



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“SÍNDROME DE OVERLAP, COLANGITIS BILIAR  
PRIMARIA+ HEPATITIS AUTOINMUNE  
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES  
REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: VIVIANA CAROLINA TUALONGO MENDOZA**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“SÍNDROME DE OVERLAP, COLANGITIS BILIAR PRIMARIA+  
HEPATITIS AUTOINMUNE ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN  
PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: VIVIANA CAROLINA TUALONGO MENDOZA**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Viviana Carolina Tualongo Mendoza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400702963**. Declaro ser el autor de la obra: **“SINDROME DE OVERLAP, COLANGITIS BILIAR PRIMARIA+ HEPATITIS AUTOINMUNE ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 10 de noviembre de 2022



.....  
**Viviana Carolina Tualongo Mendoza**  
C.I. **1400702963**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "SINDROME DE OVERLAP, COLANGITIS BILIAR PRIMARIA+ HEPATITIS AUTOINMUNE ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO" realizado por **VIVIANA CAROLINA TUALONGO MENDOZA** con documento de identidad **No. 1400702963**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 02 de noviembre de 2022

Dr. Luis Gabriel Tígsi  
GASTROENTEROLOGÍA  
C.I: 0105728422

.....  
**DR. LUIS GABRIEL TÍGSI MENDOZA**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis pilares de vida, mami y papi, sin ustedes este sueño no habría sido posible gracias por todas las noches, las madrugadas en las que estuvieron conmigo apoyándome y cuidándome, por ser mis consejeros y no dejarme caer a lo largo de estos largos años, definitivamente no existen palabras de agradecimiento, así que les ofrezco mis acciones para convertirme en una médica dedicada al servicio de los demás digna de todo lo que me inculcaron y los valores que me han dado, los amo.

Además, a mis hermanos Kevin y Franchesca, la distancia ni la edad es una barrera ya que estarán ahí con abrazos que se sienten mucho más cerca de lo que en realidad están; Mis tíos Teresa, Pedro, Raúl y Marina son una parte muy importante de este proceso, también quiero dedicar este pequeño pasito en mi carrera al cielo, como hubiese deseado que me vea con mi bata blanca sin embargo espero que siempre guie mis pasos.

No podía dejar afuera de esta dedicatoria a las hermanas que me dio la vida, mi Sol y Luna, María José B. y Salomé O., gracias por estar en las buenas y no dejarme sola en las malas, ser mi pañuelo de lágrimas, mis tardecitas de té y aconsejarme sin dejarme desistir hasta cumplir esta meta, que la vida nos devuelva todo lo bonito que damos y sobre todo me permita beberme el mundo a su lado.

## **AGRADECIMIENTO**

Primero agradecer a mis padres por la paciencia, el amor, esfuerzo y dedicación que han tenido a través de los años, por dejarme experimentar y crecer a través de mis caídas, para mí son el mejor ejemplo de superación y persistencia.

A mis hermanos pues sin ellos no hubiera sido posible llegar hasta donde estoy, cada quien tomará sus caminos y espero poder ayudar a su crecimiento tanto profesional como humana.

A mis amigos los que se fueron y los que continúan, gracias por cada experiencia a través de estos largos años, las risas en el aula de clases y por hacer de esta larga travesía un poquito más llevadera.

A mi querida universidad y sus docentes por la formación académica que nos brindaran a través de los años, por todos esos docentes que nos inspiran a preguntar, equivocarnos y aprender de ello para mejorar y expandir nuestros horizontes.

A mi tutor Gabriel Tigsi M. por la paciencia y guía brindada tanto en el internado como para la realización de este trabajo de titulación.

## **RESUMEN**

**Antecedente:** El síndrome de Overlap Colangitis biliar primaria/hepatitis autoinmune, es una patología que no cuenta con una terapia estándar, por lo que en aquellos pacientes que no responden al tratamiento habitual distintas guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas, han indicado el uso alternativas tales como ácido obeticólico, tacrolimus, ciclosporinas, etc.

### **Objetivos:**

*Objetivo general:* Conocer sobre el síndrome de Overlap, colangitis biliar primaria + hepatitis autoinmune y las alternativas terapéuticas en pacientes refractarios al tratamiento.

*Objetivos específicos:*

- Describir el síndrome de Overlap colangitis biliar primaria + hepatitis autoinmune.
- Conocer los tratamientos convencionales en el síndrome de overlap.
- Detallar las alternativas terapéuticas en los pacientes refractarios al tratamiento.

**Metodología:** El presente estudio de investigación consiste en una revisión bibliográfica sobre los tratamientos alternativos para el síndrome de Overlap CBP/HA, seleccionados mediante portales y buscadores de revistas científicas tales como Elsevier, PubMed, Sciencedirect, y diversas guías de práctica clínica, en el periodo de tiempo comprendido desde el año 2017 al 2022.

**Resultados:** Se seleccionaron características de los estudios seleccionados y se los ordeno de acuerdo a la importancia mediante la extracción de las ideas principales ordenándolos por la autoría, año, manejo terapéutico y terapias alternativas.

