

# Budesonida induce remisión más efectivamente que prednisona en un estudio controlado de pacientes con hepatitis autoinmune

Carlos Aruta V.<sup>1</sup>, Oscar Ojeda V.<sup>2</sup>, Hernán Arancibia I.<sup>2</sup>,  
Cristian Contreras V.<sup>2</sup>, Pedro Guerrero B.<sup>2</sup> y Juan Pablo Arancibia P.<sup>1</sup>

Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 15 de julio de 2011  
Aceptado: 03 de agosto de 2011

**Correspondencia a:**  
Carlos Aruta V.  
Depto. de Gastroenterología  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Marcoleta 367,  
Santiago, Chile  
Tel: +56-2-354 3820  
E-Mail: carlosaruta@gmail.com

## Pregunta

En pacientes con Hepatitis Autoinmune (HAI), sin cirrosis, ¿Es más efectivo el tratamiento con Budesonida y Azatioprina, que la terapia con Prednisona y Azatioprina en inducir remisión completa de HAI con menores efectos adversos esteroidales?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Manns MP, Woynarowski M, Kriesel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198-206.

## Contexto

La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática crónica de espectro heterogéneo y que se asocia a una significativa morbimortalidad<sup>1</sup>. Se caracteriza por hipergamaglobulinemia, actividad necroinflamatoria, hepatitis crónica y ocasionalmente, con la presencia de enfermedades autoinmunes de origen extrahepático<sup>2</sup>.

La HAI responde favorablemente a corticoides y se ha convertido en una de las primeras enfermedades hepáticas en que la terapia incrementa la supervivencia. El manejo actual con prednisona en monoterapia o asociada con azatioprina induce remisión en 80% de los casos, pero el uso de corticoides a largo plazo se asocia a importantes efectos secundarios. Adicionalmente, la suspensión de la terapia lleva a la recaída en 85% de los casos a 2 años plazo<sup>2,3</sup>.

Una alternativa es usar corticoides tópicos como la budesonida, la cual posee un 90% de primer paso hepático, reduciendo los efectos sistémicos<sup>4</sup>.

## Métodología

### Características generales

*Pacientes:* 208 pacientes con: 1) HAI diagnosticada con biopsia hepática hace  $\leq 3$  meses o que estuvieran en recaída luego de haber sido diagnosticados con HAI hace  $\leq 12$  meses antes del estudio; 2) niveles de actividad de tiopurina metiltransferasa y adrenocorticotropina humana (ACTH) en rangos normales; 3) aminotransferasas plasmáticas (SGPT y SGOT)  $\geq 2$  veces sobre el límite normal; 4) niveles plasmáticos normales de  $\alpha 1$ -antitripsina, cobre sérico y ceruloplasmina; 5) niveles plasmáticos elevados de  $\gamma$ -globulinas o IgG.

Se excluyeron pacientes con hepatitis A, B, C, D o E, cirrosis hepática, falla hepática fulminante, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, tratamiento con drogas hepatotóxicas o administración parenteral de sangre o productos hemoderivados en los 6 meses previos al estudio.

Un número de 176 pacientes continuaron a la fase B, (ver DISEÑO del estudio) para lo cual debían presentar remisión bioquímica completa a los 3 ó 6 meses. En caso de no presentar remisión a 6 meses, podían ingresar según el criterio del investigador.

*Intervención:* Fase A (208 pacientes): Budesonida 3 mg c/8 horas y c/12 horas vía oral (v.o.) luego de la remisión bioquímica, junto con azatioprina 1-2 mg/kg/día v.o. Se comparó con prednisona 40 mg/día v.o. al inicio y se fue titulando hasta 10 mg/día, junto con azatioprina 1-2 mg/kg/día v.o.

Fase B (176 pacientes): Budesonida 3 mg c/8 horas y c/12 horas v.o. luego de lograr remisión bioquímica, junto con azatioprina 1-2 mg/kg/día v.o.

*Resultados:* El *outcome* primario fue la respuesta completa a la terapia definida como remisión bioquí-

mica completa (aminotransferasas en rango normal) durante el segmento A, y la ausencia de efectos secundarios derivados de corticoides (cara de luna, acné, tongo, hirsutismo, estrias, diabetes, glaucoma e incremento de la presión intraocular).

El *outcome* secundario incluyó remisión completa y la presencia o ausencia de efectos secundarios derivados de corticoides.

### Evaluación de validez interna

- Diseño: Estudio clínico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, duración de 6 meses durante la fase A (controlada) y 6 meses durante la fase B (*open-label*).
- Randomización: Menciona que existe randomización, pero no explicita qué método se empleó.
- Grupos similares: Los grupos fueron similares, aunque en el grupo de budesonida hubo una mayor proporción de hombres (30,4% en budesonida y 15,2% en prednisona,  $p < 0,009$ ).

Adicionalmente, con respecto a la prevalencia de los marcadores genéticos HLA, se observó que el grupo budesonida tenía una menor prevalencia de HLA DR3(+) y mayor de DR4(+) (41,2% vs 51,3% y 37,3% vs 29,5%), diferencias que no fueron estadísticamente significativas.

