

# Hepatitis autoinmune refractaria: ¿cómo escoger el tratamiento de segunda línea o de rescate?

Rodrigo Zapata L.

Unidad de  
Gastroenterología,  
Clínica Alemana  
de Santiago,  
Universidad del  
Desarrollo y Sección  
Gastroenterología,  
Hospital del Salvador,  
Sede Oriente,  
Universidad de Chile.

Recibido: 26 de abril  
de 2017  
Aceptado: 20 de  
mayo de 2017

**Correspondencia a:**  
Rodrigo Zapata L.  
Gastroenterología,  
Clínica Alemana,  
Santiago.  
Av. Manquehue  
Norte 1410, Vitacura,  
Santiago, Chile.  
Tel.: [+56 2]  
22101111  
rzapata@alemana.cl

## Refractory autoimmune hepatitis. How to choose second-line or rescue therapy?

Autoimmune hepatitis (AIH) is a liver disease of unknown etiology, with a breakdown in peripheral self-tolerance against hepatocytes with both genetic and environmental factors involved. It is characterized by an immune mediated liver injury, with detectable autoantibodies, elevated levels of immunoglobulin G and histological criteria including, necroinflammation, lymphoplasmacytic infiltrates and hepatitis interface. It can be asymptomatic or can present as acute hepatitis or liver cirrhosis. Most patients (70-80%) respond to first line therapy (based on steroids  $\pm$  azathioprine). In those patients not tolerating azathioprine, in steroid resistant, and those with repeated relapses (20-40%), a long-term second line therapy must be considered to avoid progression of liver disease. This last medications include other immunosuppressants like mycophenolate mophetil, calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus), biologic agents (infliximab and rituximab), and other immunosuppressive agents (sirolimus, everolimus), all with good overall clinical results, but not exempt of side effects. Other difficult scenarios include fulminant AIH, end-stage AIH cirrhosis and the management of post-transplant AIH. In this article we will review the literature related to second- line therapy especially of steroid resistant AIH. Future directions in the treatment of HAI should be guided to the individual patient (personalized) and may include cell therapies, such as infusion of autologous, antigen-specific, and liver-homing regulatory T cells to restore hepatic immune tolerance.

**Key words:** Autoimmune hepatitis; refractory disease; interphase hepatitis; steroid resistant autoimmune hepatitis; immunosuppressive agents; cyclosporine.

## Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía de etiología desconocida, con pérdida de la tolerancia inmune contra los hepatocitos con factores genéticos y ambientales asociados. Se caracteriza por fenómenos de daño inmunológicos, con autoanticuerpos circulantes, una concentración elevada de gammaglobulina sérica y en la biopsia de hígado actividad necroinflamatoria, infiltrados linfoplasmocitarios y daño de interfase. La HAI es una entidad que se puede presentar en forma asintomática, como hepatitis aguda o como cirrosis hepática. El 70-80% de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor de primera línea (corticoides  $\pm$  azatioprina). En los pacientes que no toleran azatioprina, en los corticorresistentes o en aquellos con recaídas repetidas a pesar de terapia (20-40%), es necesario recurrir a terapias de segunda línea de largo plazo, para evitar la progresión de la hepatopatía. Estas últimas incluyen micofenolato mofetil, inhibidores calcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), agentes biológicos (infliximab y rituximab), y otros fármacos inmunosupresores (sirolimus, everolimus), con resultados alentadores, pero no exentos de efectos colaterales. Otros escenarios complejos incluyen: la HAI de presentación aguda grave y fulminante, la cirrosis terminal autoinmune y la HAI post-trasplante. En este trabajo se revisa la literatura en relación a terapias de segunda línea especialmente en HAI corticoide resistente. El futuro del tratamiento de la HAI va encaminado a una terapia personalizada y que podría incluir terapias celulares como la infusión de células T regulatorias, antígeno específicas y autólogas, para reestablecer los mecanismos de tolerancia inmune hepática.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune; hepatitis refractaria; hepatitis de interfase; hepatitis autoinmune corticoide-resistente; inmunosupresores; ciclosporina.

## Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, de etiología desconocida, y que se caracteriza por la pérdida de la tolerancia inmune contra los hepatocitos, con factores genéticos y ambientales asociados, lo cual lleva a una destrucción progresiva del parénquima hepático<sup>1,2</sup>. Es más frecuente en mujeres y se caracteriza en el laboratorio por la presencia de transaminasas elevadas, hipergamaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes. Histológicamente existe un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y plasmocitario en el espacio porta con difusión hacia el lobulillo hepático (zona 2 y 3), erosión de la placa limitante (hepatitis de interfase), y con cierta frecuencia emperipolesis (presencia de linfocitos o células plasmáticas intactas dentro del hepatocito)<sup>3</sup>. Por el daño y destrucción progresiva de hepatocitos se observa colapso del tejido conectivo y la regeneración hepática da origen a la formación de rosetas (hepatocitos rodeando un canalículo biliar en el área periportal).

La HAI es más frecuente en mujeres (relación mujeres: hombres es 3,6:1) y a pesar de ser más frecuente en jóvenes y adultos de edad media, puede debutar tanto en niños como en pacientes de más de 60 años. De algunos estudios epidemiológicos descriptivos (España, Inglaterra, Noruega, Nueva Zelandia) se estima que su incidencia es de 0,83-3,5 casos/100.000 habitantes y la prevalencia de 11,6-24,5 casos/100.000 habitantes. La prevalencia y la expresión clínica parecen en parte variar según la etnicidad<sup>1-3</sup>. Los pacientes afro-americanos tienen mayor frecuencia de cirrosis y corticorresistencia al diagnóstico y los pacientes de origen hispánico una presentación inicial más agresiva con mayor cirrosis y características colestásicas.