**Conclusiones:** El síndrome de Overlap CBP/HA, es una enfermedad con una prevalencia baja, en aquellos pacientes que no responden al tratamiento establecido pueden optar por terapias alternativas, sin embargo, falta más estudios que avalen la aplicación de los mismos.

**Palabras clave:** Síndrome Overlap colangitis biliar primaria/hepatitis autoinmune, síndrome de superposición CBP/HA, tratamiento, alternativas.

## **ABSTRACT**

**Background:** Overlap's Syndrome Primary Biliary Cholangitis/Autoimmune Hepatitis is a pathology that does not have an available therapy, so in patients not responding to regular treatment, several clinical practice guidelines and bibliographical reviews have recommended the use of different therapies, such as obeticholic acid, tacrolimus, cyclosporines, etc.

### **Objectives:**

*General Objective:* To understand Overlap Syndrome, Primary Biliary Cholangitis + Autoimmune Hepatitis, and the therapeutic options in treatment-refractory patients.

*Specific objectives:*

- To describe the Overlap Syndrome Primary Biliary Cholangitis + Autoimmune Hepatitis.
- To be familiar with the standard treatments for Overlap Syndrome.
- To detail therapeutic options in treatment-refractory patients.

**Methodology:** This research study involves a bibliographical review of alternative treatments for Overlap Syndrome CBP/HA, chosen using online websites and search engines from scientific journals such as Elsevier, PubMed, ScienceDirect, and several clinical practice guidelines, in the period between 2017 and 2022.

**Results:** A selection was made of the selected studies' features, and they were ordered according to their importance by extracting the main ideas and sorting them by authorship, year, therapeutic management, and alternative therapies.

**Conclusions:** Overlap Syndrome CBP/HA is a disease with a low prevalence, patients who do not respond to conventional treatment can opt for alternative therapies; however, further studies are necessary to support its application.

**Keywords:** Overlap Syndrome Primary Biliary Cholangitis/Autoimmune Hepatitis, Overlap Syndrome CBP/HA, treatment, alternatives.

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	3
MARCO TEORICO.....	4
OBJETIVOS .....	7
□ <i>OBJETIVO GENERAL</i> .....	7
□ <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	7
METODOLOGÍA.....	7
□ <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</i> .....	7
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	7
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	7
□ <i>MAPA MENTAL DE LA METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA</i> .....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION .....	16
CONCLUSIONES .....	18
BIBLIOGRAFÍA .....	20
ANEXOS .....	24

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Overlap Colangitis Biliar Primaria (CBP)/ Hepatitis autoinmune (HA), es una entidad caracterizada por la presencia de las características clínicas de la HA la cual es una patología crónica inflamatoria del hígado caracterizada por la presencia de anticuerpos circulantes y de etiología desconocida; por su parte la CBP trata de una patología crónica autoinmune colestásica con una progresión de la enfermedad variable (1,2). En algunos casos pueden presentarse características manera simultánea o separadas en pacientes con diagnóstico previo presentándose años luego del diagnóstico (3).

La prevalencia suele variar entre el 8-10% en pacientes adultos con CBP o HA; según un estudio realizado por Costa, et al. (4) encontraron que esta patología suele ocurrir entre el 1-3% de los pacientes con diagnóstico primario de CBP y 7% con HA; sin embargo en otros trabajos suele variar con cifras del 3 al 7% (2,5).

Para el diagnóstico de esta patología suele utilizarse los criterios París los cuales constan con una sensibilidad del 98,46% y una especificidad del 92,75% (6). Sin embargo no son los únicos pues también se encuentra el sistema de puntuación simplificado de IAIHG, el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) y el sistema de puntuación revisado de IAIHG con una menor frecuencia (7).

Actualmente los investigadores suelen utilizar como tratamiento de primera línea al ácido ursodesoxicólico (UDCA) y corticoesteroides, en donde se puede incluir o no la azatioprina (AZA); los tratamientos de segunda línea en pacientes que no responden a los corticoesteroides encontramos suele administrarse UDCA añadiendo tacrolimus, ciclosporina o micofenolato de mofetilo (MMF) (4,8,9); sin embargo, existe una gran cantidad de pacientes refractarios al tratamiento convencional.

Generalmente estos pacientes desarrollan complicaciones con mayor frecuencia (cirrosis, hipertensión portal sangrado gastrointestinal, ascitis y varices esofágicas) y una respuesta

inadecuada al tratamiento el cual puede llevar al trasplante hepático con tasas elevadas de mortalidad (10).

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer sobre las distintas pautas terapéuticas que se pueden utilizar en el Síndrome de Overlap CBP/HA, ya que no cuenta con un tratamiento estándar, a su vez dar a conocer pautas terapéuticas alternativas, pues en los pacientes refractarios al tratamiento la progresión de la enfermedad y la necesidad de trasplante hepático aumenta.

## JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Overlap o también conocido como superposición CBP/HA, es una patología de una baja prevalencia en donde se pueden encontrar características clínicas de la CBP y la HA, las cuales pueden presentarse simultáneamente o aparecer luego del diagnóstico inicial de una de estas enfermedades.