- Ciego: El estudio refiere haber utilizado método doble ciego y los investigadores utilizaron “*double-dummy*”. Sin embargo, no es posible diferenciar qué participantes eran ciegos (investigadores del estudio, tratantes u otro).
- Tipo de análisis de resultados: Los resultados se evaluaron tanto por “intención de tratar” (ITT) como “por protocolo” (PP).
- Seguimiento: Durante la fase A se perdieron (o fueron excluidos) 50 pacientes, aunque las pérdidas fueron similares en ambos grupos. Un paciente del grupo budesonida fue excluido por no tomar las drogas y 4 pacientes (2 de cada grupo) fueron excluidos porque no superaban 2 veces el valor normal de aminotransferasas al inicio del estudio. El resto de los pacientes (203) se analizaron por ITT (100 del grupo budesonida y 103 del grupo prednisona). Cuarenta y cinco pacientes se excluyeron del análisis ITT por no cumplimiento del protocolo, que consistió en:
  - Transgresión del protocolo de inclusión o exclusión.
  - El uso de un medicamento prohibido concomitantemente.
  - Que hubiera recibido el tratamiento del estudio por menos de 28 días.

El análisis PP incluyó 158 pacientes (76 de budesonida y 82 de prednisona).

Durante la fase B se excluyeron 12 pacientes, de entre los cuales, 3 se excluyeron por no haber tenido aminotransferasas 2 o más veces sobre el nivel superior normal al inicio del estudio.

El análisis por ITT incluyó 173 pacientes (88 en grupo budesonida y 85 en grupo prednisona) y se excluyeron 9 pacientes por no cumplimiento del protocolo (según lo descrito anteriormente).

El análisis PP incluyó 164 pacientes (85 del grupo budesonida y 79 del grupo prednisona).

### Resultados

Disponibles en las Tablas 1, 2 y 3.

### Comentarios

*Riesgo de sesgo:* Se puede asumir que la randomización del estudio fue adecuada, dada la forma en que se distribuyeron las características en los grupos comparados. Sin embargo, se debió haber explicitado cómo fue realizada. Los grupos fueron comparables y el ciego fue adecuado (*double-dummy*).

Las pérdidas de pacientes en ambos grupos fueron bajas y se distribuyeron equitativamente en ambos grupos, lo cual no debiese afectar en mayor medida los resultados.

Con respecto a los pacientes que ingresaron a la fase B por criterio del investigador, sin haber presentado remisión bioquímica completa, se debió haber definido cuántos fueron y qué criterios se utilizaron.

*Resultados:* Los resultados son prometedores ya que budesonida con azatioprina induce remisión en una mayor proporción de pacientes, con menos efectos secundarios.

Los números de los resultados en la Tabla 3 del estudio original no coinciden; se pierden 2 pacientes en cada grupo cuando se analizan por ITT; en el grupo de budesonida se analizan 98 pacientes; y en el grupo prednisona se analizan 101 pacientes.

Existen análisis de subgrupos que muestran diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento y que pueden ser vistos en el artículo original (niveles de aminotransferasas, tipos de anticuerpos, peso y sexo).

*Aplicabilidad externa:* La aplicabilidad de esta intervención es bastante factible en el grupo de pacientes de HAI sin cirrosis, ya que la budesonida es un medicamento disponible en Chile y con costos que si bien son mayores que los de prednisona, pueden ser

**Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**

**Tabla 1. Remisión completa a 6 meses (segmento A)**

	Budesonida/ azatioprina	Prednisona/ azatioprina
Remisión completa (+)	47*	19*
Remisión completa (-)	53	84

\*p < 0,01.

**Tabla 2. Efectos secundarios esteroidales**

	Budesonida/ azatioprina	prednisona/ azatioprina
Al menos 1 efecto	26*	53*
Sin efecto	72**	48**

\*p < 0,01; \*\*p < 0,01.

**Tabla 3. Indicadores absolutos y relativos de remisión y efectos secundarios esteroidales con budesonida más azatioprina**

	IRA	RR	NNT
Remisión completa a 6 meses	0,29 (0,16-0,41)	2,55 (1,61-4,02)	4
	RRA	RR	NNH
Efectos secundarios esteroidales	0,26 (0,39-0,13)	0,51 (0,35-0,74)	4

IRA: incremento de riesgo absoluto; RRA: reducción de riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; NNT: número necesario a tratar; NNH: número necesario para dañar.

fácilmente compensados por la mejor calidad de vida de los pacientes, y la reducción de las complicaciones y de las estadías hospitalarias.

Sin embargo, en relación a este mismo punto, es frecuente que los pacientes estén utilizando otros fármacos para tratamiento de comorbilidades. Consi-

derando que en el estudio se excluyeron pacientes por usar medicamentos “prohibidos”, los cuales no son explicitados, es posible que las diferencias encontradas en el estudio no sean reflejadas en una población estándar.

La utilidad de la esta terapia en HAI depende mucho de la prevalencia de cirrosis al momento del diagnóstico, lo cual podría disminuir en gran medida el número de pacientes que pueden beneficiarse de esta terapia. Esto debiese ser analizado en el contexto de la realidad local.

**Conclusiones**

En pacientes con HAI sin cirrosis, el uso de budesonida con azatioprina demostró mayor eficacia en lograr remisión de la enfermedad que prednisona con azatioprina y con significativamente menores efectos adversos derivados de corticoides.

**Referencias**

- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58-72.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- Danielson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 585-90.