS AUTOINMUNE Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA) EN POBLACIÓN MEXICANA TIENE MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR CIRROSIS QUE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL HIGADO.**

## **TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

## **GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. FRANCISCO DANIEL BRISEÑO GARCÍA**

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

México, D. F. Noviembre 2015



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. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR  
ZUBIRÁN”

**DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR  
ZUBIRÁN”

**DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR  
ZUBIRÁN”  
*DIRECTOR DE TESIS*

## CONTENIDO

Página

1. MARCO TEÓRICO	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
3. JUSTIFICACIÓN	6
4. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN	7
5. HIPÓTESIS	8
6. ÁREA DE ESTUDIO	9
7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
8. MATERIAL Y METODOS	11
9. RESULTADOS	14
10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	17
11. ANEXOS	21
12. BIBLIOGRAFÍA	25

## 1. MARCO TEÓRICO

La hepatitis autoinmune (HAI) y la cirrosis biliar primaria (CBP) son consideradas enfermedades hepáticas autoinmunes. 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 afecta principalmente mujeres jóvenes, y la mayoría de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos anti-músculo liso (AML) (2,3). El diagnóstico requiere elevación de aminotransferasas e inmunoglobulinas, seropositividad para autoanticuerpos y la presencia de hepatitis de interfase en el examen histopatológico (4). El tratamiento de elección son los inmunosupresores como los esteroides con o sin azatioprina (2). La CBP usualmente se presenta con hallazgos bioquímicos de colestasis, histológicamente con colangitis destructiva crónica de los conductos biliares intrahepáticos, y seropositividad para anticuerpos antimitocondriales (AMA) (5-7). El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) produce mejoría tanto bioquímica como en la supervivencia (8,9).

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).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Debido a que la prevalencia de SSP es baja, siendo ésta entre 4.8 a 19% en pacientes con CBP y de 5 a 8.3% en pacientes con HAI (8, 11, 14, 15). Así como a una existencia escasa de estudios aleatorizados controlados a larga escala, su tratamiento y evolución es meramente basado en experiencia. De igual forma, se conoce poco sobre el riesgo de desarrollar cirrosis, la respuesta al tratamiento, pronóstico y supervivencia de estos pacientes a largo plazo, así como sus diferencias con las formas puras de la enfermedad (16).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El SSP es una enfermedad poco frecuente y poco descrita, y representa un reto tanto diagnóstico como terapéutico. 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 AUDC (sin inmunosupresores) en la HAI parece tener una efectividad poco significativa. De esta manera, el saber diferenciar e identificar oportunamente a estos pacientes, nos permite establecer el tratamiento y seguimientos más adecuados.

#### **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**

El objetivo primario del estudio es investigar el riesgo de desarrollar cirrosis hepática en SSP, y compararlos con HAI y CBP. Como objetivo secundario se valoraron las características clínicas, bioquímicas e histológicas, así como la respuesta al tratamiento y la supervivencia global de estas entidades.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. La recolección de datos fue a través de los expedientes de la consulta de hepatopatías autoinmunes, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México D.F., del periodo comprendido entre enero 2004 a enero 2014. Se incluyeron en el estudio casos de HAI y CBP en sus formas clásicas, así como casos de SSP.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Todos los pacientes debían contar con biopsia hepática al momento del diagnóstico, y con estudios de laboratorio por lo menos cada 6 meses durante el seguimiento. Los pacientes incluidos con SSP cumplieron los criterios diagnósticos de Paris (11), los cuales requirieron la presencia de por lo menos 2 de 3 características diagnósticas de cada enfermedad. Los criterios para CBP fueron 1) fosfatasa alcalina (FA) > 2 veces el límite superior normal (LSN) o gamaglutamil transpeptidasa (GGT) > 5 veces el LSN, 2) AMA positivos, y 3) biopsia hepática con lesión florida de conductos biliares. Los criterios para HAI fueron 1) alanino aminotransferasa (ALT) > 5 veces el LSN, 2) AML positivos o elevación de IgG > 2 veces el LSN, y 3) biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal moderada o severa. Para el diagnóstico de formas puras de HAI y CBP se utilizaron los criterios revisados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4) y de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas (17), respectivamente.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Se excluyeron pacientes que no contaran con biopsia hepática. Asimismo, se excluyeron pacientes con otras causas de hepatopatía, como hepatopatía alcohólica, esteato-hepatitis no alcohólica, hepatitis viral, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina, exposición a drogas hepatotóxicas entre otras.