Como ya mencionamos anteriormente esta patología tiene una baja incidencia, por esta razón no se cuenta con una terapia estándar, existe un porcentaje de pacientes los cuales no responden al tratamiento, en un estudio realizado por Chayanutpalkul, et al.(11) se estima que las respuestas al tratamiento clásico fue de 66,1% el resto no respondió al tratamiento, por su parte Wen, et al.(6) en su estudio determino que de 54 de 139 pacientes no respondieron a UDCA, por esto se están desarrollando nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes ya que la morbimortalidad aumenta en ellos (12).

En el estudio realizado por Martínez, et al.(13) con una población de estudio de 32 pacientes recibieron UDCA, en donde el 37,5% progreso a cirrosis a pesar del tratamiento combinado de UDCA e inmunosupresión, 1 de ellos con indicación de trasplante ortotópico de hígado (TOH). Se debe hacer énfasis en la falta de información con relevancia científica, por esta razón la necesidad de realizar una revisión bibliográfica con la finalidad de dar a conocer sobre los tratamientos que se pueden administrar en esta patología además de las alternativas en caso de falla de los tratamientos convencionales.

Los beneficios del presente trabajo es proporcionar información útil a la comunidad médica para mejorar el conocimiento sobre este síndrome pues como se ha mencionado anteriormente, no existen estudios suficientes sobre las alternativas terapéuticas frente al fallo de los tratamientos convencionales se prevé que el trabajo afianzara los conocimientos acerca de este tema y podrían realizarse futuras investigaciones.

## MARCO TEORICO

En las últimas dos décadas se ha incrementado la atención a un subgrupo clínico anómalo de pacientes, conocido con el termino de "síndromes superpuestos" o "síndrome de Overlap", para referirse a un grupo de condiciones caracterizadas por respuestas inmunológicas, histológicas, bioquímicas o colangiográficas, siendo el más común el síndrome de Overlap Colangitis Biliar Primaria/ Hepatitis autoinmune (4,7,14).

El síndrome de Overlap Colangitis Biliar Primaria/ Hepatitis autoinmune, es una entidad caracterizada por la presencia de las características clínicas de la HA la cual es una patología crónica inflamatoria del hígado caracterizada por la presencia de anticuerpos circulantes y de etiología desconocida; por su parte la CBP trata de una patología crónica autoinmune colestásica con una progresión de la enfermedad variable (1,2,15). En algunos casos pueden presentarse dichas características manera simultánea o separadas en pacientes con un diagnóstico previo de la enfermedad (3).

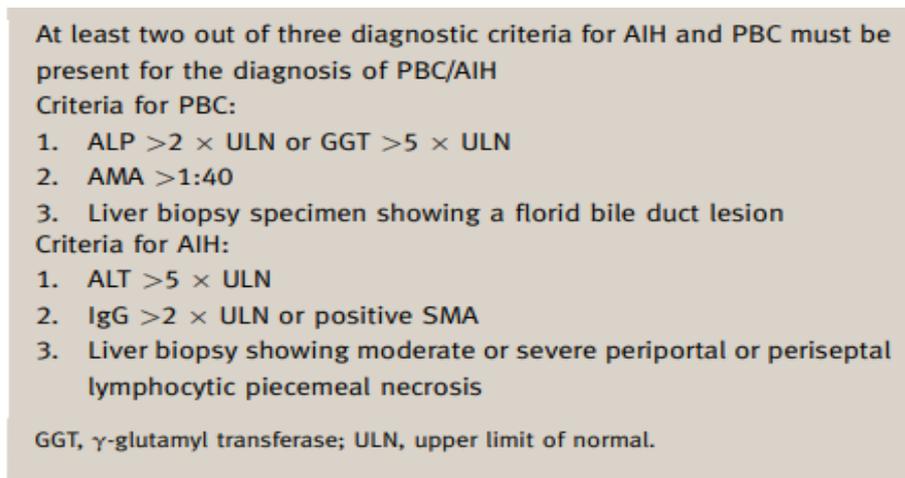
La prevalencia suele variar entre el 8-10% en pacientes adultos con CBP o HA; según un estudio realizado por Costa, et al. (4) encontraron que esta patología suele ocurrir entre el 1-3% de los pacientes con diagnostico primario de CBP y 7% con HA; sin embargo en otros trabajos suele variar con cifras del 3 al 7% (2,5). Una observación importante con respecto a esta entidad es que los pacientes hispanos presentan una mayor predisposición de un 31% frente a los no hispanos con un 13% (7,16–18).

Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga, ictericia, mialgias, artritis/ artralgia, prurito, náuseas, hinchazón de las extremidades inferiores y dolor abdominal, es importante recalcar que cerca del 43,6% de pacientes con síndrome de Overlap CBP/ HA se encuentran asociados con enfermedades autoinmunes (4,7).

