

Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine.
Richardson PD, James PD, Ryder SD. *J Hepatol* 2000;33:371-5.

Resumen

Los glucocorticoides de síntesis de primera generación, prednisona o metilprednisolona, asociados o no a la azatioprina constituyen el tratamiento de elección en la hepatitis autoinmune. Los corticoides se utilizan para conseguir la remisión de la enfermedad y la azatioprina es eficaz en el mantenimiento de la misma. Sin embargo, el 20% de los pacientes tratados no responde o tiene una respuesta incompleta a dicha medicación, y el 13% presenta efectos secundarios que obligan a suspenderla e indicar otras alternativas terapéuticas. El micofenolato mofetil es un fármaco inmunosupresor que ha sido utilizado en otras patologías autoinmunes y en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo. En el artículo que comentamos, Richard et al describen su experiencia con este fármaco en 7 pacientes que no toleraban o no respondieron al tratamiento convencional con azatioprina. Los pacientes recibieron tratamiento con micofenolato 1 g/2 veces al día, y fueron seguidos durante 46 meses. Todos tuvieron una respuesta favorable normalizando los parámetros bioquímicos y presentando un descenso significativo del índice de actividad histológica. En 6 pacientes se suspendió el tratamiento con corticosteroides a los 16 meses de comenzar la medicación. El tratamiento fue bien tolerado y sólo un paciente requirió reducción de la dosis debido a leucopenia. Aunque este estudio incluye un número de pacientes pequeño y se necesitan más estudios para establecer la eficacia real del micofenolato mofetil, se deduce la conclusión de que este fármaco puede constituir una alternativa terapéutica válida en el tratamiento de mantenimiento de la hepatitis autoinmune, sobre todo en aquellos pacientes que no toleran la azatioprina o no obtienen respuesta terapéutica.

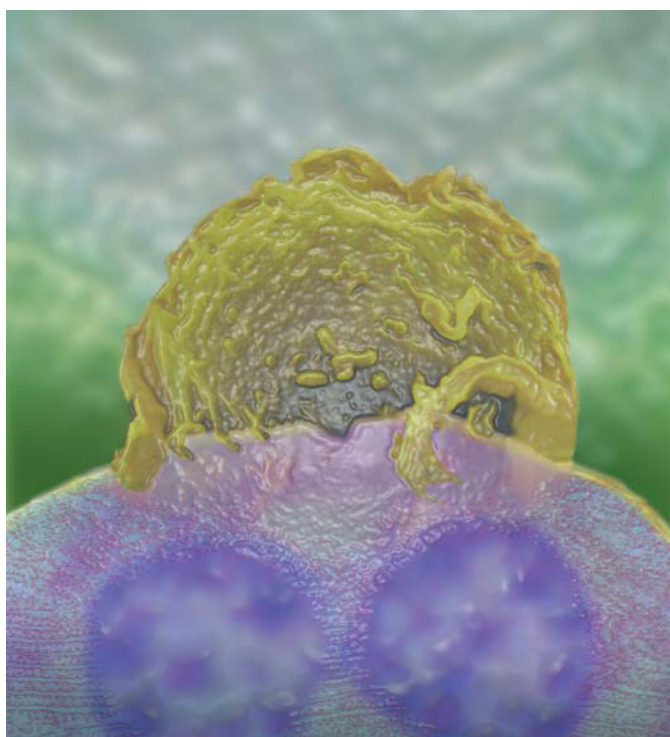
Alternativas terapéuticas en la hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida cuya patogenia se atribuye a una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocelulares motivado por una alteración en la inmunorregulación¹⁻³. Afecta a ambos sexos y a todas las edades aunque es mucho más frecuente en la mujer. El diagnóstico requiere la exclusión de otras posibles causas de hepatopatía crónica y las características principales que definen a la enfermedad son la presencia de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia policlonal, sobre todo con elevación de IgG, así como gran actividad necroinflamatoria (hepatitis de la interfase) con infiltración de células plasmáticas.

Hepatitis autoinmune

LUISA GARCÍA-BUEY Y RICARDO MORENO-OTERO

Servicio de Gastroenterología. Unidad de Hepatología.
Hospital Universitario de la Princesa. UAM. Madrid.