**RÉGIMEN TERAPÉUTICO.** Los pacientes con CBP fueron tratados con AUCD (12-15 mg/kg/día), mientras que los pacientes con HAI recibieron inmunosupresión (prednisona 30-60 mg/día solo o en combinación con azatioprina 50-150 mg/día). Los pacientes con SSP fueron tratados con AUCD en combinación con inmunosupresión. Se definió respuesta al tratamiento en CBP como normalización de FA (< 153 mg/dl) o disminución de  $\geq 40\%$

con respecto al basal a los 12 meses de inicio del tratamiento (17). Para el componente de HAI la respuesta al tratamiento se definió como normalización de las transaminasas (<40 UI/L), bilirrubina total (<1.5 mg/dl) y gamaglobulina (<4.8 g/dl) a dos años de inicio del tratamiento inmunosupresor (18). Se definió como no respondedores a niveles elevados de transaminasas (>40 UI/L) a los dos años de inicio de terapia inmunosupresora en el caso de HAI, y nuevo aumento de fosfatasa alcalina si se normalizó, o elevación de > 40% del límite superior normal en CBP.

**EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.** Se realizó captura de datos (antecedentes clínicos, comorbilidades, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, biometría hemática completa, perfil inmunológico de enfermedades hepáticas, tiempos de coagulación, electrolitos séricos completos y perfil de lípidos) al momento del diagnóstico (biopsia hepática), y a los 6, 12, 18 y 24 meses. Se evaluó la supervivencia global a 5 y 10 años del diagnóstico tomando en cuenta la fecha de última consulta, y se consideró como mortalidad aquellos pacientes que perdieron seguimiento por un periodo de 2 años o más, aquellos sometidos a trasplante de hígado o si fallecieron. La presencia de cirrosis al diagnóstico se estableció por criterios clínicos (ascitis, varices esofágicas, encefalopatía hepática, prolongación del tiempo de protrombina, trombocitopenia e hipoalbuminemia), morfológicos (ultrasonido o tomografía computarizada), e histológicos (F4). Desde el punto de vista histológico, se evaluó la actividad inflamatoria utilizando el puntaje METAVIR que va del 0 al 3 (A0, no actividad histológica; A1, actividad leve; A2, actividad moderada; A3, actividad severa). De igual manera, para evaluar la fibrosis se utilizó el puntaje METAVIR que evalúa 5 puntos: F0, no evidencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin presencia de septos; F2, algunos septos; F3, numerosos septos sin cirrosis; y F4, cirrosis.

Se realizó una estadística descriptiva utilizando medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de acuerdo al tipo de distribución estadística realizado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre los grupos se analizaron para proporciones con la prueba  $\chi^2$  de Pearson o exacta de Fisher según fuese el caso, y para variables continuas se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas con *ANOVA dos vías* o *Kruskar Wallis* según correspondiera. Al mismo tiempo se sacaron

curvas de supervivencia global utilizando curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log Rank. Se realizó un análisis multivariado de Cox. Se utilizó el programa estadístico SPSS ver 21. Los resultados de las pruebas se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor correspondiente de p fuera  $\leq 0.05$ .

## 9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 159 pacientes, 53 pacientes para cada uno de los tres grupos de enfermedades autoinmunes. Las características demográficas y de laboratorio de los diferentes grupos se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue menor en el grupo de HAI (37 años) y mostró diferencia significativa con el resto de los grupos ( $p = < 0.001$ ). El género femenino predominó en los tres grupos, principalmente en el grupo de CBP (94.3%;  $p = 0.04$ ). Los niveles de transaminasas fueron superiores en el grupo de HAI seguido del grupo de SSP ( $P = < 0.001$ ). Mientras que los niveles de FA y GGT fueron predominantes en el grupo de SSP seguidos del grupo de CBP con diferencia estadística entre los tres grupos ( $p = < 0.001$ ). Los niveles de IgM fueron mayores en el grupo de CBP (media 435 U/mL) seguidos del grupo de SSP (media 382 U/mL)), mientras que los niveles de IgG predominaron en el grupo de HAI (media 2220 U/mL) seguido del grupo de SSP (media 1680 U/mL) con una  $p < 0.001$  y 0.003 respectivamente.