Para el diagnóstico de esta patología suele utilizarse los criterios París los cuales constan con una sensibilidad del 98,46% y una especificidad del 92,75% (6). Para diagnosticar esta

enfermedad se deben cumplir al menos 2 de 3 criterios de CBP y HA, (ver tabla 1). A pesar de ser el más utilizado existen otras puntuaciones tales como el sistema de puntuación simplificado de IAIHG, el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) y el sistema de puntuación revisado de IAIHG (7,19).

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SINDROME DE OVERLAP CBP/HA**



At least two out of three diagnostic criteria for AIH and PBC must be present for the diagnosis of PBC/AIH

Criteria for PBC:

1. ALP  $>2 \times$  ULN or GGT  $>5 \times$  ULN
2. AMA  $>1:40$
3. Liver biopsy specimen showing a florid bile duct lesion

Criteria for AIH:

1. ALT  $>5 \times$  ULN
2. IgG  $>2 \times$  ULN or positive SMA
3. Liver biopsy showing moderate or severe periportal or periseptal lymphocytic piecemeal necrosis

GGT,  $\gamma$ -glutamyl transferase; ULN, upper limit of normal.

AUTOR: Chazoullieres, et al. (20)

FUENTE: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis Overlap syndrom: clinical features and resspense to terapy. Hepatol 1998; 28: 296-301.

En el síndrome de Overlap CBP/HA, no existe un tratamiento estándar, sin embargo, según las directrices del año 2017 en el tratamiento de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado conocido por sus siglas como EASL recomienda que en pacientes con CBP con características de HA se benefician del uso de Ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 13-15 mg/kg/día y subsecuente considerar la adición de inmunosupresión, el cual es corroborado por las guías de la sociedad británica de gastroenterología y diversos estudios (2,6,11,12,21–24).

To y Silveira (7) en su estudio encontraron una falta de respuesta inicial a UDCA+ terapia supresora en pacientes con fibrosis avanzada, razón por la cual optaron como tratamiento

alternativo la utilización de azatioprina (AZA) o Micofenolato de mofetilo (MMF), por su parte en un estudio realizado por Mané et al. (25) utilizaron corticoides como la prednisolona en dosis de 40mg hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5–15mg, la azatioprina fue iniciada con dosis de 50mg con dosis de mantenimiento fue de 1-2 mg/kg dependiendo de la respuesta bioquímica del paciente, en el caso de no respuesta se utilizó budesónida y MMF.

Bairy, et al. (2) en su estudio señaló que el tratamiento con UDCA se ha potenciado con la adición de tacrolimus, MMF o ciclosporina, como terapias alternativas; además en un estudio realizado por Floreani, et al. (26) en su estudio recomienda el uso de budesónida para estos pacientes, ya que puede mejorar las pruebas de función hepática.

Por su parte, Castro, et al. (27) señalan que aquellos pacientes que no responden a la terapia convencional pueden optar por Acido obeticólico (OCA) a dosis iniciales de 5 mg/día y luego aumentó a 10 mg/día con excelente respuesta terapéutica, lo cual es respaldado por un estudio realizado por D'Amato, et al. (28) en donde a pesar del tratamiento con UDCA e inmunosupresión en 28 pacientes con diagnóstico histológico de Síndrome de Overlap CBP/HA el 82% presentó una respuesta incompleta, razón por la cual se utilizó OCA en donde se encontró una mejoría en 6 meses aproximadamente con reducción de los niveles de ALT.

Entre las complicaciones que presenta esta patología se encuentra hipertensión portal, varices esofágicas, ascitis, hemorragias gastrointestinales (7,10); además en el estudio de Martínez, et al. (13) se encontró que el trasplante hepático e incluso retrasplante se puede producir en el caso de aquellos pacientes con una progresión de la enfermedad y falta de respuesta al tratamiento convencional.

## **OBJETIVOS**

- *OBJETIVO GENERAL*
  - Conocer sobre el síndrome de Overlap, colangitis biliar primaria + hepatitis autoinmune y las alternativas terapéuticas en pacientes refractarios al tratamiento.
  
- *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*
  - Describir el síndrome de Overlap colangitis biliar primaria + hepatitis autoinmune.
  - Conocer los tratamientos convencionales en el síndrome de overlap.
  - Conocer las alternativas terapéuticas en los pacientes refractarios al tratamiento.

