

Hepatitis autoinmune

Dr. Aldo Torre Delgadillo*

*Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica inflamatoria del hígado, caracterizada por la pérdida de la tolerancia inmune contra los hepatocitos, lo que lleva a la destrucción del parénquima hepático. En 1965, Mackay la designó como “hepatitis autoinmune”, donde el concepto general de autoinmunidad fue adoptado por la comunidad científica.¹ El tratamiento estándar actual de la hepatitis autoinmune consiste en prednisona sola o su combinación con azatioprina en dosis más bajas. Estos esquemas de tratamiento tienen una eficacia similar² e inducen la remisión clínica, de laboratorio e histológica en 65% de los pacientes con hepatitis autoinmune en un tiempo promedio de 18 meses y en 80% en un tiempo promedio de tres años.

La esperanza de vida a los 10 y 20 años de seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento es alrededor de 80%.³ Además, el tratamiento con corticosteroides ha demostrado que puede revertir la fibrosis hepática o prevenir su progresión al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad.⁴

El éxito de la terapia con corticosteroides en la hepatitis autoinmune está contrarrestado por el desarrollo de efectos secundarios a los medicamentos que se presentan en 13% de los pacientes y por el deterioro a pesar de la administración adecuada del tratamiento (falta del tratamiento) que se presenta en 9% de los pacientes. Además, 50% de los pacientes presentan recaídas en un plazo de seis meses después de discontinuar el tratamiento y 72% de los individuos que recaen requiere de tratamiento de manera indefinida.⁵ Nuevos medicamentos inmunosupresores que se han evaluado principalmente en el área de trasplantes, prometen mejorar la tolerancia de los medicamentos convencionales.

PROGRESO HACIA TERAPIAS BLANCO ESPECÍFICAS

Actualmente existen medicamentos que pueden interferir selectivamente con las señales coestimuladoras de la

activación inmunológica y también agentes farmacológicos que potencialmente pueden bloquear la migración transendotelial de las células de T efectoras hacia los tejidos blanco.

Inhibidores de calcineurina

Ciclosporina. El tratamiento con ciclosporina a dosis de 5 a 6 mg por kg/día, ha sido utilizado con éxito como terapia de rescate en pacientes que no responden a la terapia convencional.⁶ 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 que dependen de la activación de esta citosina.

Tacrolimus. El tratamiento con tacrolimus (4 mg dos veces al día) 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.

Antagonistas de purinas

Micofenolato de mofetilo. El micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) es una prodroga constituida por un éster del ácido micofenólico que inhibe la deshidrogenasa monofosfato de inosina. Su administración inhibe la conversión de monofosfato de inosina a monofosfato de xantósina, disminuyendo las reservas de nucleótidos de guanina y la síntesis de ADN, con lo que se inhibe la proliferación de linfocitos.

Budesonida. 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, donde sus metabolitos son desprovistos de la actividad glucocorticoide.

Deflazacort. El deflazacort es un derivado de oxazolina de la prednisolona que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. El deflazacort ha sustituido con éxito a la prednisona en pacientes que se encuentran en remisión, utilizando dosis de 7.5 mg/día de deflazacort para sustituir 5 mg/día de prednisona con hepatitis autoinmune.

CUADRO 1
SITIOS DE ACCIÓN DE NUEVOS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Medicamento	Dosis	Acciones	Experiencia
Ciclosporina	5-6 mg por kg al día	Inhibidor de calcineurina; altera la transcripción de IL-2; previene la proliferación de linfocitos; incrementa el TGF- β a nivel hepático.	Terapia empírica de primera línea en niños y adultos; terapia empírica de rescate
Tacrolimus	4 mg dos veces por día	Inhibidor de calcineurina con acción similar a la ciclosporina	Mostró beneficio en dos ensayos clínicos pequeños
Micofenolato de mofetilo	1 g dos veces al día	Antagonista de purinas independiente de la tiopurina metiltransferasa; altera la síntesis de ADN; disminuye la proliferación de linfocitos; disminuye la producción de inmunoglobulinas; interfiere con moléculas de adhesión	Mostró beneficio como agente ahorrador de esteroides en dos ensayos clínicos pequeños y utilidad limitada en otro ensayo clínico pequeño
Nucleótidos de 6-tioguanina	0.3 mg/kg al día	Metabolito activo de la azatioprina; altera la síntesis de ADN y la proliferación de linfocitos; induce apoptosis de células del sistema inmune	Mostró ser efectivo en tres pacientes intolerantes a la azatioprina
Budesonida	3 mg tres veces por día	Actividad de corticosteroide; alta depuración de primer paso en el hígado; sus metabolitos carecen de actividad glucocorticoide	Mejóro exámenes de laboratorio en ensayos clínicos pequeños; no es útil en enfermedad grave
Deflazacort	7.5 mg por cada 5 mg de prednisona	Compuesto de oxazolina derivado de prednisolona; acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, pero con menores efectos secundarios	Útil como terapia de mantenimiento siendo menos diabetogénico
Sirolimus	1-3 mg al día	Inhibidor del mTOR; bloquea la señal III coestimuladora para la diferenciación y proliferación de la actividad de los linfocitos	Respuesta de pacientes crónicos con enfermedad recurrente y uno <i>de novo</i> post-THO

IL = interleucina; HLA = antígeno leucocitario humano; TGF- β = factor de crecimiento transformante- β ; mTOR = blanco mamífero para la rapamicina; THO = trasplante hepático ortotópico.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático debe considerarse como una terapia efectiva para los pacientes con hepatitis autoinmune y enfermedad hepática descompensada.⁷ La supervivencia a cinco años de los pacientes y los injertos va de 83 a 92% y la supervivencia global a 10 años después del trasplante es de 75%. La recurrencia de la enfermedad es común ($\geq 17\%$), pero generalmente es leve y se puede manejar fácilmente con ajustes de los esquemas de inmunosupresión.

CONCLUSIÓN

La administración de prednisona sola o en combinación con azatioprina es efectiva para el manejo de la hepatitis autoinmune. 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 dirigi-

dos contra la activación, diferenciación y proliferación celular del sistema inmune. Por lo pronto, medicamentos como la ciclosporina, el tacrolimus, el micofenolato de mofetilo, el sirolimus, los nucleótidos de 6-tioguanina y la budesonida constituyen un armamentario terapéutico que espera ser evaluado de manera más rigurosa por ensayos clínicos apropiados.

REFERENCIAS

1. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43(Suppl. 1): S132-44.
2. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 365-77.
3. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 644-50.
4. Bali R. Autoimmune hepatitis definition criterio tropical. *Gastroenterology* 2001; 8: 1124-28.
5. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type I autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-7.
6. Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 209-17.
7. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 15: 215-21.