En la tabla 2 se muestran las características serológicas, histopatológicas, presencia de cirrosis al diagnóstico y tiempo de retraso en el diagnóstico de los tres grupos. No hubo diferencia significativa en cuanto a la positividad de ANA ( $P = 0.78$ ), aunque el patrón moteado grueso predominó en el grupo de SSP en 17% de pacientes ( $p = 0.06$ ) y el patrón homogéneo predominó en el grupo de HAI en 31.4% de pacientes ( $p = 0.02$ ). Como era de esperarse, los AMA predominaron en el grupo de CBP (69.8%) seguido por el grupo de SSP (65.4%) con una  $p = < 0.001$ . La presencia de ANA y AMA positivos fue muy similar en los grupos de CBP y SSP con 63% en ambos grupos, observándose solo en 1 paciente con HAI ( $p = < 0.001$ ). El grupo con mayor número de pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico fue el de CBP con 36 (67.9%) pacientes ( $p = < 0.001$ ). Similarmente, en cuanto al tiempo de retraso en el diagnóstico, el grupo de CBP presentó un mayor retraso (mediana de 36 semanas) en comparación con el resto de los grupos ( $P = 0.003$ ).

En cuanto a la respuesta bioquímica al tratamiento, esta se presentó en 34 (64%) pacientes con SSP, en 36 (68%) pacientes con HAI y 29 (55%) pacientes con CBP, sin mostrar diferencia significativa ( $P = 0.39$ ). En la figura 1 se muestra la presencia o no de cirrosis hepática al diagnóstico en aquellos pacientes que presentaron respuesta

bioquímica. Asimismo, la presencia o no de cirrosis hepática al diagnóstico en aquellos que no tuvieron respuesta bioquímica al tratamiento (figura 2). La respuesta bioquímica de los pacientes no cirróticos fue predominante en el grupo de HAI (43%) y de los cirróticos fue en el grupo de CBP (34%). Los pacientes no cirróticos que menos respondieron al tratamiento fueron aquellos con SSP (22%), mientras que en el grupo de CBP predominaron los pacientes cirróticos no respondedores al tratamiento (34%).

El riesgo de cirrosis (figura 3) a los cinco años de seguimiento fue menor en el grupo de HAI (13.2%) en comparación a los grupos de SSP y CBP (35.8 y 43.3% respectivamente,  $p < 0.001$ ). A diez años de seguimiento el riesgo se incrementó importantemente en el grupo de SSP y CBP (67.9% y 83% respectivamente) respecto a HAI (41.5%,  $P = 0.04$ ).

La figura 4 muestra el desarrollo cirrosis hepática en aquellos pacientes que no eran cirróticos al diagnóstico. A los cinco años de seguimiento el grupo de CBP presentó la mayor incidencia de cirrosis (41.5%) seguido de SSP (33.9%) y HAI (11.3%) con diferencia estadística significativa ( $P = 0.013$ ). Sin embargo, a diez años de seguimiento el desarrollo de cirrosis predominó en el SSP (54.1%), seguidos del grupo de CBP y HAI (47.1% y 26.8% respectivamente) ( $p = 0.100$ ).

La figuras 5 muestra el comportamiento bioquímico en los primeros 24 meses de tratamiento. La supervivencia de los tres grupos a 10 años de seguimiento se muestra en la figura 6.

Desde el punto de vista histológico, dos de los 53 pacientes con SSP presentaron una segunda biopsia como parte de su evaluación de respuesta al tratamiento, en ambos casos el grado de fibrosis fue moderado (F2), mismo que se mantuvo en la biopsia subsecuente que se realizó a los 2 años del inicio del tratamiento.

Para valorar si la presencia o no de respuesta bioquímica fue un factor predisponente para el desarrollo de cirrosis en el seguimiento, se realizó una correlación de variables en donde no se encontró una significancia estadística ( $p = 0.50$  y  $P = 0.24$  respectivamente).