## **METODOLOGÍA**

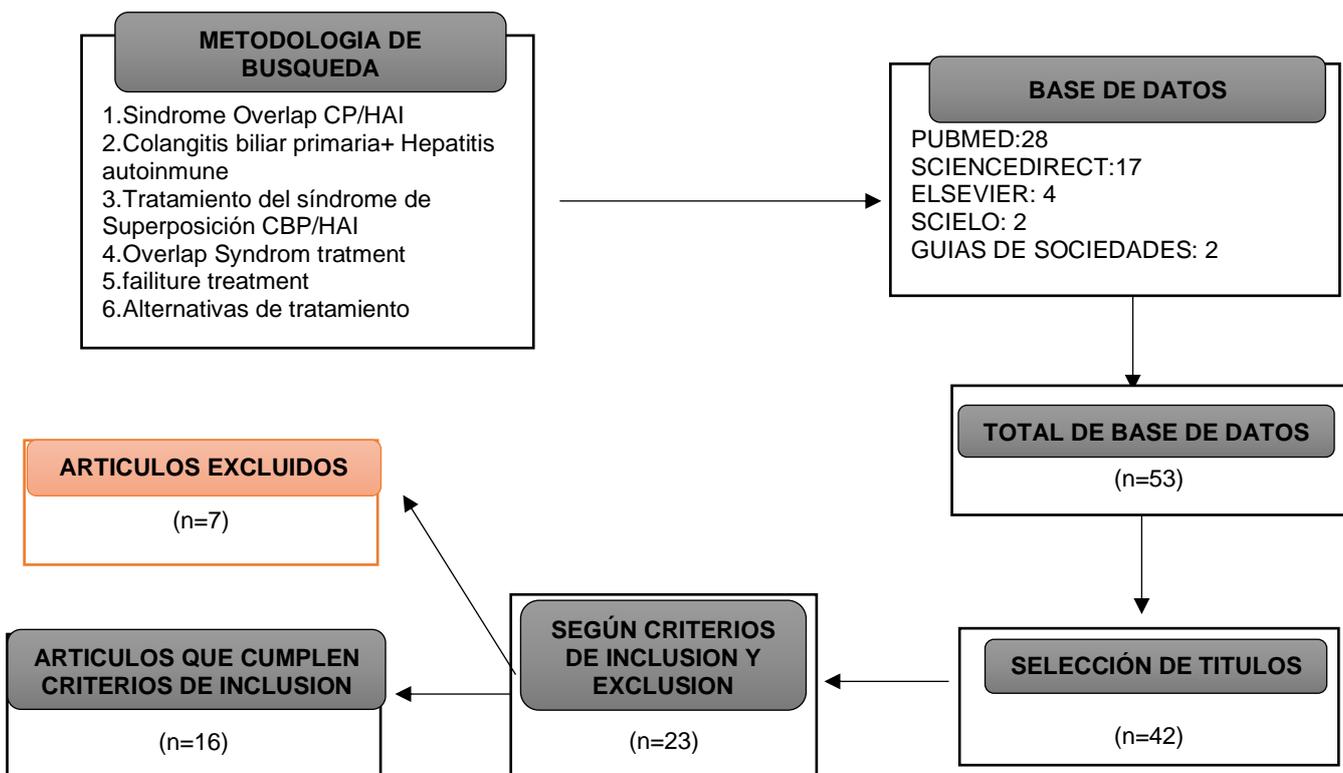
- *TIPO DE ESTUDIO*

El presente estudio de investigación consiste en una revisión bibliográfica de la literatura sobre los tratamientos alternativos para el síndrome de Overlap CBP/HA.

- *CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN*
  - **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
    - Artículos entre el periodo de tiempo del 2017 al 2022
    - Artículos en idioma inglés y español
    - Artículos de acceso libre
  - **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
    - Ensayos clínicos
    - Artículos con información desactualizada
    - Artículos con datos incompletos
  
- *SELECCIÓN DE ARTICULOS*

Los artículos fueron identificados y seleccionados mediante portales y buscadores de revistas científicas tales como Elsevier, PubMed, Sciadirect, Scielo; además de la utilización de Guías de práctica clínica de la EASL y las directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología /UK-PBC, con el uso de comandos de búsqueda PBC/IAH”, “Treatment Overlap Syndrom”, Con preferencia a aquellos artículos publicados en inglés. Los artículos elegidos pertenecen al periodo de tiempo de cinco años, es decir desde el año 2017 al 2022. Con respecto al diseño metodológico del trabajo pertenece a una revisión sistemática bibliográfica por lo tanto presenta un enfoque cualitativo pues tiene un enfoque de revisión bibliográfica narrativa pertenecientes a diversos repositorios de revistas indexadas y guías de sociedades.

- *MAPA MENTAL DE LA METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA*



## **RESULTADOS**

Para el presente trabajo de investigación se utilizó palabras claves en diversos buscadores además de portales de las diversas revistas científicas en donde se obtuvo 53 artículos de los últimos 5 años de manera inicial, 28 en PUBMED, 17 en SCIENCEDIRECT, 3 en ELSEVIER, 2 en SCIELO y se utilizó 3 guías de sociedades (EASL, las directrices británicas de gastroenterología UK Y las guías de práctica de Japón). Esta cantidad se redujo a 52 artículos, luego tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión disminuyó a 46 artículos, finalmente después de una revisión minuciosa de cada estudio para la realización de este trabajo se utilizaron 30 artículos en idioma inglés (ver figura 1).

Se seleccionaron características del estudio para la presente revisión y se los ordeno de acuerdo a la importancia mediante la extracción de las ideas principales ordenándolos por la autoría, año, manejo terapéutico y terapias alternativas.