Áxel Oliveres

Puntos clave

- El tratamiento aceptado universalmente para la hepatitis autoinmune es la prednisona sola o en combinación con azatioprina.
- Cerca del 20% de los pacientes no responde o tiene respuesta parcial, y un 13% desarrolla toxicidad importante que obliga a suspender la medicación.
- El fracaso terapéutico acontece, sobre todo, en pacientes en edad pediátrica o adolescente, en cirróticos o en aquellos con enfermedad de larga evolución antes del tratamiento.
- La ciclosporina, el tacrolimus y el micofenolato mofetil constituyen alternativas terapéuticas al tratamiento con corticosteroides y azatioprina en estos pacientes.
- El micofenolato mofetil estaría indicado como alternativa de mantenimiento cuando la azatioprina no se tolere o no obtenga respuesta terapéutica completa.

cas en los espacios porta de la biopsia hepática^{1,2}. Para establecer el diagnóstico, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune² ha propuesto un sistema de puntuaciones que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos, histológicos y la respuesta al tratamiento con corticoides, cuya especificidad diagnóstica es del 98%^{1,2}.

El análisis de la historia natural de la HAI ha demostrado que se trata de una hepatopatía potencialmente grave y de mal pronóstico que evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática en los

pacientes que no son tratados. El tratamiento de elección y al que responden la mayoría de los pacientes son los glucocorticoides de síntesis de primera generación, prednisona o metilprednisolona asociados o no a azatioprina. La azatioprina no es eficaz como monoterapia para inducir la remisión de la enfermedad (normalización de las transaminasas y γ -globulina), pero es útil como tratamiento de mantenimiento para evitar las recaídas. Este tratamiento consigue la resolución completa y sostenida de la enfermedad ("curación") sólo en menos del 17% de los

Tabla 1. Publicaciones sobre alternativas terapéuticas al tratamiento convencional en HAI

Referencia	N	Dosis	Motivo tratamiento	Eficacia
Ciclosporina A				
Hyams JS et al Gastroenterology 1987	1	5 mg/kg/día	Rescate	Sí
Sherman KE et al J Hepatol 1994	6	5 mg/kg/día	Rescate	Sí
Person JL et al J Clin Gastroenterol 1993	1	5 mg/kg/día	Rescate	Sí
Fernandes NF et al Am J Gastroenterol 1999	5	2-3 mg/kg/día	Rescate	Sí
Jackson LD et al Gut 1995	1	5 mg/kg/día	Rescate	Sí
Álvarez F et al J Hepatol 1999	32	4-5 mg/kg/día	Naive	Sí
Debray D et al J Pediatr 1999	13	4-5 mg/kg/día	Naive + rescate	Sí
Tacrolimus				
Van Thiel DM et al Am J Gastroenterol 1995	21	3 mg/2 veces por día	Naive	Sí
6-Mercaptopurina				
Pratt DS et al Gastroenterology 1996	3	1,5 mg/kg/día	Rescate	Sí
Budesonida				
Danielsson A et al Aliment Pharmacol Ther 1994	13	6-8 mg/día	Naive	Sí
Czaja AJ et al Gastroenterology 2000	10	3 mg/3 veces por día	Intolerancia a glucocorticoides	No
Ciclofosfamida				
Kanzler S et al Z Gastroenterol 1997	3	1-1,5 mg/kg/día	Intolerancia a azatioprina	Sí
Metotrexato				
Burak KW et al J Hepatol 1998	1	7,5 mg/semana	Rescate	Sí
Micofenolato mofetil				
Richardson PD J Hepatol 2000	7	1 g/2 veces por día	Rescate + intolerancia a azatioprina	Sí

N: n.º de pacientes tratados; Rescate: no respuesta al tratamiento convencional; Naive: tratamiento de inicio.