En el análisis multivariado se evaluaron factores predictores de desarrollo de cirrosis hepática, en donde la única variable independiente con factor predictivo asociado a desarrollo de cirrosis fue un valor de GGT  $\geq$  364 UI/L al diagnóstico ( $p = 0.003$ ).

Llevamos a cabo una correlación de variables entre el tiempo de retraso en el diagnóstico tanto con la presencia de cirrosis al diagnóstico como el desarrollo de cirrosis a través del tiempo de seguimiento. En donde la única correlación significativa se presentó en el grupo de SSP entre las variables de tiempo de retraso en el diagnóstico y desarrollo de cirrosis en el seguimiento ( $p = 0.004$ ).

Al concluir el presente estudio se encontraron 3 muertes y 3 trasplantes de hígado en el grupo de SSP, en el grupo de CBP 3 pacientes fallecieron y 5 recibieron trasplante hepático. Solamente un paciente falleció 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 de un solo centro. Se describieron un total de 53 pacientes con SSP, predominantemente mujeres que cumplieron los criterios propuestos por Chazouilleres *et al.* (11), los cuales fueron comparados con un número similar de pacientes con HAI y CBP que cumplieran los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (4) y los de la Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas (18), respectivamente.

A pesar de la confusión que existe en la literatura respecto al diagnóstico de SSP, los criterios revisados y simplificados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune han sido comparados con los criterios de París (11), encontrándose una sensibilidad y especificidad diagnósticas de estos últimos del 92 y 97% respectivamente, utilizando el juicio clínico de un experto como el estándar de oro (20). De tal forma que estos criterios han sido incorporados en las guías de Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, y por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, haciendo hincapié en la presencia histológica obligada de hepatitis de interfase (21, 22).

Nuestros hallazgos confirman las características típicas de tres enfermedades, como lo son el predominio del género femenino y la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas (2, 6, 7). En nuestra serie los pacientes con SSP fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con CBP (40 *versus* 48 años) lo cual es un hallazgo similar al encontrado por Heurgué *et al.* (6) donde la diferencia de edad en SSP contra CBP (44 *versus* 59 años respectivamente) fue significativa. Lo cual contrasta con rangos de edad menos significativos encontrados en otras series (8, 15, 23).

No existe duda que los pacientes con SSP presentan características tanto de CBP como de HAI (8, 24). En el presente estudio, el patrón bioquímico de los pacientes con SSP mostró elevación intermedia en los niveles de transaminasas, IgG e IgM, con diferencia significativa en comparación a los otros dos grupos. Los cuales son hallazgos que coinciden con otras series (1, 10). Sin embargo, nosotros encontramos un predominio en los niveles de FA y GGT en el grupo de SSP. De forma similar, en la serie publicada por Lohse *et al.* (1)

se encontraron niveles más elevados de GGT en pacientes con SSP comparado con pacientes con CBP, aunque ellos reportaron que los niveles elevados de IgG son más característicos de SSP, no fue un hallazgo encontrado en nuestra serie. Asimismo, el predominio de FA en SSP fue un hallazgo encontrado en la serie de Heurgué *et al.* (6).

Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, la positividad a ANA fue más frecuente en SSP (92.5 %) en comparación con el resto de los grupos, lo cual es un hallazgo similar a otras series (1, 10, 20). Interesantemente, encontramos una frecuencia baja de seropositividad para AML en los tres grupos; en estudios previos la seropositividad para AML vario entre 50% y 65% (1, 25, 26). Se encontró seropositividad para AMA en un paciente con HAI, lo cual es un hallazgo no comparable con otros grupos que detectaron AMA en 12% a 18% de pacientes con formas puras de HAI (27, 28). La combinación de seropositividad de ANA y AMA presentó la misma frecuencia en SSP y CBP sin lograr una distinción entre ambas enfermedades y contribuyendo poco al diagnóstico de SSP.