<b>AUTOR</b>	<b>TITULO DEL TRABAJO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>AÑO</b>	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>MANEJO TERAPEUTICO</b>	<b>TRATAMIENTO ALTERNATIVO</b>
<i>Bairy et al.(2)</i>	Autoimmune Hepatitis – Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome	CC	2017	Mujer de 50 años	UDCA 150 mg cada 12h	-
<i>Martinez et al.(13)</i>	Autoimmune hepatitis — Primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital	MA	2018	210 PACIENTES DE LOS CUALES 32 TENÍAN SÍNDROME DE SUPERPOSICIÓN CBP/HA	UDCA 13-15 mg/kg	UDCA e IS
<i>Altarrah y Heneghan (22)</i>	Autoimmune hepatitis and overlap syndrome	MA	2019	-	UDCA 13-15 + IS	-
<i>Singh et al. (1)</i>	Autoimmune Hepatitis–Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19	RC+ RL	2021	VARON DE 57 AÑOS	UDCA	-

<i>Hirschfiel et al. (3)</i>	EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis	MA	2017	-	UDCA+ CORTICOIDES  UDCA+AZA	-
<i>Castro et al.(27)</i>	Effective treatment of autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome with obeticholic acid	CC	2020	MUJER DE 43 AÑOS	UDCA 15mg BUDOSENIDA 9mg/d' METILPRENISOLONA 50mg/d AZA 3 mg/kg/d	OCA 5mg/ luego 10mg
<i>Terzioli et al. (29)</i>	A patient with primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis variant syndrome	CC	2020	HOMBRE 68 AÑOS	UDCA 15 mg/kg/d PREDNISONA 30mg/d AZA 50 mg/d	MMF 2g/d
<i>Fan et al.(12)</i>	To explore the efficacy and safety of immunosuppressive therapy for the treatment of primary biliary	MA	2018	28 PACIENTES	UDCA 13-15  UDCA+IS	MMF  ESTEROIDES

	cirrhosis-autoimmune hepatitis (PBC-AIH) overlap syndrome accompanied by decompensated cirrhosis. A cohort study was performed to evaluate the usefulness .				(METILPREDNISOLON A 12-40 (AZA 50-100 mg/d))	
<i>To y Silveira (7)</i>	Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis	MA	2018	-	UDCA+ IS	AZA+MMF
<i>Costa et al. (5)</i>	Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report	RC+RL	2021	PACIENTE DE 39	UDCA	-
<i>Razafindr azoto et al. (23)</i>	Primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Case report and literature review	CC	2021	Mujer de 51 años	UDCA 1000mg/d +PREDNISONA 1mg/kg/d	AZA 2mg/kg/d

<i>D'Amato et al. (28)</i>	Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary colangitis	MA	2021	28 PACIENTES	UDCA 15MG/KG+ PREDNISONA+AZA	OCA 5MG/KG
<i>Hirschfiel d et al (21).</i>	The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines	GPC	2018	-	UDCA+IS	UDCA+BUDOSENID A UDCA+AZA
<i>Freedman et al. (4)</i>	Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	MA	2020	17 ESTUDIOS CON UN TOTAL DE 402 PTE	UDCA UDCA+ CORTICOESTEROIDES	UDCA+CORTI+AZA
<i>Mané et al. (25)</i>	Treatment response in primary biliary cholangitis: The role of autoimmune hepatitis features	MA	2019	7 PACIENTES	UDCA 13mg PREDNISOLONA 40 mg g dosis de mantenimiento de 5 a 15 mg	BUDOSENIDA MMF OCA

				AZA se inició con 50 mg y se aumentó a una dosis de mantenimiento de 1 a 2 mg/kg		
<i>Floreani et al.(26)</i>	Update on the Pharmacological Treatment of Primary Biliary Cholangitis.	MA	2022	-	-	BUDESONIDA
<i>Wen et al. (6)</i>	Worse Response to Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis Patients with Autoimmune Hepatitis Features		2021	129 PACIENTES, 18 NO RESPONDIERON AL TTO	UDCA	UDCA+IS
<i>You et al. (24)</i>	APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis	GPC	2022	-	UDCA durante 3 a 6 meses +IS, si la evidencia de PBC con características de AIH es sólida.	CORTICOSTEROIDES CON O SIN AZATIOPRINA MMF TACROLIMUS

*Czaja y  
Carpenter (19)*

					CICLOSPORINA A+ AUDC
Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology	MA	2017	-	UDCA 13–15 mg/kg/d PREDNISONA o PREDNISOLONA 30 mg/d con mantenimiento de 10 mg/d AZA 50 mg/ d	CICLOSPORINA 5–6 mg/kg/d TACROLIMUS 4–8 mg/d MMF 2 g/d
<p><i>NOTA.</i> Se emplearon las siguientes siglas para la categorización. GPC: Guía de Práctica Clínica, CC: Caso Clínico, RC; Revisión De Caso, RL: Revisión De Literatura, MA: Metaanálisis, UDCA: Acido Ursodesoxicólico, AZA: Azatioprina, IS: Inmunosupresión, OCA: Acido Obeticólico, MMF: Micofenolato De Mofetilo.</p>					

## **DISCUSION**

La revisión bibliográfica de los últimos 5 años permite actualizar la información sobre el síndrome de Overlap CBP+ HA, particularmente el tratamiento convencional el cual no se encuentra establecido; sin embargo, es importante poner a conocimiento los tratamientos alternativos que se pueden brindar con la finalidad de realizar un adecuado tratamiento el cual mejore la calidad de vida de los pacientes con dicho diagnóstico.

