

# Terapia de hepatitis autoinmune no respondedora a esteroides

Gloria Horta H.<sup>1</sup> y Jaime Poniachik T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Becada de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Hospital Clínico Universidad de Chile, y Clínica Santa María, Santiago, Chile.

Recibido: 15 de abril de 2013  
Aceptado: 26 de mayo de 2013

#### Correspondencia a:

Dr. Jaime Poniachik T.  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Avda. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile.  
Tel: (+ 56 2) 2 978 8000  
E-mail: jaime\_poniachik@yahoo.es

## Autoimmune hepatitis with no response to steroids

Autoimmune hepatitis refractory to corticoid therapy is infrequent. Generally, it occurs in severe cases and in young patients. There are several treatment options, including higher doses of the regular medications and, eventually, the use of other immunosuppressive drugs with higher potency, such as mycophenolate, cyclosporin, tacrolimus, among others.

**Key words:** Autoimmune hepatitis, steroids, steroid-resistant immunosuppressive drugs.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad necro inflamatoria del hígado, de curso crónico que puede tener un amplio espectro de presentación clínica: desde crónica asintomática hasta aguda grave<sup>1</sup>. Se han reportado prevalencias de 11 a 17 por 100.000 habitantes e incidencias de 1 a 2 por 100.000 habitantes al año en países europeos<sup>2-3</sup>. Aunque en el caso de Chile no se conocen estas cifras, sabemos que es una causa importante de cirrosis y una de las primeras causas de trasplante hepático<sup>4</sup>. Si bien la gran mayoría presenta un curso clínico lento e insidioso, hasta 25% de los casos se presentará como una hepatopatía aguda icterica y, de éstos, una pequeña minoría como hepatitis fulminante<sup>5</sup>.

Los cortico esteroides constituyen la herramienta terapéutica más efectiva para el control de la enfermedad, disminuyendo la progresión a cirrosis y la mortalidad por complicaciones y falla hepática<sup>1</sup>. La terapia estándar más ampliamente aceptada para inducir la remisión consiste en prednisona 1-2 mg/kg/día hasta un máximo de 60 mg/día que será reducida paulatinamente mientras se asociada a azatioprina para mantención de la remisión<sup>1</sup>. Sin embargo, se ha descrito que entre 7 y 9% de los pacientes no responderán a la terapia con cortico esteroides, deteriorando parámetros bioquímicos, clínicos e histológicos con rápida progresión a falla hepática, trasplante o muerte<sup>6,10</sup>. Esta falla al tratamiento corticoesteroidal siempre debe llevar a un replanteamiento diagnóstico, ya que múltiples hepatopatías como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis por virus C y enfermedad de Wilson, entre otras, comparten características similares a HAI, incluyendo positividad de autoanticuerpos y características histológicas. Por otro lado, también existe la posibilidad de que una HAI cambie

su curso natural por un síndrome de sobre posición asociada a cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, pudiendo haber en todos estos casos una mala respuesta a la terapia convencional<sup>7</sup>.

No existe una definición precisa sobre qué elementos constituyen una falla a tratamiento corticoesteroidal, pero se ha planteado en al menos tres escenarios: la progresión de los exámenes de laboratorio y/o histología hepática una vez iniciada la terapia; el requerimiento de una segunda droga (distinta de azatioprina) dentro de los primeros 90 días de iniciada la terapia; y por último, la progresión a falla hepática subaguda y/o muerte pese al inicio de la terapia<sup>8</sup>. Esto debe diferenciarse también de otras situaciones en que no se obtiene el efecto esperado de la terapia como son: la respuesta parcial o incompleta (no mejoría completa de parámetros clínicos, de laboratorio o histológicos), los efectos adversos a las drogas que obliguen a reducir dosis u optar a otro fármaco, y la recaída que se produce tras el retiro de la terapia<sup>9</sup>.

La falla al tratamiento corticoesteroidal puede presentarse en cualquier momento de la enfermedad, aunque lo habitual es que se presente dentro del primer año, en especial dentro de los primeros 3 meses. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes (especialmente menores de 30 años) y que han debutado en forma aguda, con niveles más altos de bilirrubina<sup>10</sup>. La falla a tratamiento en la presentación aguda icterica de la HAI se ha descrito hasta en 18% de los casos<sup>13</sup>. El puntaje de MELD también ha sido estudiado en relación a la respuesta a la terapia y se ha establecido que a mayor puntaje al momento del diagnóstico, mayor probabilidad de falla de la terapia. Un puntaje de corte igual o superior a los 12 puntos tendría una alta sensibilidad (97%), especificidad