Debido a la baja incidencia del SSP y a que existen pocos estudios aleatorizados controlados, el tratamiento del SSP continúa siendo basado en experiencia. La importancia de diferenciar el SSP de las formas aisladas de la enfermedad radica en que la terapia inmunosupresora utilizada en la HAI puede tener un efecto negativo en el metabolismo del calcio y baja efectividad en los pacientes con formas puras de CBP. Asimismo, el tratamiento con AUCD (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, 28). La terapia combinada con AUCD e inmunosupresores es la recomendación más aceptada en la actualidad y ha sido recomendada para pacientes que cumplen con los criterios de Paris (27, 28). Este régimen ha mostrado una mejoría significativa el perfil bioquímico y ha prevenido la progresión de la fibrosis hepática (11). La terapia combinada también ha sido superior a la monoterapia con corticoesteroides o al AUCD en series pequeñas (11) y ha sido recomendado por la Asociación Europea para el estudio del Hígado con una evidencia débil (21, 22). La terapia combinada ha sido efectiva en 20 a 100% de pacientes, sin embargo la variabilidad de la respuesta probablemente refleja las diferencias en los criterios diagnósticos y las dosis de los medicamentos (15, 29,

30). En nuestro estudio se encontró una tasa de remisión bioquímica del 64%, los cuales son hallazgos discordantes con los reportados por Joshi et al. (8) donde de forma retrospectiva estos autores reportaron una eficacia equitativa de monoterapia con AUDC en 12 pacientes con SSP como en 159 pacientes con CBP.

Pocos estudios han evaluado los desenlaces clínicos de los pacientes con SSP, con resultados conflictivos (31). Por un lado Joshi et al. (8) no encontraron diferencia significativa en el pronóstico en pacientes con diagnóstico inicial de CBP tratados con monoterapia con AUDC en comparación con pacientes con características de SSP. De forma similar, otros estudios reportan resultados comparables con periodos modestos de seguimiento (15, 20, 32, 33). Por otro lado, algunos autores han mostrado que los pacientes con SSP tienen peor pronóstico que las formas puras de la enfermedad, encontrando mayor prevalencia de hipertensión portal y cirrosis, y una menor supervivencia comparado con pacientes con CBP (34, 35), así como un mayor riesgo de desarrollar hipertensión portal sintomática (sangrado gastrointestinal y ascitis) y de tener un peor desenlace (muerte y/o trasplante hepático ortotópico) (36). En un pequeño estudio de 24 pacientes con CBP, Jung et al. (37) encontraron que la presencia de características de sobreposición con HAI (basado en el sistema revisado del GIHAI), fue un predictor independiente de mal pronóstico en CBP. En el presente estudio se encontró una menor supervivencia de SSP a 10 años (88.7%) sin diferencia estadística con el resto de los grupos ( $p = 0.13$ ), el cual es un porcentaje similar al encontrado en otras series (20,25).

Además de los beneficios de la terapia combinada de AUDC y corticoesteroides en pacientes con SSP, estudios anteriores han enfatizado la importancia de un diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento, para retrasar la progresión y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (16). En nuestro estudio encontramos un periodo de retraso en el diagnóstico importante en los pacientes con SSP (mediana 24 meses), como un factor de riesgo para el desarrollo subsecuente de cirrosis en el seguimiento. De tal forma que si estos pacientes son diagnosticados y tratados de forma más temprana, podrían tener un pronóstico más favorable a largo plazo.

Estudios previos han encontrado un incremento en el riesgo de presentar cirrosis en SSP (36, 37). En este trabajo se corrobora el mismo hallazgo. Encontramos que el riesgo de cirrosis a 5 años de seguimiento es similar en SSP y CBP, sin embargo a 10 años el riesgo es claramente mayor en SSP ( $p = 0.048$ ). Al tomar en cuenta pacientes sin cirrosis previa, el desarrollo de cirrosis fue mayor en SSP a 10 años de seguimiento ( $p = 0.100$ ). El desarrollo de cirrosis parece ser un factor independiente de la respuesta bioquímica al tratamiento. El único factor predictor para el desarrollo de cirrosis fue la elevación de GGT ( $> 364$  UI/L). Respecto a la mortalidad, en nuestro estudio encontramos más muertes en el grupo de CBP (8 pacientes) que en SSP (6 pacientes) y en HAI (1 paciente), lo cual puede haberse debido al mayor porcentaje de cirrosis al diagnóstico y mayor tiempo de retraso en el diagnóstico en el grupo de CBP.