Como mencionamos anteriormente el tratamiento que se usa de manera convencional de acuerdo a las guías de práctica clínica de Estados Unidos, Reino Unido y Japón corresponde a UDCA en una dosis de 13-15 mg/kg/d con una posterior adición de corticoesteroides prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona (3,21,24).

En los pacientes los cuales no responden al tratamiento convencional se han optado por tratamientos alternativos y recomendaciones realizados por autores de diversos estudios los cuales se mencionan a continuación.

To y Silveira (7) en su metaanálisis recomendaron que en aquellos pacientes los cuales no responden a la terapia combinada de UDCA y esteroides pueden ocupar inmunosupresión alternativa como azatioprina o micofenolato de mofetilo, el cual es un profármaco del ácido micofenólico provocando una proliferación de linfocitos T y B (29); el trabajo de Mané, et al.(25) en donde a 53 pacientes tratados con UDCA 13mg/kg/d, al 28% se adiciono prednisolona dosis de inducción de 40mg y de 5- 15 mg de mantenimiento, AZA con dosis de inducción de 50mg y 1-2 mg/kg de mantenimiento dependiendo de la respuesta bioquímica de los pacientes, a los pacientes que no respondían a tratamiento se optó por budesónida y MMF, en donde obtuvieran disminuciones más pronunciados de la PA sérica; sin embargo en su trabajo manifiestan la necesidad de estudios adicionales.

Terziroli, et al. (29) reporta el caso de un paciente en el cual se inició con administración

de UDCA 15mg/kg/d + prednisona 30 mg/d con dosis de mantenimiento de 5 mg/d retirada a los 6 meses+ aza 50 mg/d el cual fue retirado a los 2 meses por los efectos secundarios; se realizó una biopsia hepática a los 12 meses de tratamiento con resultado de un empeoramiento de la hepatitis portal e interfase, razón por la cual se decidió añadir MMF 2g/d con un seguimiento de 5 años evidenciándose una normalización de los enzimas hepáticas.

El ácido obeticólico es una alternativa estudiada en los pacientes que presenten CBP como componente dominante, Castro, et al. (27) reportó el caso de una mujer embarazada a la cual se le administro UDCA en dosis de 15 mg/kg/d con Fenofibrato 160mg/d durante 11 meses y benzofibrato 400mg/d por 10 meses, durante el embarazo los estudios de enzimas hepáticas empeoraron por lo que se adicionó budesónida 9mg/d y luego metilprednisolona 50 mg/d, además AZA 2mg/kg/d, sin embargo fueron gradualmente suspendidos y se añadió OCA 5mg/d durante 7 meses y se incrementó 10mg/d por 15 meses con una excelente respuesta terapéutica; esto es apoyado por un estudio realizado por D'amato, et al. (28) en donde a 28 pacientes con una respuesta inadecuada a UDCA e inmunosupresión estable, se utilizó OCA en donde se obtuvo la normalización química al año de terapia, por lo que sugieren que esta alternativa terapéutica es de mucha utilidad en los casos de pacientes con hepatitis secundarias a colestasis, pero hace falta confirmación.

Floreani, et al. (26) en su investigación señalan la eficacia de OCA con una alta reducción de ALT en aproximadamente 6 meses, también reportan la utilización de budesónida, el cual es un corticoide sintético, y se ha recomendado en pacientes diagnosticados con este síndrome en una dosis de 9mg/d, se ha comprobado que mejora la función hepática, sin embargo el riesgo de trombosis de la vena porta y los efectos secundarios en pacientes con tratamiento a largo plazo son mayores, esto se puede observar en el estudio de

Hirschfiel, et al. (30) donde se evaluó a 62 pacientes en un ensayo doble ciego (budesónida/placebo) en donde la frecuencia de los efectos adversos que llevaron a la suspensión de este medicamento fue e un 23%, razón por la cual sugieren sopesar el riesgo-beneficio en dichos pacientes.

Freedman, et al. (4) en su trabajo señala que el uso de UDCA potenciado con tacrolimus, MMF o ciclosporina, tienen cierto éxito en pacientes los cuales no responden al tratamiento con corticoesteroides o AZA; esta recomendación se encuentra reforzada por el trabajo de You, et al. (24) y suman que estos fármacos son útiles para aumentar la respuesta al tratamiento además de mejorar el pronóstico de los pacientes con este síndrome.

Czaja y Carpenter (19) en su trabajo indican que en pacientes que no respondan al tratamiento pueden utilizar ciclosporina a dosis de 5-6 mg/kg/d, tacrolimus 4-8 mg/d o MMF2 g/d; en donde los pacientes reportan mejorías en grados variables.

