

Rosa M^a Morillas, Ramón Planas

Unidad de Hepatología, CIBERehd. Servicio de Aparato Digestivo Ciberehd.

Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatitis crónica de curso generalmente progresivo, con períodos fluctuantes de mayor o menor actividad que afecta a niños y adultos de cualquier edad, fundamentalmente del sexo femenino. Su prevalencia es relativamente baja, afectando alrededor del 0,02% de la población. Aunque la etiología exacta no es completamente conocida, se aduce que la HAI está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de la inmunorregulación. Dicha reacción está desencadenada probablemente por agentes ambientales y sustancias químicas en sujetos genéticamente predispuestos. El diagnóstico se basa en cambios histológicos hepáticos compatibles, sobre todo hepatitis periportal, manifestaciones clínicas y bioquímicas características, autoanticuerpos circulantes y niveles séricos aumentados de gammaglobulinas. Existen formas variantes de HAI que comparten rasgos de otras hepatopatías autoinmunes, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. A pesar de su heterogeneidad, la HAI acostumbra a responder al tratamiento con prednisona, sola o en combinación con azatioprina, lo que suele acompañarse de una mejoría de los síntomas, los datos analíticos, las alteraciones histológicas y la supervivencia. El trasplante de hígado es una medida efectiva en aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico.

Epidemiología

El número de nuevos casos anuales en los estados europeos es de 0,1-1,9/100.000 habitantes. La prevalencia de la enfermedad es aproximadamente de 2-17/100.000 habitantes. Aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, el diagnóstico se suele realizar con una frecuencia algo mayor en pacientes jóvenes con edades entre los 10 y 30 años. La HAI aparece en todos los grupos étnicos y afecta

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer las características principales de la hepatitis autoinmune, especialmente sus manifestaciones clínicas, analíticas e histológicas.
- » Proporcionar recursos para efectuar el diagnóstico de hepatitis autoinmune y conocer las indicaciones de tratamiento.
- » Describir los objetivos del tratamiento, sus pautas y actuaciones ante la ausencia de respuesta.

REFERENCIAS CLAVE

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EI, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
2. Wiegand C, Schramm C, Lohse AW. *Semin Liver Dis* 2009;29:254-61.
3. Strassburg CP, Manns MP. *Semin Liver Dis* 2009;29:273-85.

a ambos sexos, aunque las mujeres la padecen con mayor frecuencia.

Patogenia

La etiología de la HAI es desconocida, pero se considera que el desarrollo de la enfermedad es el resultado de la combinación de factores ambientales, una susceptibilidad genética del huésped y alteraciones en la regulación del sistema inmunitario. La hipótesis más postulada sobre la patogenia de la HAI es que un agente ambiental desencadena una cascada de hechos modulados por los linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos hepáticos en un huésped genéticamente predispuesto, dando

lugar a un proceso progresivo de necroinflamación y fibrosis hepática. No se conocen con exactitud los factores desencadenantes, aunque se han incluido agentes infecciosos (virus hepatotropos como el virus de la hepatitis A, B o C, otros virus como el virus del sarampión, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, etc.), así como tóxicos, ciertos fármacos (metildopa, diclofenaco, interferón, atorvastatina, y nitrofurantoínas, entre otros) y productos de herboristería.

De forma simple podemos resumir que los antígenos (o en este caso autoantígenos) son procesados y presentados por las células presentadoras de antígenos (CPA), junto a las moléculas HLA tipo II, al linfocito T helper CD4. Tras el reconocimiento del antígeno por medio del receptor correspondiente (TCR), el linfocito T CD4 se activa y promueve la secreción de citocinas mediadoras de la respuesta inmune.

Con el fin de buscar asociaciones entre determinados genes y su papel en la regulación de la respuesta del sistema inmune, se han estudiado los haplotipos HLA, hallándose una mayor prevalencia de los alelos HLA de clase II DR3 sobre todo en la HAI tipo I⁴, y fundamentalmente en pacientes de raza blanca. Esta asociación es especialmente frecuente en las formas más graves, habitualmente observadas en niñas y mujeres jóvenes. El HLA-DR4 es más frecuente en adultos y puede asociarse a una mayor incidencia de manifestaciones extrahepáticas, un curso más leve de la enfermedad y una mejor respuesta al tratamiento con corticoides. En cuanto a la HAI tipo 2, la asociación acostumbra a ser con HLA-DRB1 y HLA-DQB1⁴. Es importante subrayar que la susceptibilidad genética no depende de un único gen, sino que depende de la presencia de polimorfismos en varios genes, tanto los correspondientes a la región HLA, como otros implicados en la inmunorregulación.

Respecto a los autoantígenos responsables del inicio de la cascada de acontecimientos en la HAI, el principal candidato desde hace años es el receptor asialoglicoproteína, una proteína de membrana específica hepática con niveles de expresión elevados en los hepatocitos periportales⁵. También parece estar implicada en la patogenia una disminución de las células T reguladoras.