Las principales fortalezas del presente estudio son el número importante de pacientes con SSP y su comparación con formas puras de HAI y SSP. Asimismo, el razonable tiempo de seguimiento a 10 años, y finalmente el tomar en cuenta el tiempo de retraso en el diagnóstico, que a nuestro conocimiento no es una variable previamente evaluada en esta enfermedad.

Algunas desventajas del presente estudio son su naturaleza retrospectiva y la ausencia de segunda biopsia en muchos pacientes con SSP para valorar los cambios histológicos en aquellos que tuvieron respuesta bioquímica. De igual manera, no se evaluaron los efectos adversos al tratamiento ni el impacto en la calidad de vida de la enfermedad.

El presente estudio demuestra que la población con SSP desarrolló más cirrosis y menor tasa de supervivencia a 10 años de seguimiento. Uno de los factores más asociados fue el retraso en el diagnóstico y tratamiento tempranos.

## 11. ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio de la población estudiada

Variable	SSP (n=53)	HAI (n=53)	CBP (n=53)	Valor de p
Edad (años), mediana (RI)	40 (31-52)	37 (27-48)	48 (28-56)	<0.001
Genero femenino, No. (%)	46 (86.8)	41 (77.4)	50 (94.3)	0.040
BT, mg/dL	2.0 (1.1-3.2)	1.5 (0.91-5.6)	2.0 (1.1-3.1)	0.21
ALT, UI/L	122 (83-213)	178 (74-308)	92 (45-139)	<0.001
AST, UI/L	137 (83-206)	153 (65-359)	92 (52.5-145)	<0.001
FA, UI/L	505 (201-725)	135 (106-236)	445 (295.5-730)	<0.001
GGT, UI/L	430 (249-735)	159 (47-278)	229 (108-539)	<0.001
Albúmina, g/dL	3.13(2.7-3.5)	3.3 (2.6-3.7)	3.2 (2.9-3.5)	0.96
IgM, U/mL	382 (280-482)	213 (181-274)	435 (360-471)	<0.001
IgG, U/mL	1680 (1345-2516)	2220(1650-3525)	1380 (1140-1727)	0.003
Tiempo protrombina, seg	10.70(9.4-10.8)	11 (10.1-12.3)	10.1 (9.5-11.4)	0.50

Tabla 2. Características serológicas, histológicas y tiempo de retraso diagnóstico

Variable	SSP (n=53)	HAI (n=53)	CBP (n=53)	Valor de p
ANA, No. (%)	49 (92.5)	39 (76.5)	39 (84.8)	0.78
Moteado grueso	9 (17)	8 (15.7)	4 (10)	0.06
Moteado fino	15 (28.3)	14 (27.5)	13 (32.5)	NS
Centromérico	8 (15.1)	7 (13.7)	9 (22.5)	NS
Homogéneo	9 (17)	16 (31.4)	2 (5.0)	0.02
Nuclear	2 (3.8)	2 (3.9)	1 (2.5)	NS
Mitocondrial	9 (17)	3 (5.9)	11 (27.5)	NS
AMA, No. (%)	34 (65.4)	1 (2.4)	37 (69.8)	<0.001
ANA y AMA, No. (%)	33 (63.5)	1 (2.4)	29 (63)	<0.001
AML, No. (%)	1 (2.5)	4 (8.3)	1 (2.5)	0.27
AntiLKM, No. (%)	6 (23.1)	8 (36.4)	0 (0)	0.17
Actividad	A1: n=30; A2: n=4; A3: n=0	A1: n=27; A2: n=8; A3: n=5	A1: n=5; A2: n=1; A3: n=1	---
Fibrosis	F1: n=8; F2: n=9; F3: n=9; F4: n=4	F1: n=10; F2: n=8; F3: n=8; F4: n=4	F1: n=3; F2: n=4; F3: n=5; F4: n=7	---
Cirrosis al diagnóstico, No. (%)	16(30.1)	12(22.6)	36(67.9)	<0.001
Meses retraso diagnóstico, mediana (RI)	24 (31-17)	19 (25-12)	36 (46-26)	0.003