(68%) y un buen valor predictivo negativo (99%)<sup>10</sup>. A este respecto se ha estudiado que más que el valor al momento del diagnóstico, la mejoría en el puntaje una vez iniciada la terapia tendría aún mayor valor para predecir la respuesta a tratamiento, encontrando que una caída de menos de 2 puntos en puntaje de MELD a los 7 días de iniciada la terapia predecirían una falla a tratamiento con una muy buena sensibilidad (70%) y especificidad (75%)<sup>13</sup>. Dentro de los parámetros del MELD, la creatinemia como valor aislado tendría mayor valor pronóstico para predecir la falla a tratamiento, especialmente con valores sobre 1,1 mg/dl<sup>10</sup>. Otro factor estudiado ha sido la presencia de HLA DR3 y DR4, que han sido identificados dentro de los factores de riesgo en poblaciones europeas y norteamericanas para HAI tipo 1, también jugarían un rol en la respuesta a la terapia, así la presencia de DRB1\*04 (DR4) se ha relacionado con el debut de la enfermedad en edades más tardías de la vida (mayores de 60 años) y con mejor respuesta a terapia, en cambio, la presencia de DRB1\*03 (DR3) se ha relacionado con presentaciones en edades más tempranas (menores de 30 años) y con mayor porcentaje de falla de respuesta a cortico esteroides con sensibilidades de hasta 93%, pero muy baja especificidad (47%), dado que también se presenta en población sana<sup>10-12</sup>.

El manejo de la falla a la respuesta a terapia corticoesteroidal debe ser individualizado a cada paciente teniendo en cuenta los efectos adversos que producen las drogas. La conducta más recomendada es ajustar la terapia a dosis altas, ya sea monoterapia de prednisona en dosis mayores o iguales a 60 mg/día o terapia combinada de prednisona mayor o igual a 30 mg/día asociada a dosis altas de azatioprina 150 mg/día<sup>1,8,10</sup>. Manteniendo este esquema por un mínimo de 4 sem, 70% de los pacientes mejorarán al menos clínica y serológicamente y un 20% mejorará su histología. La reducción en la dosis debe ser lenta y con control periódico de la bioquímica hepática<sup>8</sup>. En aquellos

pacientes en que las dosis altas de cortico esteroides y azatioprina no logren controlar la enfermedad o que no toleren los efectos adversos de éstas, pueden utilizarse algunas alternativas farmacológicas. Los inhibidores de calcineurina, como ciclosporina y tacrolimus, han mostrado mejoría bioquímica en pequeños grupos de pacientes refractarios a terapia corticoesteroidal, aunque sus efectos son dosis-dependiente y a mayor dosis aumenten sus efectos adversos<sup>14,15</sup>. La budesonida también ha mostrado efectividad tanto para inducción de la remisión como para mantención, mostrando resultados similares a los obtenidos con prednisona en cuanto a resolución bioquímica a 6 y 12 meses y con menos efectos adversos por su metabolismo de primer paso hepático. Se recomiendan dosis de 9 mg al día para la inducción, seguidos de 3-6 mg/día en asociación con azatioprina como terapia de mantención<sup>16</sup>. El micofenolato también ha presentado un perfil de respuesta aceptable en pacientes intolerantes a azatioprina o refractarios a cortico esteroides, con efectos adversos bastante tolerables en dosis de 0,5-2 g/día<sup>17</sup>. Otros fármacos como la ciclofosfamida, el metotrexato y el ácido ursodesoxicólico también han sido utilizados con resultados favorables, pero en reportes de casos aislados o grupos muy pequeños, por lo que su recomendación es cuestionable.

## Resumen

La hepatitis autoinmune refractaria a terapia corticoidal afortunadamente es poco frecuente. Generalmente ocurre en casos de presentación más grave y en pacientes jóvenes. Existen varios esquemas para su enfrentamiento, incluyendo mayores dosis de terapia habitual y, eventualmente, el uso de otros fármacos inmunosupresores de mayor potencia como micofenolato, ciclosporina, tacrolimus y otros.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, esteroides, inmunosupresores esteroide resistentes.

## Referencias

- Manns M, Czaja A, Gorham J, Krawitt E, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1232-40.
- Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. Incidencia y prevalencia de hepatitis autoinmune en el área sanitaria del Hospital de Sagunto. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 239-43.
- Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Med Chile* 2008; 136: 793-804.
- Stravitz T, Lefkowitz J, Fontana R, Gershwin M, Leung P, Sterling R, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011; 53: 517-26.
- Montano-Loza A, Carpenter H, Czaja A. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138-45.
- Heurqué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Overlap syndrome

**Artículos de Revisión**

- 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.- Vogel A, Manns M. Hepatitis autoimmune. 1° Edición-Bremen: UNI-MED 2010; 61.
- 9.- Selvarajah V, Montano-Loza A, Czaja A. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 691-707.
- 10.- Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in Type 1 Autoimmune Hepatitis and predictive value of the Model of End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138-45.
- 11.- Czaja A, Strettell M, Thomson L, Santrach P, Moore S, Donaldson P, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and Type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 317-23.
- 12.- Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of Type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006; 43: 532-8.
- 13.- Yeoman A, Westbrook R, Yoh Zen, Maninchedda P, Portmann B, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53: 926-34.
- 14.- Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *DigDis Sci* 2001; 46: 1321-7.
- 15.- Larsen FS, Vainer B, Efsen M, Bjerring PN, Adel H. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 13: 3232-6.
- 16.- Manns M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz R, et al. Budesonide 3 mg bid in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis-final results of a large multicenter international trial. *Hepatology* 2008; 48: 376A-377A.
- 17.- Hennes E, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis?. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3063-70.