Una vez que el factor desencadenante actúa en un huésped genéticamente predispuesto, el mecanismo íntimo a través del cual se desencadena un defecto en la regulación del sistema inmune

que conduce finalmente a la HAI no está bien establecido. Se han propuesto distintas hipótesis para explicar este hecho, siendo la más aceptada la del mimetismo antigénico. Según esta teoría, distintos antígenos externos compartirían secuencias de aminoácidos con antígenos propios, lo que provocaría una respuesta inmune errónea. Entre otras hipótesis que se barajan están la formación de superantígenos (proteínas producidas por bacterias y virus con capacidad de estimular gran número de células T) y la aparición de neoepítopos (nuevos determinantes antigénicos) debido a proteínas que han sido presentadas de manera inadecuada en el timo o han sido modificadas por acción de agentes ambientales.

Características clínicas

La presentación clínica de la HAI es heterogénea y su curso clínico suele caracterizarse por períodos fluctuantes de mayor o menor actividad. Las formas de presentación clínica oscilan desde formas asintomáticas, hasta formas de hepatitis aguda que en algunos casos pueden abocar a una hepatitis fulminante. En una serie española reciente, un 27% de los casos de HAI debutaron en forma de hepatitis aguda y un 30% como hepatitis crónica. El 43% restante, correspondía a pacientes asintomáticos que presentaban alteraciones de la analítica hepática⁶. En nuestra experiencia, el 40% de las HAI debutaron en forma de hepatitis crónica y el 29% en forma de hepatitis aguda. En muy pocas ocasiones la enfermedad debuta como una hepatitis fulminante⁷. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, como astenia, debilidad, disminución del rendimiento, artromialgias, y dolorimiento en hipocondrio derecho. Con menor frecuencia, la HAI se detecta por la presencia de ictericia. Cuando la enfermedad progresa pueden aparecer síntomas de hipertensión portal, como ascitis, varices esofágicas, hiperesplenismo y encefalopatía hepática. La exploración física puede ser normal o mostrar hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia e, incluso, signos de hipertensión portal cuando la enfermedad está evolucionada.

Alrededor del 25% de los pacientes pueden presentar manifestaciones autoinmunes extrahepáticas. En comparación con la población normal, los pacientes con HAI presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedades autoinmunes extrahepáticas. Las más frecuentes son las tiroiditis autoinmunes, la diabetes mellitus tipo 1 y el síndrome de Sjögren. Con menor frecuencia aparecen vitíli-

go, crioglobulinemia, pancreatitis autoinmune, artritis reumatoide, colitis ulcerosa o celiacía, entre otros.

Alteraciones analíticas

Por regla general, lo más frecuente es que predomine el patrón de citolisis (aumento de transaminasas), sobre el de colestasis. Un predominio de la colestasis con marcada elevación de la bilirrubina, la gammaglutamil-transpeptidasa y la fosfatasa alcalina, obliga a descartar otras entidades, como la colestasis extrahepática, hepatitis vírica colestásica, hepatotoxicidad, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) o un síndrome de superposición de HAI con CBP o CEP.

Una característica importante en la HAI es el aumento de la fracción de gammaglobulinas en la electroforesis de proteínas, causado por una proliferación policlonal de linfocitos B. La hipergammaglobulinemia se produce de forma característica a expensas de las IgG, mientras que el resto de inmunoglobulinas se mantienen dentro de la normalidad. Las inmunoglobulinas suelen disminuir con un tratamiento inmunosupresor adecuado, por lo que este parámetro se puede utilizar como un indicador para monitorizar la evolución y respuesta al tratamiento. Habitualmente, pero no siempre, existe también un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

El diagnóstico de HAI se confirma normalmente mediante la identificación de autoanticuerpos característicos. Éstos no son los responsables de la patogenia de la HAI, pero son importantes marcadores serológicos para el diagnóstico de la enfermedad. Una pequeña proporción de pacientes con HAI no expresan anticuerpos en el plasma o éstos van apareciendo a medida que avanza la enfermedad, de forma que tampoco se puede descartar una HAI por su ausencia o por la presencia de unos niveles circulantes bajos.

Los autoanticuerpos característicos que se encuentran en los pacientes con HAI incluyen los anticuerpos antinucleares (ANA), contra el antígeno de la musculatura lisa (AML), contra los microsomas hepatorenales (anti-LKM), contra el antígeno citosólico hepático tipo 1 (anti-LC-1) y contra los antígenos hepáticos solubles (SLA/LP). Al margen de estos anticuerpos típicos, en algunos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos atípicos como los anticitoplasmas de neutrófilos (ANCA), los anti-membranas hepáticas (LM) o los anticuerpos

anti-receptores de asialoglicoproteína (ASGPR). Hasta en un 5% de pacientes con HAI se pueden detectar anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son muy específicos de la CBP.