pacientes tratados¹, mientras que en el resto debe de mantenerse durante tiempo prolongado e incluso de por vida¹. Cerca de un 10% de los pacientes no responde a los corticoides y un 15% tiene respuesta parcial incompleta sin alcanzar nunca la remisión^{1,3-5}. El fracaso terapéutico acontece sobre todo en pacientes jóvenes, en edad pediátrica o adolescentes, en pacientes con cirrosis hepática y en aquéllos con enfermedad de larga duración antes del tratamiento^{1,3}. En una pequeña proporción de enfermos se pueden elevar de nuevo las transaminasas después de haber conseguido una respuesta terapéutica inicial. Además, los corticoides se asocian a distintos efectos secundarios que limitan su tolerancia, como Cushing iatrogénico, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, osteopenia a veces grave con aplastamientos vertebrales, hipertensión arterial, retraso del crecimiento en la infancia, trastornos psiquiátricos, atrofia muscular, y además facilitan el desarrollo de infecciones^{1,3}. Lo mismo ocurre con la azatioprina, que produce mielodepresión (puede prevenirse determinando antes del tratamiento los niveles de la enzima tiopurinametiltransferasa), pancreatitis aguda, hepatotoxicidad, propensión al desarrollo de infecciones y, a largo plazo, potencial efecto carcinogénico como ocurre con otros inmunosupresores¹. Aproximadamente un 13% de los pacientes tratados sufre toxicidad que obliga a suspender prematuramente la medicación¹.

En todos estos casos se han buscado alternativas terapéuticas inmunosupresoras (tabla 1). Los fármacos que cuentan con expectativas terapéuticas prometedoras son la ciclosporina, el tacrolimus y el micofenolato mofetil^{1,3-5}. Sin embargo, los estudios publicados con los mismos fármacos son escasos y cuentan con un pequeño número de pacientes. La *ciclosporina* se empleó inicialmente como tratamiento de rescate en casos aislados y anecdóticos de pacientes que no respondían al tratamiento con corticosteroides y azatioprina. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico en el que se indicaba de forma oral como tratamiento de inicio para conseguir la remisión en pacientes pediátricos con buenos resultados terapéuticos y buena tolerancia³. La ciclosporina puede ser nefrotóxica y producir hipertensión arterial, a largo plazo puede inducir trastornos linfoproliferativos. Sin duda, se necesita hacer más ensayos terapéuticos con este fármaco. Solamente se ha publicado un estudio con *tacrolimus* como tratamiento de remisión durante 3 meses⁴, por tanto, la experiencia con el fármaco es limitada. Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal generalmente leve. Otros inmunosupresores empleados en un número pequeño de pacientes refractarios al tratamiento o que no toleraban la azatioprina han sido *6-mercaptopurina*, *ciclofosfamida* y *metotrexato*. La *budesonida* no parece útil como sustituto de la prednisona o metilprednisolona, y únicamente podría indicarse como tratamiento de inicio en pacientes con HAI leves que no han sido

tratados¹. El *micofenolato mofetil* ha sido usado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como psoriasis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y en el trasplante de órganos como tratamiento inmunosupresor⁵. Richardson et al han sugerido que el micofenolato mofetil a dosis de 2 g/día es un tratamiento eficaz en la inducción de remisión cuando se asocia con corticosteroides y como tratamiento de mantenimiento a largo plazo en pacientes sin prednisolona concomitante. Estaría indicado, sobre todo, en aquellos pacientes que muestren resistencia al tratamiento con azatioprina o en aquéllos que no toleren este fármaco⁵. Los autores trataron con micofenolato mofetil a 7 pacientes diagnosticados de HAI y con refractariedad o intolerancia al tratamiento con azatioprina. Normalizaron las transaminasas y mejoraron la histología hepática. En 6 pacientes se suspendió el tratamiento esteroideo. Toleraron bien la medicación, aunque este fármaco podría producir como efectos secundarios molestias gastrointestinales, vómitos y diarrea. Sólo un paciente redujo la dosis por leucopenia.

Es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos en los que se compare de forma aleatorizada el beneficio-riesgo de estos fármacos antes de incorporar los mismos al algoritmo terapéutico habitual de la HAI. Mientras tanto, sólo constituyen una alternativa terapéutica como medio de rescate para pacientes que no responden al tratamiento convencional con corticosteroides asociados o no a azatioprina y en aquellos pacientes que no toleren esta medicación.

El trasplante hepático estaría indicado en pacientes con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática grave. El pronóstico es favorable, aunque la HAI recidiva en el 14% de los pacientes que no fueron inmunosuprimidos de forma correcta.

Bibliografía



1. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
2. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57:49-68.
3. Álvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, G de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-77.
4. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu El-magd K, Rodríguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
5. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-5.