

**Síndrome de superposición hepatitis autoinmune - colangitis biliar primaria.
Overlapping autoimmune hepatitis syndrome - primary biliary cholangitis.**

Alejandro Mayorga Garcés*, Ronald Alban**, Wilson Zúñiga***, Angélica Zárate ****

*Especialista en Gastroenterología, Hospital General Teófilo Dávila, Machala, Ecuador.

** Especialista en Gastroenterología, Hospital General Teófilo Dávila, Machala, Ecuador.

*** Médico Residente de Medicina Interna, Hospital General Teófilo Dávila, Machala, Ecuador.

**** Médico Residente de Medicina Interna, Hospital General Teófilo Dávila, Machala, Ecuador.

alejomg2488@gmail.com

Resumen.

Introducción: Los síndromes de superposición son aquellas enfermedades hepáticas que simultáneamente presentan características de hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP).

Objetivo: Describir un caso clínico de síndrome de superposición HAI-CBP.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de caso clínico sobre síndrome de superposición HAI-CBP.

Resultados: Presentamos el caso clínico de un paciente masculino de 48 años, con diagnóstico de síndrome de superposición HAI-CBP, quien cumple dos de los tres criterios de París: alanina aminotransferasa (ALT) > 5 del límite superior normal y hepatitis de interfase para HAI; anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos y fosfatasa alcalina (FAL) > 2 límite superior normal para CBP, la respuesta al tratamiento combinado con esteroides más ácido ursodesoxicólico (UDCA) fue excelente.

Conclusiones: Por la baja prevalencia de esta entidad no existen ensayos aleatorizados sobre el tratamiento ideal, dosis y vía de administración.

Palabras clave: Enfermedades Indiferenciadas del Tejido Conectivo, Hepatitis Autoinmune, Cirrosis Hepática Biliar

Abstract.

Introduction: Overlapping syndromes are liver diseases that simultaneously have characteristics of autoimmune hepatitis (HAI), primary biliary cholangitis (CBP), or primary sclerosing cholangitis (CEP).

Objective: Describe a clinical case of HAI-CBP overlapping syndrome.

Material and methods: A descriptive, retrospective, clinical case presentation study on HAI-CBP overlapping syndrome was conducted.

Results: We present the clinical case of a 48-year-old male patient, diagnosed with HAI-CBP overlapping syndrome, who meets two of the three Paris criteria: alanine aminotransferase (ALT) > 5 of the normal upper limit and interface hepatitis for HAI; Antimitochondrial antibodies (AMA) positive and alkaline phosphatase (FAL) > 2 normal upper limit for CBP, the response to treatment combined with steroids plus ursodeoxycholic acid (UDCA) was excellent.

Conclusions: Because of the low prevalence of this entity, there are no randomized trials on ideal treatment, dose and route of administration.

Keywords: Undifferentiated Connective Tissue Diseases, Hepatitis, Autoimmune, Liver Cirrhosis, Biliary

Recibido: 10-7-2019

Revisado: 07-8-2019

Aceptado: 08-8-2019

Introducción.

A nivel hepático, se considera como síndrome de superposición a la presencia de dos enfermedades autoinmunes, el más común lo constituye el síndrome de superposición HAI-CBP (1). Es más frecuente en mujeres a partir de los 40 años. Su diagnóstico constituye un reto, por su curso variable y características clínicas, muchos pacientes presentan síntomas inespecíficos como fatiga, artralgias y mialgias, durante varios meses e incluso años antes del diagnóstico (2,3).

Se debe sospechar de un síndrome de superposición HAI-CBP en pacientes cuyo curso clínico, no es el habitual, presentando un patrón de citolisis y colestasis, en ausencia de un desencadenante conocido, hipergammaglobulinemia, deterioro súbito de la función hepática y pobre respuesta al tratamiento (4).

Los criterios de París actualmente son los más utilizados para caracterizar a los pacientes con síndrome de superposición HAI-CBP (5).

Objetivo

Describir un caso clínico de síndrome de superposición HAI-CBP.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de caso clínico sobre síndrome de superposición HAI-CBP.

Resultados

Hombre de 48 años, con antecedentes de alcoholismo crónico 20 g/día durante 15 años, abstinencia hace 1 año y 6 meses, niega consumo de drogas hepatotóxicas. Refería cuadro de 5 meses de evolución caracterizado por ictericia en escleras, mucosas orales y piel, acompañado de prurito generalizado, coluria, hiporexia y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg.

Al examen físico sus signos vitales eran normales, se evidenciaba ictericia generalizada, el abdomen era blando, no doloroso, sin presencia de visceromegalias.