## Inmunopatogenia

La HAI es una enfermedad compleja, multifactorial, poligénica, causada por la interacción de factores ambientales con otras causas, en personas con una predisposición genética a desarrollar enfermedades autoinmunes<sup>4</sup>. La patogénesis exacta es aún desconocida, pero se considera al "mimetismo molecular" como el generador de la autoinmunidad con gatillantes ambientales (virus, medicamentos, hierbas, vacunas, etc.) que generan los mecanismos de pérdida de la tolerancia inmune en el paciente predispuesto genéticamente, lo que determina un daño inmunológico mediado predominantemente por linfocitos T sobre antígenos del hígado, con ciertas anomalías en la función de los linfocitos B. Estas condiciones van determinando necroinflamación y fibrosis progresiva hepática. La enfermedad afecta habitualmente al

hígado de manera exclusiva, aunque ocasionalmente (20-30%) puede cursar asociada a otros procesos autoinmunes.

En los caucásicos, la HAI clásica (tipo 1) está fuertemente asociada con el serotipo HLA-DR3 y con HLA-DR4 (DRB1\* 0301 y DRB1\*0401 en Europa y EE.UU.; y DRB1\*1301 en población sudamericana). En niños con HAI tipo 2 se encuentra asociación con el serotipo HLA-DR7 (DRB1\*0701) y con el HLA-DR3 (DRB1\*0301)<sup>5</sup>.

## Diagnóstico y evolución clínica

El diagnóstico de HAI debe ser sospechado en pacientes con clínica, alteraciones de laboratorio (transaminasas elevadas, aumento de IgG total y la presencia de marcadores serológicos) y una biopsia hepática compatible con hepatitis de interfase. Otras condiciones que pueden causar hepatitis crónica deben ser excluidas (virales, hepatotoxicidad por fármacos, metabólicas, etc.)<sup>1</sup>.

En los casos más difíciles puede recurrirse al sistema de puntuación estandarizado definido previamente por un panel internacional (IAIHG) en 1993 y 1999<sup>6</sup>, y más recientemente con los criterios simplificados de Hennes en 2008<sup>7</sup>, logrando un diagnóstico definitivo o probable de HAI en la mayoría de los casos.

En la HAI los autoanticuerpos ayudan al diagnóstico, pero algunos pacientes los tienen en títulos bajos e incluso negativos. La HAI tipo 1 (75% de las HAI) se asocia a la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA) y/o anti-músculo liso (ASMA) cuya especificidad es mayor si se comprueba que son antiactina y/o antígeno soluble hepático (*soluble liver antigen, SLA*). La HAI tipo 2 (20-25% HAI) se asocia a la presencia de anticuerpos anti-microsomales de hígado y riñón tipo 1 (*liver-kidney-microsome-antibody*, anti-LKM 1) y/o anti-citosol hepático tipo 1 (*liver cytosol*, anti-LC1) y se relaciona a pacientes que son más jóvenes, cuya evolución clínica suele ser más agresiva y refractaria a la terapia, y con cierta frecuencia pueden debutar con una hepatitis fulminante. Existe controversia respecto de la existencia de una HAI tipo 3 asociada a anti-SLA/LP, pero estos pacientes muestran clínica e histopatología semejante a la tipo 1<sup>8</sup>. En la mayoría de los estudios se aprecia que 10-25% de los pacientes con HAI tiene anticuerpos en títulos bajos (< 1/40) o incluso ausentes, pero de acuerdo a los criterios diagnósticos, siguen siendo HAI y responden a inmunosupresores.

La HAI tiene un curso fluctuante y una expresión clínica heterogénea, desde formas asintomáticas hasta cuadros de insuficiencia hepática aguda de alta letalidad. Además, puede haber largos períodos de enfermedad subclínica antes o después de una fase

## Artículo de Revisión

sintomática<sup>1-3</sup>. Un 20-30% aproximadamente, se presenta en forma insidiosa completamente asintomática con alteraciones leves de laboratorio hepático, a veces de difícil diagnóstico, y 30% de las HAI debuta con cirrosis lo cual se asocia a un peor pronóstico. La presentación como hepatitis aguda con transaminasas > 10 veces lo normal, es frecuente (30-40% de los casos)<sup>1-3</sup>, sin embargo, la mayoría no son formas graves ni fulminantes.

La posibilidad futura de cirrosis sin terapia, puede predecirse por los hallazgos histológicos al momento del diagnóstico. Aquellos con hepatitis de interfase van a evolucionar a cirrosis en 17% de los casos a 5 años, y aquellos con necrosis en puentes o multilobulillar en 82% a 5 años y con mortalidades cercana a 40-50%<sup>2</sup>.

### Tratamiento actual de primera línea

El tratamiento estándar actual (de primera línea) de la HAI consiste en el uso de prednisona (PRD) sola o combinada con azatioprina (AZA) en dosis más bajas<sup>9,10</sup>. La adición de AZA permite reducir la dosis de PRD, y así sus efectos adversos y, por ende, parece ser más recomendable en pacientes con osteoporosis, diabetes de difícil manejo, obesidad o hipertensión grave. Se comienza con una dosis de inducción (más altas dosis) y luego una dosis de mantención (con dosis menores una vez lograda una cierta respuesta inicial de laboratorio). La AZA se utiliza en dosis de 50 mg al día o más, y está contraindicada en pacientes con citopenias importantes, déficit de tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT), embarazo o cáncer<sup>9</sup>.