Figura 1. Respuesta bioquímica al tratamiento

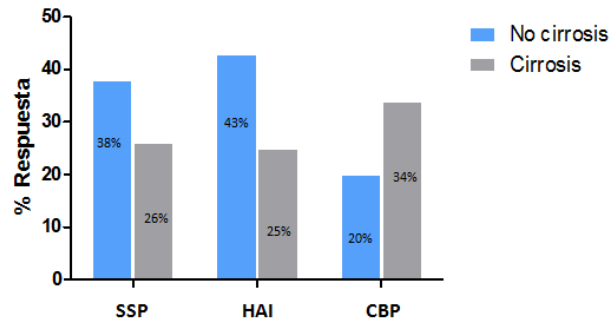


Figura 2. No respuesta bioquímica al tratamiento

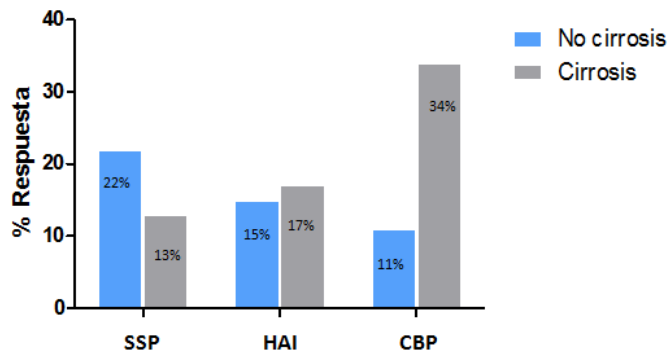


Figura 3. Riesgo de cirrosis a 10 años de seguimiento

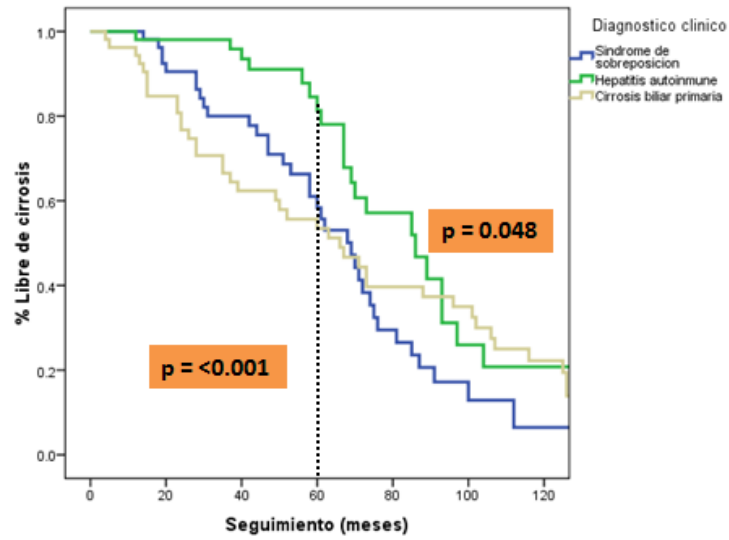


Figura 4. Desarrollo de cirrosis en el tiempo

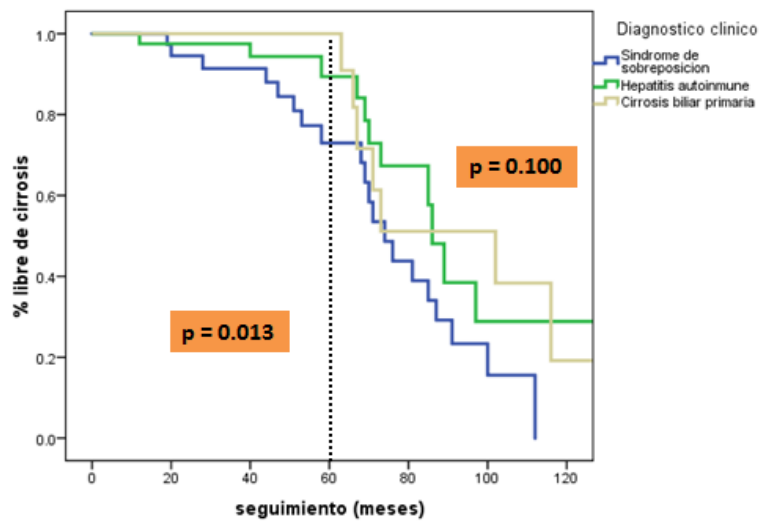




Figura 5. Comportamiento bioquímico en 2 años

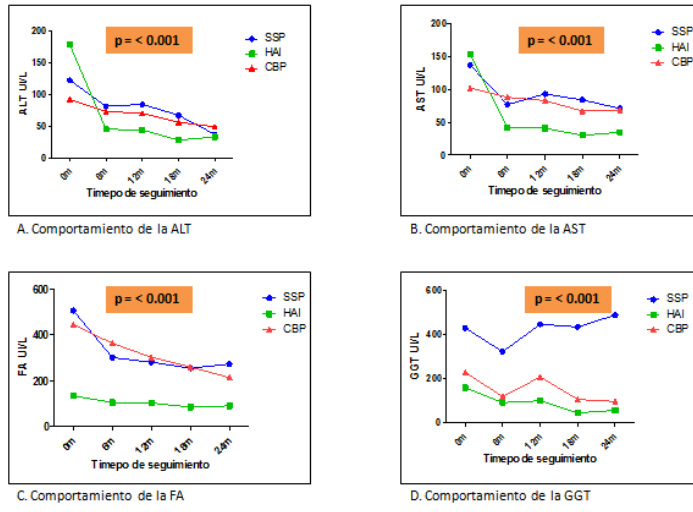
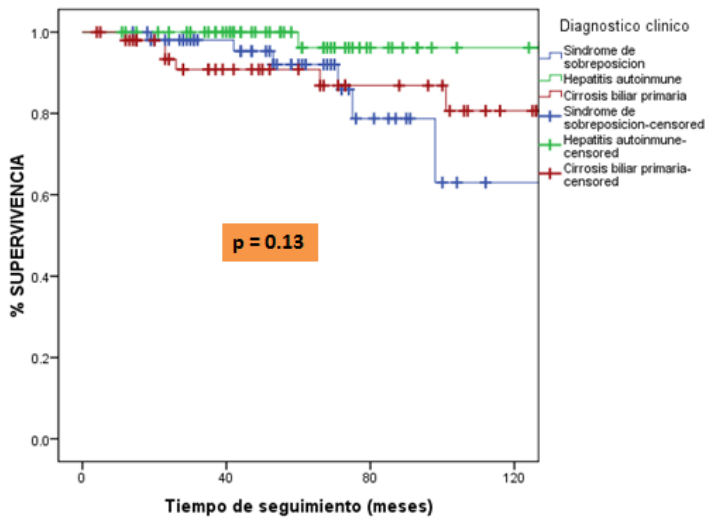


Figura 6. Supervivencia



## 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 hepatitic 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. Chazouilleres 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. Yan Zhang, Jie Lu, Weiqi Dai, Fan Wang, Miao Shen et al. Combination Therapy of Ursodesoxicolic Acid and Corticosteroids for Primary Biliary Cirrhosis with Features of Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. Vol. 2013, Article ID 490731, 9 pages, 2013.
17. 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.
18. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
19. 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.
20. 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.
21. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:699-706.
22. Gunsar F, Akarca U, Ersoz G et al. Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1195-200.
23. Al-Chalabi T, Portomann BC, Bernal W et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-20.
24. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1047-1053.
25. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550-556.
26. Manns MP, Czaja AJ, Gortham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
27. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-385.

28. European Association for the Study of the Liver. EASLD clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
29. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:326-343.
30. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013;27:417-423.
31. Silveria MG. Ovelap Syndromes of Autoimmune Liver Disease. *J Clin Cell Immunol* 2013;4:161.
32. Bonder A, Retana A, Winston DM, Laung J, Kaplan MM. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:609-612.
33. Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokawa J, et al. Primary biliary cirrhosis-Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2011;41:877-886.
34. Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases. *Expert rev Gastroenterol Hepatol* 2002;1:329-340.
35. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345-353.
36. Silveira MG, Jayant A, Talwalkar, Angulo P, Lindor K. Overlap of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis: Long-Term Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244-1250.
37. Jung HE, Jang JY, Jeong SW, Kim JN, Jang HY, et al. Prognostic indicators in primary biliary cirrhosis: significance of revised IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) score. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:375-382.