En exámenes de laboratorio presentaba:

ALT 171 U/I (normal <38 U/I), AST 217 U/I (normal <41 U/I), FAL 841 U/I (normal <129 U/I), bilirrubina total 4.58 mg/dl, bilirrubina directa 4 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.58 mg/dl. Los marcadores de hepatitis viral A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus fueron negativos.

Ecografía abdominal con leve esplenomegalia. Pruebas Tiroideas sin patología. Endoscopia digestiva alta: Gastropatía eritematosa leve. Colangiografía magnética: sin alteraciones.

AMA M2-EIA inmunoensayo enzimático 53.24 (positivo >25), anticuerpos antinucleares (ANA) HEp-2-IF: patrón centrómero (AC3) 1:256 (positivo ≥1:40).

Anticuerpos antimusculo liso (ASMA), IgG4, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático (ANCA-c), anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (ANCA-p), complemento C3 y C4, Anti-SM y AntiDNA fueron negativos.

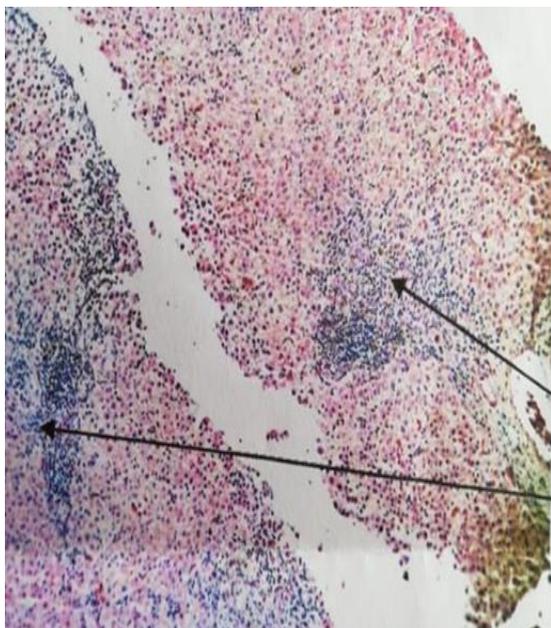
Biopsia hepática: hepatitis crónica portal y periportal "hepatitis de interfase" estadio ¾ de actividad y estadio ¼ de fibrosis (Figura 1).

Tabla 1. Resultados de los diferentes anticuerpos.

Anticuerpos	Resultados	Anticuerpos	Resultados
AMA (anticuerpos antimitocondriales) M2-EIA inmunoensayo enzimático	53.24 (positivo >25)	ANCA-p (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear),	negativo
ANA (anticuerpos antinucleares) HEp-2-IF: patrón centrómero (AC3)	1:256 (positivo ≥1:40).	Complemento C3 y C4	negativo
ASMA (Anticuerpos antimusculo liso)	negativo	Anti-SM (Smith)	negativo
IgG4	negativo	Anti-DNA	negativo
ANCA-c (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático)	negativo		

Fuente: Archivo Hospital Teófilo Dávila

Figura 1. Espacios portales moderadamente ensanchados, de bordes angulados, con moderado infiltrado linfomonocitario y neutrofilico, alternando con esporádicos eosinófilos (flechas negras). Leve tumefacción del epitelio de los conductos biliares, leve fibrosis portal.



Fuente: Archivo Hospital Teófilo Dávila

Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) 250 mg vía oral cada 6 horas, prednisona a dosis de 1mg/kg/día, a los 45 días se observa mejoría clínica, y disminución de cifras en estudios de laboratorio bioquímicos e inmunológicos y es encaminado para evaluación y seguimiento por hepatología.

Discusión

No se encontraron publicaciones sobre síndrome de superposición HAI-CBP en nuestro país, por tratarse de una patología infrecuente, de difícil diagnóstico y curso muy variable.

La prevalencia de CBP es de 25 a 40 / 100.000 y de HAI 17 / 100.000 habitantes, según estudios epidemiológicos de Europa y América del Norte. En el síndrome de superposición se ha reportado una prevalencia de 4,3% a 9,2% en los pacientes

con CBP y en el 2% a 19% en los pacientes con HAI (6).

Su etiología exacta es desconocida, pero se conoce que comparten una vía patogénica similar la HAI, CBP y CEP, en la cual interactúan la predisposición genética y distintos factores ambientales provocando una disregulación inmunológica (7).

Hasta 48% y 80% de los pacientes con HAI y CBP respectivamente presentan otras patologías autoinmunes como vitíligo, tiroiditis, sinovitis y enfermedad inflamatoria intestinal (8).