Las últimas guías europeas EASL 2015<sup>11</sup> recomiendan tratar a todo paciente con HAI con fibrosis avanzada o casos histológicamente activos (índice de actividad hepática  $\geq 4/18$ ). Para aquellos casos con ALT < 3 veces lo normal y con un *score* < 4/18 sin fibrosis avanzada, el tratamiento debe ser individualizado, y basarse en la edad del paciente y hallazgos asociados histopatológicos, y si se decide no tratar, debe controlarse niveles de ALT e inmunoglobulina G cada 3 meses con eventual nueva biopsia según necesidad.

Tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados de tratamiento en pacientes con HAI con transaminasas > 10 veces lo normal, o > 5 veces lo normal con gamaglobulinas > 2 veces; establecieron que este tratamiento (PRD  $\pm$  AZA) mejoraba los síntomas; las pruebas de laboratorio hepático, la histología y la sobrevida a corto plazo<sup>12</sup>. De hecho, estos pacientes, sin tratamiento, tienen una mortalidad muy alta (60%) a 6 meses de seguimiento. Para aquellos pacientes que responden a la terapia la esperanza de vida a los 10 y 20 años de seguimiento es alrededor de 80%

(comparable a sujetos sin HAI)<sup>2</sup>. El tratamiento con corticoesteroides ha demostrado que puede incluso revertir la fibrosis hepática y prevenir su progresión al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad. El éxito de la terapia con PRD está limitado en parte por el desarrollo de efectos secundarios que pueden incluso determinar un cambio de terapia. Debe además recordarse que esta terapia es habitualmente prolongada (generalmente de por vida), pues 50% de los pacientes con HAI, presentan recaídas en un plazo de seis meses después de discontinuar el tratamiento<sup>9</sup>.

Los tratamientos de primera línea (PRD o PRD/AZA) tienen una eficacia similar e inducen la remisión clínica, de laboratorio e histológica en 65% de los pacientes (en un tiempo promedio de 18 meses) y en hasta 80% de los casos (en un tiempo promedio de 2-3 años de iniciado el tratamiento)<sup>2,11</sup>. Los casos adherentes a terapia, en que la ALT no disminuye a < 2 veces lo normal, los casos de recaídas intratratamiento y los casos que no responden a dosis altas de PRD se consideran HAI corticoide-resistente (HAI C-Res)<sup>1</sup>. En estos casos puede aumentarse la dosis de prednisona, de AZA o considerarse el cambio a otros fármacos de segunda línea<sup>1-3,12</sup>. En casos de intolerancia a la AZA, se recomienda la reducción de su dosis o cambio por otro medicamento como el micofenolato mofetil (MMF: mecanismo semejante a AZA como inhibidor de purina) o considerar el uso de inhibidores calcineurínicos como la ciclosporina (CyA) o el tacrolimus (TAC)

### Tratamiento de segunda línea

Alrededor de 20% de los pacientes no responden al tratamiento convencional inicial, y hasta 30-40% de los respondedores iniciales presentan episodios frecuentes de recaídas que requieren un tratamiento alternativo de rescate para impedir la progresión de la HAI a cirrosis con insuficiencia hepática, necesidad de trasplante y muerte. El pronóstico de estos pacientes con más de dos recaídas (reactivaciones intratratamiento) tiende a ser malo, de allí la importancia en mantener la remisión clínica y de laboratorio. El tratamiento debe mantenerse hasta que las transaminasas, bilirrubina total, gamaglobulina, IgG y la histología se han normalizado<sup>10-12</sup>.

Las alternativas terapéuticas de los casos no respondedores actualmente se basan en drogas inmunosupresoras más potentes que actúan en diferentes "dianas" del proceso inmune activado, y que con frecuencia han sido utilizadas en el trasplante hepático para evitar el rechazo celular (Tabla 1).

Dentro de los fármacos utilizados para interferir selectivamente con las señales co-estimuladoras de la activación inmunológica y que pueden bloquear

**Tabla 1. Medicamentos adicionales a la terapia de primera línea (PRD y PRD/AZA) utilizados en los pacientes con hepatitis autoinmune (intolerancia, no respondedores y recaídas frecuentes)**

Fármaco	Dosis	Mecanismos	Experiencia	Efectos adversos
Ciclosporina (CyA)	4-6 mg/kg/día (administrar cada/12 h, oral)	Inhibidor de calcineurina. Altera transcripción de IL-2. Previene proliferación de Ly e incrementa TGF-beta a nivel hepatocito	Terapia empírica en niños y adultos con HAI C-Res (de rescate). Monitorizar niveles	HTA, nefro y neurotoxicidad, dislipidemia, infecciones, malignidad
Tacrolimus (TAC)	1-4 mg c/12 h, oral	Inhibidor de calcineurina de acción semejante a CyA	Beneficios en ensayos clínicos pequeños. Monitorizar niveles	DM, diarrea, neuro y, nefrotoxicidad, prurito, alopecia
Micofenolato mofetilo (MMF)	500 mg-1 g c/12 h, junto a PRD	Inhibidor síntesis de purinas, independiente de TPMT. Altera síntesis ADN, disminuye proliferación de Ly B y T, disminuye producción de Ig	Mostró beneficios como agente ahorrador de esteroides en ensayos clínicos pequeños	Depresión medular, úlceras y aftas del tubo digestivo, contraindicado en embarazo
Budenosida	3 mg c/8 h junto a AZA (12 mg/kg/d) en no cirróticos	Actividad de corticosteroide, alta depuración de primer paso en hígado. Metabolitos carecen de actividad glucocorticoide	Mejoró exámenes de laboratorio en ensayos clínicos pequeños, no es útil en enfermedad grave	Semejante que PRD, pero en menor grado. No administrar en cirróticos
Deflazacort	7,5 mg por cada 5 mg de PRD	Compuesto de oxazolínico derivado de prednisolona y comparable en eficacia. Antiinflamatorio e inmunosupresor	Útil como terapia de mantenimiento. Menos efectos óseos y menos diabético-génico	Semejante a PRD, pero con menos efectos colaterales
Nucleótidos de 6-tioguanina (6-mercaptopurina)	0,3 mg/kg/d, oral	Metabolito activo de la azatioprina, altera la síntesis de ADN y proliferación de Ly. Induce apoptosis de células del sistema inmune	Mostró ser efectivo en pacientes con intolerancia a la azatioprina	Depresión medular, hepatitis, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea
Inhibidores mTOR - Sirolimus	1-3 mg/día, oral	Sirolimus: Macrólido, inhibidor de mTOR. Inhibe la respuesta a la IL-2 co-estimuladora para la diferenciación y proliferación de la actividad de Ly T y B	Útil como terapia aditiva en HAI-C-Res. Respuesta de pacientes crónicos con enfermedad recurrente y uso de HAI <i>de novo</i> post-TH. Monitorizar niveles (llevar a 4-6 ng/mL)	Hipertrigliceridemia, úlceras orales y gastrointestinales, depresión medular, proteinuria
- Everolimus	0,75-1,5 mg c/12 h, oral	Everolimus: Derivado de Sirolimus. Semejante mecanismo		
Agentes biológicos	Infliximab: 5 mg/kg, iv  Rituximab: 1.000 mg, iv	Infliximab: Agente anti TNF  Rituximab: Anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano. Se une al antígeno CD-20 de Ly pre-B y B, causando su apoptosis y reducción de auto Ac y de citoquinas (IL-2, IF, IL-6)	Algunos reportes demuestran su eficacia en casos refractarios de HAI con buena tolerancia y bajo perfil de toxicidad	Reactivación tuberculosis e infecciones virales ocultas