## **CONCLUSIONES**

El síndrome de Overlap colangitis biliar primaria/hepatitis autoinmune es una enfermedad con una prevalencia muy baja, por tal motivo no tiene un tratamiento estándar; en los pacientes que no responden al tratamiento convencional se puede optar por OCA el cual ha demostrado una adecuada respuesta en estos pacientes, o budesónida sin embargo se debe tener en cuenta que en tratamientos a largo plazo con este fármaco se tiene que sopesar el riesgo/ beneficio que podría tener en los pacientes; el MMF se recomienda en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con UDCA e inmunosupresión estable con una adecuada respuesta; por su parte el tacrolimus y ciclosporina A adicionadas con UDCA han demostrado tener cierto éxito para el tratamiento de esta patología.

Estos síndromes por lo general obtienen peores pronósticos por lo tanto se debe tener en consideración una terapia individualizada para cada paciente, pues en el caso de aquellos que no responden al tratamiento convencional tienen de aumentar el desarrollo de complicaciones por no recibir un tratamiento oportuno y precoz, cabe mencionar la necesidad de realizar más estudios.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Singh B, Kaur P, Maroules M. Autoimmune Hepatitis–Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(2):2264.
2. Bairy I, Berwal A, Seshadri S. Autoimmune Hepatitis – Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017;11(7):07-9.
3. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-72.
4. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1449.
5. Costa V, Moreira M, Costa R, Fontes J. Primary Biliary Cholangitis Overlap With Autoimmune Hepatitis? A Case Report. *J Med Cases.* 2021;12(4):131-3.
6. Wen M, Men R, Fan X, Shen Y, Ni P, Hu Z, et al. Worse Response to Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis Patients with Autoimmune Hepatitis Features. *Dig Dis.* 2021;39(4):366-74.
7. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(3):603-11.
8. Deswal S, Srivastava A. Role of Allopurinol in Optimizing Thiopurine Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Review. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(1):55-62.

9. Montano-Loza AJ, Corpechot C. Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(11):2241-51.
10. Jiang Y, Xu BH, Rodgers B, Pylsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):392-8.
11. Chayanupatkul M, Fiel MI, Schiano TD. The clinical characteristics, pre- and post-liver transplantation outcomes in patients having autoimmune overlap syndromes. *Clin Transplant*. 2020;34(5).
12. Fan X, Zhu Y, Men R, Wen M, Shen Y, Lu C, et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy for PBC–AIH Overlap Syndrome Accompanied by Decompensated Cirrhosis: A Real-World Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018.
13. Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, Santos Ó, Muñoz Maya O, Donado Gómez JH, et al. Autoimmune hepatitis — Primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed*. 2018;41(9):544-52.
14. Invernizzi F, Cilla M, Trapani S, Guarino M, Cossiga V, Gambato M, et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2022;12(6):925.
15. Giannakopoulos G, Verbaan H, Friis-Liby IL, Sangfelt P, Nyhlin N, Almer S. Mycophenolate mofetil treatment in patients with autoimmune hepatitis failing standard therapy with prednisolone and azathioprine. *Dig Liver Dis*.

- 2019;51(2):253-7.
16. Lee BT, Tana MM, Kahn JA, Dara L. We Are Not Immune: Racial and Ethnic Disparities in Autoimmune Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(5):2876-87.
  17. Freire A, Levy C. Ethnic and Racial Differences in Autoimmune Liver Diseases. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(2):135-42.
  18. Lee BT, Wang Y, Yang A, Han H, Yuan L, Donovan J, et al. IgG:IgM Ratios of Liver Plasma Cells Reveal Similar Phenotypes of Primary Biliary Cholangitis With and Without Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):397-9.
  19. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune Hepatitis Overlap Syndromes and Liver Pathology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):345-64.
  20. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998;28(2):296-301.
  21. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018;67(9):1568-94.
  22. Altarrah MY, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;47(12):791-5.
  23. Razafindrazoto CI, Rakotozafindrabe ALR, Randriamifidy NH, Rasolonjatovo AS, Rabenjanahary TH, Razafimahefa SH, et al. Primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Case report and literature review. *Clin*

- Case Rep. 2021;9(3):1647-50.
24. You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022;16(1):1-23.
  25. Mané F, Cardoso H, Liberal R, Lopes S, Pereira P, Gonçalves R, et al. Treatment response in primary biliary cholangitis: The role of autoimmune hepatitis features. *Ann Hepatol.* 2019;18(3):488-93.
  26. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Update on the Pharmacological Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *10.* 2022;2033:2-17.
  27. Castro Limo JD, Romero-Gutiérrez M, Ruiz Martín J. Effective treatment of autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome with obeticholic acid. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organ Of Soc Espanola Patol Dig.* 2020;112(9):737.
  28. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F, Viganò M, Alvaro D, Pompili M, et al. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep.* 2021;3(2):100248.
  29. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6030-48.
  30. Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol.* 2021;74(2):321-9.

## ANEXOS

### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Viviana Carolina Tualongo Mendoza** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400702963**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"SINDROME DE OVERLAP, COLANGITIS BILIAR PRIMARIA+ HEPATITIS AUTOINMUNE ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de noviembre de 2022



.....  
**VIVIANA CAROLINA TUALONGO MENDOZA**  
C.I. 1400702963