Nuestro paciente cumple con 2 de los 3 criterios de París para HAI y CBP, necesarios para el diagnóstico (9), pese a que la colangiografía fue normal, requerimos un estudio histopatológico que indique hepatitis de interfase, la cual continúa siendo importante para establecer el diagnóstico (10).

Un trabajo reciente realizado por Zhang y cols para validar el síndrome de superposición HAI-CBP, demostró una sensibilidad del 98.5%, especificidad 92.8%, valor predictivo positivo 81%, y valor predictivo negativo del 99.5%, si se obtiene una puntuación igual o mayor a 21 puntos, el paciente descrito presentó una puntuación de 22 puntos, equivalente a diagnóstico definitivo de síndrome de superposición (1).

Las guías AASLD recomiendan el tratamiento con UDCA con o sin otros agentes inmunosupresores, destacando la falta de evidencia sobre su efectividad y el mejor momento de para iniciarlo⁶. Un estudio comparó UDCA solo versus UDCA más corticoides, este último demostró mejoría significativa en los valores de FAL, ALT, además de regresión histológica, sin diferencia en los efectos adversos; pero no mejoró los síntomas como el prurito y la ictericia, además tampoco demostró reducción en la mortalidad y necesidad de trasplante hepático¹¹. Yang y cols realizaron un estudio donde demostraron que el uso UDCA a 13-15 mg/kg/día más corticoesteroides 15-50 mg/día, contribuyó significativamente a mejores respuestas a corto plazo que la monoterapia, independientemente de los criterios aplicados y en cuanto al pronóstico a largo plazo el grupo de terapia combinada mostró un mejor pronóstico, el tiempo medio de tratamiento fue de 42 ± 17 meses (12).

Wang y cols, evaluaron los factores que predecirían la respuesta a corticoides, y demostraron que los pacientes que tenían una hepatitis de interfase más grave y niveles de IgG >1.3 del LSN, presentaron una mejor respuesta al tratamiento, sugiriendo que la respuesta a los corticoides respalda el diagnóstico de síndrome de superposición y debería ser considerada como un criterio diagnóstico y terapéutico (13).

Se ha demostrado que el tratamiento combinado con inmunosupresión en etapas temprana disminuye la progresión a fibrosis¹⁴. En pacientes que no responden al tratamiento con UDCA y corticoides se debe usar como alternativa, terapia inmunomoduladora a base de azatioprina o micofenolato (15).

El pronóstico es variable, y se ha demostrado que es peor en pacientes con síndrome de superposición, que en los pacientes con CBP y HAI aisladas, ya que presentan mayor progresión a cirrosis y complicaciones por hipertensión portal (16).

Conclusión

Para controlar la epidemia de infección por VIH es imprescindible identificar oportunamente los factores de riesgo, controlarlos, efectuar un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y favorecer la adherencia terapéutica, lo cual permitirá reducir la carga viral, elevar el conteo de Linfocitos T CD₄, retrasando la progresión hacia la fase SIDA y las complicaciones inherentes a la misma. El papel del personal de Enfermería resulta protagónico en el logro de estos objetivos.

Referencias bibliográficas

1. Weiss RA. Special anniversary review: twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152:201-10.
2. Informe ONUSIDA.2014. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/videofootage>.
3. UNAIDS. 2004 report on the global HIV/AIDS epidemic: 4th global report Disponible en: http://www.unaids.org/Global-Reports/Bangkok-2004/unaidsbangkokpress/gar2004html/gar2004_00_en.htm
4. Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. *N Engl J Med* 2004 Jul 8; 351(2): 115-117
5. Wang H. and GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: The Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* 2016; 3: e361–87 Published Online July 19, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30087-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30087-X)
6. Situación Laboral de las Personas que viven con VIH en Ecuador Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (CEPAR) Corporación Kimirina y Coalición Ecuatoriana de Personas que Viven con VIH/Sida (CEPVVS). 2013. <http://www.coalicionecuatoriana.org/web/home.php?c=43>
7. Auger S., Storno R. Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. 2005 365: e31 2.
8. Sotolongo P., Carrillo P., Carrillo C. Toxoplasmosis cerebral durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev cubana Med* 2002; 41(5)
9. Oropesa L, Sánchez L, Berdasquera D, Gala A, Pérez J, Lantero MI. Debut clínico de Sida en Cuba. *Rev cubana Med Trop.* 2007;59(2):127-33.
10. Klatt EC. Pathology of AIDS. Versión 22. Savannah: Mercer University School of Medicine. 2011:44-56.
11. ONUSIDA. 2017. <http://www.unaids.org/es/statementarchive/2017/november/>
12. Ministerio de Salud Pública. Programas y Servicios. Estrategia Nacional de Salud Pública para VIH/Sida-ITS. <http://www.salud.gob.ec/programa-nacional-de-prevencion-y-control-de-vihsida-its/>
13. Ministerio de Salud Pública, OPS. Guía de Atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH. 4 edición. Ecuador. 2010