IL: Interleuquina; IF: Interferón; HLA: Antígeno Leucocitario Humano; TGF-Beta: Factor de Crecimiento Beta; mTOR: Blanco Mamífero para la Rapamicina; TH: Trasplante Hepático; HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus; Ly: Linfocitos; Ig: Inmunoglobulinas; Ac: Anticuerpos; TPMT: Tiopurina Metiltransferasa.; HAI C-Res: Hepatitis Autoinmune Corticoide Resistente; PRD: Prednisona; AZA: Azatioprina; iv: Intravenoso.

la migración transendotelial de las células de T efectoras hacia los tejidos blanco, se encuentran algunos inmunosupresores como el MMF, e inhibidores de la calcineurina (CyA y TAC). Otros medicamentos inmunosupresores que han sido ensayados en pacientes con HAI C-Res en reportes aislados con pocos pacientes, han sido sirolimus, everolimus, ciclofosfamida,

metotrexate, rituximab e infliximab, pero sin consenso aún en su uso rutinario por los potenciales riesgos asociados a su uso (Tabla 1)<sup>10-12</sup>.

A continuación, describiremos las principales experiencias clínicas con inmunosupresores en HAI resistente o refractaria a terapia *standard* (PRD ± AZA).

## Artículo de Revisión

Tabla 2. Resumen de las principales experiencias clínicas de tratamiento de segunda línea con ciclosporina y tacrolimus en pacientes con HAI C-Res

Autor	Referencia y año	Tipo HAI	n	Terapia	País	Respuesta favorable	Seguimiento promedio (meses)	Efectos colaterales significativos
Sherman KE et al.	J Hepatol 1994 <sup>14</sup>	C-Res	5	CyA	EE.UU.	4/5 dentro de 10 semanas	12	No
Fernandes NF et al.	Am. J Gastroenterol 1999 <sup>15</sup>	C-Res	5	CyA	EE.UU.	4/5 dentro de 12 semanas	36	No
Zapata R et al.	Gastroenterol Latinoam 2016 <sup>16</sup>	C-Res	5	CyA	Chile	5/5 mejoría Bp a 12 semanas 3/5 bien a 3 años	45	Sí (1 caso ITU recurrentes)
Aqel BA et al.	J Clin Gastroenterol 2004 <sup>17</sup>	C-Res	11	TAC	EE.UU.	11/11 mejoría Bq y de Bp	25	No
Larsen F et al.	World J Gastroenterol 2007 <sup>18</sup>	C-Res	9	TAC	Dinamarca	9/9 mejoría Bq y de Bp	18	No
Than NN et al.	Scand J Gastroenterol 2016 <sup>19</sup>	C-Res	16	TAC	Inglaterra/Alemania	5/16 Bq normal y 9/16 IgG normal a 12 meses. Todos vivos, 1 TH	24	No

CyA: ciclosporina A; TAC: Tacrolimus; Bq: bioquímica; Bp: Biopsia; ITU: infecciones urinarias; TH: trasplante hepático; IgG: inmunoglobulina G.

### a) Inhibidores de calcineurina: ciclosporina (CyA) y tacrolimus (TAC)

El tratamiento con CyA (dosis de 4 a 6 mg por kg/día oral), ha sido utilizado con éxito como terapia de rescate en pacientes que no responden a la terapia convencional. La ciclosporina se une a la ciclofilina e inhibe la actividad de la fosfatasa de calcineurina. De esta manera altera la transcripción de IL-2 y los eventos subsecuentes. Su uso en general es seguro, cuando es utilizado por clínicos con experiencia y con medición seriada de niveles plasmáticos de CyA, para optimizar sus dosis y evitar sus potenciales efectos colaterales (disfunción renal, hipertensión arterial, neurotoxicidad). Permite además, reducir los requerimientos de corticoides en HAI<sup>12</sup> (Tabla 2).

La primera experiencia con CyA en HAI fue en 1985<sup>13</sup>, en un paciente de 51 años con HAI C-Res e hipersensibilidad a AZA, logrando remisión clínica y de laboratorio a los pocos meses, sin efectos colaterales. Posteriormente, se ha utilizado CyA en escasas publicaciones con un número pequeño de pacientes con buenos resultados generales, rescatando pacientes, sin efectos colaterales significativos (Tabla 2)<sup>14-19</sup>.

Sherman KE y cols<sup>14</sup>, trataron a 5 pacientes con HAI-C-Res tipo I, con CyA y en 4 de ellos, hubo una mejoría clínica y bioquímica, normalizando ALT dentro de 10 semanas de iniciado la CyA y mantuvieron la respuesta a un año de seguimiento con adecuados niveles plasmáticos, sin efectos colaterales y en 3 de ellos con biopsia hepática que demostraba una mejoría sustancial histológica. Fernandes NF y cols<sup>15</sup>, descri-

ben 5 pacientes con HAI C-Res manejados con CyA (empezando con 2-3 mg/kg/día, fraccionado 2 veces al día oral) logrando remisión bioquímica en 4 de ellos dentro de 12 semanas, y el paciente que no presentó respuesta clínica evolucionó a insuficiencia hepática requiriendo TH y falleciendo post TH por infección citomegálica diseminada. La CyA fue en general bien tolerada, sin efectos colaterales relevantes ni falla renal, en un seguimiento promedio de 36 meses. En una de las pacientes respondedoras a CyA, se intentó suspender CyA en dos oportunidades cambiando a terapia habitual, y en ambas oportunidades hubo reactivación de la HAI que respondió rápidamente a nuevo reinicio de CyA. En este artículo los autores revisaron la literatura hasta ese año 1999, y sólo se habían descrito 11 pacientes con HAI refractaria y en la mayoría de los casos se obtenía remisión clínica y de laboratorio.

Más recientemente Larsen F y cols.<sup>18</sup>, evaluaron retrospectivamente a 9 pacientes con hepatitis autoinmune refractaria (8 mujeres, 32 años de edad promedio), tratados con TAC por un promedio de 18 meses (12-37 meses), demostrando una importante reducción en ALT (de 154 a 47 U/L, en promedio:  $p = 0,006$ ), de inmunoglobulinas (de 1,6 a 1,4 g/dL,  $p = 0,03$ ), de necesidad de prednisolona (de 20 mg/día a 7,5 mg/día en promedio) y en las biopsias una reducción significativa en la actividad inflamatoria determinado por el *score* de Ishak ( $p = 0,016$ ) y del grado de fibrosis ( $p < 0,05$ ), sin deterioro de la función renal (creatinina 0,75 mg/dL a 0,63 mg/dL,  $p = NS$ ). Los autores con-

cluyen que el uso de dosis bajas de TAC se asocia a una mejoría bioquímica e histológica en pacientes con HAI C-res. TAC se inició en dosis de 1 mg, 2 veces al día y se fue ajustando dosis para perseguir niveles plasmáticos predosis de 4-6 ng/ml. La experiencia de Aqel BA y cols.<sup>17</sup>, en 11 pacientes con HAI C-Re es semejante, en pacientes en promedio mayores (63 años), con un promedio de terapia con TAC de 25 meses, y con una mejoría bioquímica significativa (AST y ALT,  $p < 0,01$ ) en todos los pacientes, sin efectos colaterales significativos (Tabla 2).

En niños con HAI C-Res, recientemente Zizzo AN y cols.<sup>20</sup>, realizó una revisión sistemática y metanálisis, evaluando la respuesta a 6 meses de una terapia de segunda línea. Analizó 15 estudios con 76 pacientes pediátricos y describe 83% de respuesta con CyA ( $n = 15$  pacientes), 50% de respuesta a TAC ( $n = 4$  pacientes) y de 36% a micofenolato mofetil ( $n = 34$  pacientes). Además, describe con CyA hasta 64% de efectos colaterales, con TAC de 54% y con MMF de 48%, sin embargo, se comenta la alta heterogeneidad de los estudios.

El tratamiento con TAC inhibe la expresión del receptor de IL-2, y de esta manera afecta la progresión y expansión del ciclo celular de los linfocitos T citotóxicos. Su uso se asocia a efectos colaterales semejantes a ciclosporina (Tabla 1), por lo cual es relevante la medición seriada de niveles plasmáticos en su manejo para evitar complicaciones.

Cabe hacer notar que hay varias experiencias con el uso de CyA y TAC de inicio, en HAI “vírgenes” a tratamiento (en pacientes no C-Res), con mayor cantidad de pacientes y buenos resultados, pero sigue siendo PRD  $\pm$  AZA la terapia de primera línea por los menores efectos colaterales a largo plazo<sup>21</sup>.

Antes de usar estos potentes fármacos de segunda línea, es preciso asegurar la adherencia a la terapia previa de “primera línea”, y tener una certeza diagnóstica que se trata de una HAI, a veces repitiendo la biopsia hepática o actualizando imágenes si fuese necesario para excluir otros diagnósticos o síndromes de sobreposición<sup>12</sup>.