14. SENPLADES. (2015). Plan de desarrollo y ordenamiento territorial. Jipijapa, Manabí, Ecuador: SENPLADES.
15. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Difusión de Resultados Definitivos del censo Nacional de Vivienda 2010, Provincia de Manabí. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-de-poblacion-y-vivienda/>
16. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y Sida/México: Secretaría de Salud. GUÍA DE MANEJO ANTIRRETROVIRAL DE LAS PERSONAS CON VIH. Séptima edición, 2018.
17. Villacres-García F, Ruiz del Valle D, Ochoa-Loor J. Factores que influyen en la no adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA hospital "Martín Icaza". 2017; Vol. 3(2): 849-865.
18. Barreda-Velít C y Salcedo-Pereda R. Estigma relacionado a VIH/SIDA y no adherencia al tratamiento antirretroviral. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017; 34(2): 347-348.
19. Santamaria Galeano C y Uribe Rodríguez A. Adherencia al tratamiento en pacientes vih+ y terapia de aceptación y compromiso (act). I+D *Revista de Investigaciones*, 2017; 10 (2): 102-115.
20. Almanza Avendaño A y Gómez San Luis A. Barreras para la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en mujeres con VIH. *Psicología y Salud*. 2017; Vol. 27(1): 29-39.
21. Espinosa Aguilar A, Gibert Lamadrid M, Ávila Sánchez M. El profesional de enfermería en el seguimiento a la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Enfermería*. 2016; Vol. 32(3). Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/969/192>
22. Vargas A, Flores W, Valdez E, Caballero V. La adherencia a los antirretrovirales de las personas que viven con el VIH o SIDA en Bolivia. *Rev med. (Cochabamba)*. 2007; Vol.18 (28): 68-75.
23. Rodríguez- López M, Arrivillaga M, Holguín-Ruíz J, Ávila A. Perfil del paciente hiperfrecuentador y su asociación con el trastorno ansioso depresivo en servicios de atención primaria de Cali, Colombia. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*. 2016; 33(3).
24. Bautista LM, Johanna S, Johanna J. Desempeño laboral de los enfermeros (a) egresados de la Universidad Francisco de Paula Santander. *Revista Ciencia y Cuidado*. 2012;9(2):64-70.
25. Torres J. Reflexiones sobre funciones del personal de enfermería. *Rev. Cuban. Salud Publ*. 2015; 30(4) 1-9.
26. Lara K. De Sena. La educación de enfermería: búsqueda de la formación crítica y reflexiva y de las competencias profesionales. *Rev. Latino-Am. Enfermagem Brasil*. 2006; 14(5):4-5.
27. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antirretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med*. 2004; 19(11):1096-103.
28. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 18(1):1-37.
29. Veliz L, Mendoza S, Barriga OA. Adherencia terapéutica y control de los factores de riesgo cardiovasculares en usuarios de atención primaria. *Enfermería Universitaria*. 2015; 12(1):3-11.
30. Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la Prevención y el Control de las ITS/VIH/SIDA/2014-2018. La Habana; 2013. Disponible en: <http://files.sld.cu/sida/files/2014/03/pen-primera-parte.pdf>
31. HIV. gov. Is the Risk of HIV Different for Different People? 2017; <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/who-is-at-risk-for-hiv>
32. Uribe A, Orcasita L, Vergara Vélez T. Factores de riesgo para la infección por

VIH/SIDA en adolescentes y jóvenes colombianos. *Acta Colombiana de Psicología*. 2010; vol. 13 (1): 11-24.

33. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Asociación médica mundial - Todos los derechos reservados.

<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp>

34. Sierra Bravo R. Técnicas de Investigación Social. Teoría y ejercicios. Decimocuarta Edición. Editorial Paraninfo. 2002, pp 173-703. Madrid España.

35. OMS. Ciclo de vida. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA). Disponible en: http://www.who.int/elena/life_course/es/

36. Eduardo Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública de México*. 2000; Vol. 42 (3). Disponible en: <http://saludpublica.mx/index>.

37. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D: A:D Study. *PLoS Med*. 2015; 12(3): e1001809.