### b) Terapias biológicas:

i. **Agentes anti-TNF (infliximab):** El TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria involucrada en la patogenia de la HAI. Weiler-Normann C y cols.<sup>22</sup>, fueron los primeros en reportar una serie de 11 pacientes con HAI que no respondieron a terapia convencional, y recibieron infliximab 5 mg/kg iv a la semana 0, 2 y 6 y luego cada 4-8 semanas según su respuesta clínica. Hubo una reducción significativa de transaminasas (AST promedio bajó de 475 U/L a 43 U/L) y de inmunoglobulina G (de un promedio de 24,8 mg/dL a 17,3 mg/dL) después de 3 infusiones. Sin embargo,

hubo complicaciones infecciosas en 7 de 11 pacientes. Los autores concluyen que esta terapia puede ser considerada de rescate en casos seleccionados, pero se recomienda una monitorización muy cercana y siempre descartar algunos virus y micobacterias antes de su uso, y considerar el uso de terapias antifúngicas y antibacterianas profilácticas. Recientes publicaciones también advierten de su posible efecto hepatotóxico reportado en algunos casos.

ii. **Rituximab:** Corresponde a un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que depleta las células B y ha demostrado remisión completa y prolongada usando dosis bajas e infusiones repetidas en series pequeñas de pacientes. Burak KW y cols.<sup>23</sup>, utilizaron 2 infusiones de Rituximab (1.000 mg iv, separados por dos semanas) en 6 pacientes con HAI C-Res con seguimiento de 72 semanas, y demostraron una reducción significativa en AST (promedio: 90 U/L a 31 U/L,  $p = 0,03$ ) y de inmunoglobulina G (promedio de 1,64 a 1,15 g/dL,  $p < 0,05$ ) a la semana 24 de tratamiento. En 3 pacientes fue posible retirar la prednisona y en los 4 pacientes en que se realizó biopsia hepática de control (semana 48) hubo mejoría histológica sin efectos colaterales relevantes.

### c) Budesonida y deflazacort

La budesonida (3 mg tres veces al día) es un glucocorticoide de segunda generación que tiene un alto índice de depuración en su primer paso por el hígado (90%), donde sus metabolitos son desprovistos de la actividad glucocorticoide, y por ende, tiene mínimos efectos colaterales sistémicos. Por su metabolización hepática está contraindicado su uso en cirróticos o aquellos con *shunts* porto-sistémicos<sup>1,2</sup>. Puede usarse en vez de prednisona, pero no mejora la respuesta en pacientes con HAI C-Res.

Otro fármaco que puede usarse en vez de PRD es el deflazacort, que es un derivado de oxazolina de la prednisolona y que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras<sup>11</sup>. El deflazacort ha sustituido con éxito a la prednisona en pacientes que se encuentran en remisión de su HAI, utilizando dosis de 7,5 mg/día de deflazacort para sustituir 5 mg/día de prednisona con menos efectos colaterales y menos diabético.

### d) Inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus)

La rapamicina (sirolimus) es un inhibidor del mTOR (*mammalian target of rapamycin*) y puede selectivamente inducir linfocitos T-Reg. Su efecto benéfico en HAI C-Res ha sido demostrado como una terapia aditiva. Chatrath H y cols.<sup>24</sup>, seleccionaron en un periodo de 7 años, a 5 pacientes con HAI C-Res que fueron tratados con sirolimus adicionales a corticoides. En 4/5 pacientes se logró una respuesta benéfica (> 50% reducción de ALT) y en 2/5 pacientes se logró una respuesta completa (ALT normal), con

## Artículo de Revisión

una disminución de los requerimientos de corticoides.

Everolimus es un agente derivado del sirolimus, con mecanismos de acción y eficacia semejantes en la remisión de la HAI. Debe monitorizarse sus niveles plasmáticos y ser utilizado en Centros con experiencia en su uso. Ytting H y cols.<sup>25</sup>, manejaron a un grupo de 7 pacientes (6 mujeres, promedio de 47 años), con HAI C-Res o con intolerancia a combinaciones convencionales y demostraron una reducción en ALT ya desde las 2 semanas de terapia. A los 3-5 meses, 3 pacientes tenían ALT normal (10-45 UI/L) y 4 pacientes tenían ALT < 55 UI/L comparado con niveles previos bajo terapia estándar, con ALT entre 3-5 veces lo normal. Al año de terapia 3 pacientes seguían en remisión y otros 2 tenían ALT entre 45-68 UI/L. Al tercer año con everolimus y en remisión, 4 pacientes fueron sometidos a nueva biopsia hepática, en dos de ellos había regresión de la fibrosis y en los otros dos hubo estabilidad histológica. Dentro de los efectos colaterales se describe mialgias e infecciones bacterianas menores que no conllevaron discontinuación del fármaco (Tabla 1).

### e) 6-Mercaptopurina (6-MP)

Es un metabolito activo de la AZA y puede usarse en forma intercambiable a AZA en el tratamiento de la HAI. Dado que presenta un perfil con menores efectos colaterales gastrointestinales que la AZA, puede usarse en los pacientes que hayan presentado intolerancia a la AZA o aquellas mujeres jóvenes que no son candidatas a MMF por sus efectos teratogénicos, pero no en aquellos que no hayan respondido bien a PRD/AZA, pues no aporta mayores beneficios terapéuticos con respecto a AZA<sup>2,11</sup>.

### f) Micofenolato de mofetilo (MMF)

Es un antagonista de purinas y una prodroga constituida por un éster del ácido micofenólico que inhibe la deshidrogenasa monofosfato de inosina. Su administración inhibe reversiblemente y en forma no competitiva la conversión de monofosfato de inosina a monofosfato de xantosina, disminuyendo las reservas de nucleótidos de guanina y la síntesis de ADN, con lo que se inhibe la proliferación de linfocitos activados.

Se ha utilizado en HAI como una alternativa a la AZA cuando el paciente no ha tolerado AZA<sup>26</sup>. La combinación PRD/MMF parece tener una mayor efectividad en inducir la remisión completa que la combinación PRD/AZA y la remisión parece mantenerse más tiempo, pero no es una alternativa razonable en pacientes que no han tenido ninguna respuesta a terapia previa con PRD/AZA<sup>11,26</sup>.

El MMF está estrictamente contraindicado en el embarazo, y debe asegurarse un método anticonceptivo en mujeres jóvenes y se asocia a una importante cantidad de efectos colaterales incluyendo alopecia,

rash cutáneo, náuseas, vómitos, diarrea, úlceras y aftas bucales y de la mucosa intestinal (Tabla 1).

## Situaciones especiales en HAI

### a) Cirrosis avanzada descompensada por HAI

En estos casos debe considerarse el trasplante hepático si cumple con los criterios habituales, y probablemente no someter al paciente a riesgos innecesarios, cuando ya no existe mucho tejido hepático rescatable con terapia inmunosupresora<sup>27</sup>.

La sobrevida a cinco años de los pacientes y los injertos hepáticos va de 83 a 92% y la sobrevida global a 10 años post-trasplante es de 75%<sup>28</sup>. La recurrencia de la HAI es común (12-17%), pero generalmente es leve y se puede manejar fácilmente con ajustes de los esquemas de inmunosupresión<sup>28</sup>. Por ello, estos pacientes, habitualmente, se mantienen con dosis bajas de corticoides de por vida, asociada a un inhibidor de calcineurínico y nunca en monoterapia. Además, algunos pacientes trasplantados por cirrosis no relacionada a HAI, pueden presentar una HAI "de novo" (5-7%), muchos años después del trasplante que generalmente responde a aumento de dosis de corticoides.

### b) Hepatitis aguda grave y hepatitis fulminante por HAI

La hepatitis grave por HAI (INR > 1,5) es una forma de presentación muy grave e infrecuente de la HAI, y de no recibir tratamiento oportuno con frecuencia evoluciona a una hepatitis fulminante con alta mortalidad y necesidad de trasplante. Cuando ya cumple criterios de hepatitis fulminante muy pocos pacientes han sido rescatados con corticoides (en dosis altas, incluso en bolos endovenosos). El grupo del Hospital Paul Brousse en Francia, describe que entre 1986 y 2005, tuvieron 16 pacientes (14 mujeres, edad promedio 36,6 años) hospitalizados con una hepatitis autoinmune aguda grave con INR > 1,5 (62% cumplían criterios de hepatitis fulminante con encefalopatía). Doce de ellos (12/16: 75%) recibieron corticoides (prednisona 1 mg /kg iv), por un promedio de 12 días, y sólo uno fue rescatado sin trasplante, 10 requirieron trasplante hepático y uno falleció. De los 4 pacientes que no recibieron corticoide 3 requirieron trasplante y uno falleció<sup>29</sup>.

Recientemente, hemos comunicado una experiencia piloto prospectiva en un período de 11 años (2001-2013) en dos centros en Chile con unidades de trasplante, con el uso de CyA como terapia de rescate en hepatitis aguda grave por HAI. Fueron 7 pacientes (6 mujeres, edad promedio: 38 años) con hepatitis grave (n = 2) y hepatitis fulminante (n = 5) tratados con CyA (3 mg/kg/día oral), tras falla de respuesta a 7-14 días de corticoides en dosis altas<sup>30</sup>. Hemos

intentado esta experiencia debido a una tasa baja de donación de órganos para trasplante en nuestro medio (7 donantes/100.000 población general) y, por ende, una menor posibilidad de acceder a un trasplante en nuestro país (a diferencia de lo que podría ser en otros países con acceso más expedito al trasplante), en caso de deterioro clínico. Todos los pacientes presentaron una significativa mejoría clínica y bioquímica en las primeras 2-4 semanas de iniciado CyA. Inicialmente ALT, bilirrubina, INR y el puntaje de gravedad MELD fueron:  $956 \pm 487$  U/L,  $23,3 \pm 9,4$  mg/dl,  $2,7 \pm 0,6$  y  $28,7 \pm 3,4$  puntos, respectivamente ( $n = 7$ ). A las 2 semanas de CyA estos valores mejoraron a  $241 \pm 112$  U/L,  $19,8 \pm 7,3$  mg/d;  $1,6 \pm 0,25$  y  $22 \pm 1$  puntos ( $p < 0,05$ ). Los parámetros bioquímicos continuaron mejorando progresivamente en los siguientes 3 meses. Se logró rescatar a 3 pacientes que fueron incluso activados para trasplante hepático por su gravedad, y finalmente ninguno de los 7 pacientes requirió trasplante. Sólo una paciente falleció al día 35 de CyA por una neumonía grave, tras una mejoría clínica inicial relevante. Al año de PRD/CyA se intentó en todos traslape de terapia a PRD/AZA en forma gradual, pero sólo en 1/6 pacientes fue posible manteniendo bioquímica normal, pues los otros 5 presentaron “reactivaciones repetidas” que no respondieron a mayores dosis de corticoides, y que requirieron reiniciar CyA logrando remisión inmediata y mantenida a un seguimiento promedio de más de 3 años. Probablemente la forma de presentación aguda grave y fulminante constituye una forma de presentación mucho más agresiva y resistente a corticoides como también ha sido sugerido por otros autores. Todos (5/5) han mantenido pruebas hepáticas normales, sin efectos colaterales ni falla renal. Parece razonable poder contar con un trabajo colaborativo, con mayor número de pacientes y randomizado comparando corticoides y ciclosporina + corticoides desde el comienzo, para poder sugerir su uso en pacientes seleccionados en este escenario.

### Terapias futuras

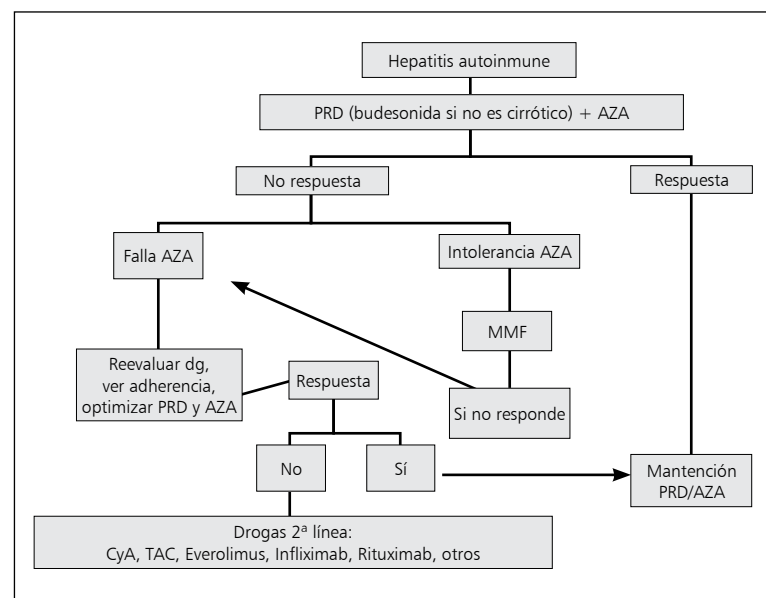
Dentro de las posibilidades de futuras terapias en HAI, se ha demostrado que en modelos animales (ratón), la esplenectomía (que remueve linfocitos T-Reg centrales), permite prolongar los efectos de los corticoides, y por ello podría constituir una opción adicional en el tratamiento de la HAI<sup>5,8,10</sup>.

La posibilidad de reestablecer poblaciones de linfocitos T-Reg fallidos mediante transferencia ex-vivo de T-Regs (+) CXCR3 autólogos (como se ha realizado en modelos murinos) y así corregir la inmunidad alterada en los pacientes con HAI, parece también una atractiva terapia con recuperación de la tolerancia periférica<sup>5</sup>.

Por ahora en 2017, mantenemos como recomendaciones una terapia de primera línea convencional (PRD o PRD/AZA), y para casos seleccionados y en forma personalizada, en aquellos con HAI no respondedores, con reactivaciones recurrentes o intolerantes al tratamiento convencional, el uso de varios inmunosupresores más potentes, muy efectivos, pero con más efectos colaterales (Figura 1).

### Conclusiones

La administración de prednisona sola o en combinación con azatioprina es efectiva para la mayoría de los pacientes con HAI. Los esquemas terapéuticos basados en esteroides presentan efectos secundarios asociados con la dosis y la duración del tratamiento y, generalmente, son incapaces de inducir remisiones a largo plazo. El mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que se presentan en la hepatitis autoinmune permitirá la innovación y emergencia de nuevos medicamentos dirigidos contra la activación, diferenciación y proliferación celular del sistema inmune. Por lo pronto, medicamentos como la ciclosporina, el acrolimus, micofenolato de mofetilo, sirolimus, los nucleótidos de 6-tioguanina y la budesonida, constituyen un armamentario terapéutico efectivo, pero que espera ser evaluado de manera más rigurosa en ensayos clínicos apropiados (Figura 1).



**Figura 1.** Algoritmo de manejo terapéutico de un paciente con hepatitis autoinmune según si responde o no a terapia convencional de primera línea; dg: diagnóstico; PRD: Prednisona; AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato mofetil; CyA: ciclosporina; TAC, Tacrolimus.

## Artículo de Revisión

### Referencias

- 1.- Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. *Gut Liver* 2016; 10: 177-203.
- 2.- Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62: S1-S186.
- 3.- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433-44.
- 4.- Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl. 1): S132-44.
- 5.- Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: Current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 9-18.
- 6.- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 7.- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
- 8.- Christen U, Hintermann E. Immunopathogenic mechanisms of autoimmune hepatitis: How much do we know from animal models. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 2007.
- 9.- Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 887-913.
- 10.- Cropley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 22-6.
- 11.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
- 12.- Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune hepatitis: Progress from global immunosuppression to personalized regulatory T cell therapy. *Canadian J Gastroenterol Hepatol* 2016; 1-2.
- 13.- Mistilis SP, Vickers CR, Darroch MH, McCarthy SW. Cyclosporin, a new treatment for autoimmune chronic active hepatitis. *Med J Aust* 1985; 143: 463-5.
- 14.- Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1040-7.
- 15.- Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 241-8.
- 16.- Ginesta A, Zapata R. Long term results of consecutive patients with steroid resistant chronic autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *Ann Hepatology* 2016; 15: 1011 (Abst).
- 17.- Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 805-9.
- 18.- Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3232-6.
- 19.- Than NN, Wiegard C, Weiler-Normann C, Füssel K, Mann J, Hodson J, et al. Long-term follow-up of patients with difficult to treat type 1 autoimmune hepatitis on Tacrolimus therapy. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 329-36.
- 20.- Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-Line Agents in Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 Feb 4. [Publicación electrónica en avance].
- 21.- Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd 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.
- 22.- Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Influximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529-34.
- 23.- Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 273-80.
- 24.- Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014; 127: 1128-31.
- 25.- Ytting H, Larsen FS. Everolimus treatment for patients with autoimmune hepatitis and poor response to standard therapy and drug alternatives in use. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1025-31.
- 26.- Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, Schramm C. Efficacy of 6-Mercaptopurine as second-line treatment for patients with autoimmune hepatitis and azathioprine intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 445-53.
- 27.- Wang Z, Sheng L, Yang Y, Yang F, Xiao X, Hua J, et al. The management of autoimmune hepatitis patients with decompensated cirrhosis: real-world experience and a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52: 424-35.
- 28.- Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 485-500.
- 29.- Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13: 996-1003.
- 30.- Zapata R, Ginesta A, Gómez F, Contreras J, Sanhueza E. Usefulness of cyclosporine as a rescue therapy for severe and fulminant forms of acute autoimmune hepatitis not responding to corticosteroids: A pilot study with long term results. *Gastroenterology* 2017; 152 (suppl 1): S1060-1.