De todos los autoanticuerpos mencionados, el anti-SLA/LP (anti-antígeno soluble hepático/pancreático) tiene la mayor precisión diagnóstica con un valor predictivo positivo de casi el 100%. Sin embargo, su prevalencia es sólo de un 10-30%. El resto de autoanticuerpos no son específicos de HAI y los títulos pueden variar considerablemente durante el transcurso de la enfermedad. Se han constatado hallazgos serológicos de HAI en pacientes con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, así como en hepatitis inducidas por medicamentos y hepatitis virales agudas y crónicas. También se han referido síndromes similares a la HAI tras la ingesta de ciertos fitofármacos o tras recibir algunas vacunas.

En pacientes adultos con HAI no es seguro que los títulos de autoanticuerpos se correspondan con la respuesta al tratamiento, por lo que no es necesaria su monitorización rutinaria durante el tratamiento.

Anatomía patológica

La biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico y para determinar la gravedad de la enfermedad, así como la necesidad de tratamiento. No existe, sin embargo, un patrón histológico específico o patognomónico en la HAI, siendo generalmente superponible al que se encuentra en cualquier otra hepatopatía crónica. Por esta razón, el análisis histológico no es suficiente para realizar el diagnóstico de HAI. Los hallazgos más características son un infiltrado predominante de células plasmáticas en la zona periportal, la necrosis pronunciada en la zona de la interfase, el infiltrado lobular con necrosis focal y, sobre todo, aunque poco frecuente, la aparición de "rosetas" en el área periportal (figura 1), en las que varios hepatocitos rodean un canalículo biliar. La emperipolesis define la entrada de linfocitos y células plasmáticas intactas dentro de células epiteliales, como, por ejemplo, los hepatocitos. Este fenómeno se encuentra con frecuencia en la HAI. Como se puede deducir, todos estos datos son sólo datos orientativos, pero no definitivos del diagnóstico de HAI.

Es importante remarcar que con el tratamiento, los hallazgos histológicos pueden revertir o quedar limitados a las áreas portales. Por su parte, la cirrosis puede quedar inactiva y la fibrosis disminuir o llegar a desaparecer⁸.

Un aspecto a subrayar es que la mejoría histológica de las lesiones puede ocurrir tarde, ordinariamente de 3 a 8 meses después de la mejoría clínica y bioquímica. Por tanto, la normalización de los parámetros séricos no constituye un marcador fiable de una remisión histológica completa. Como signo de remisión histológica se aplica la ausencia de hepatitis de interfase significativa o de hepatitis lobulillar. El tejido hepático puede mostrar una arquitectura normal o mostrar ya una fibrosis avanzada o cirrosis, parcialmente con nódulos de regeneración. Un efecto adverso del tratamiento es la esteatosis, que no es infrecuente.

Algunos estudios sugieren que la valoración de la actividad inflamatoria en las biopsias puede predecir el riesgo de recidiva. Así, en ausencia de infiltrados inflamatorios sólo se producen un 20% de recidivas, mientras que la presencia de infiltrados portales, comporta un riesgo de recidiva de hasta el 50%. Si hay actividad demostrable en la interfase, incluso durante el tratamiento, las recidivas se producen casi en un 100% de los casos. Finalmente, si durante el tratamiento se observa un progreso en el grado de fibrosis, la recidiva suele ser la norma. En definitiva, la valoración histológica de la remisión antes de suspender el tratamiento también puede ser muy útil para estimar el riesgo de recidiva, de tal manera que la persistencia de inflamación o la presencia de cirrosis activa en un paciente asintomático, hace desaconsejable el abandono de la inmunosupresión.

Por último, en caso de recidiva, tras la interrupción del tratamiento, no suele ser necesaria la realización de una biopsia hepática dado que en estos casos se encuentran los mismos cambios histológicos que los observados en las biopsias previas al tratamiento con una actividad inflamatoria bastante intensa.

Historia natural

La historia natural y el pronóstico de la HAI están claramente relacionados con el grado de actividad inflamatoria presente al inicio de la enfermedad y por la presencia o el desarrollo de cirrosis.

Si existe un aumento de las transaminasas entre 5 y 10 veces con respecto al valor normal y un aumento de la gamma globulina superior al doble del límite superior de la normalidad, la mortalidad a los 10 años es del 90% si no se realiza tratamiento. A pesar del tratamiento, en los pacientes con hepati-

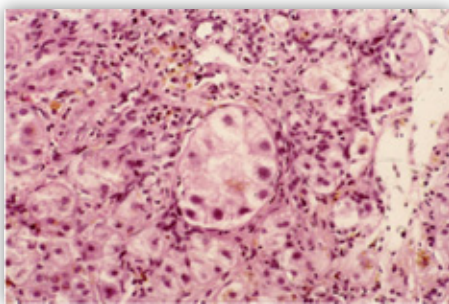


Figura 1. "Rosetas" en áreas periportales en un caso típico de hepatitis autoinmune.

pueden desarrollar un carcinoma hepatocelular, el riesgo es más bajo que el observado en las cirrosis de etiología viral.

Diagnóstico

En presencia de una histología compatible, el diagnóstico de HAI se fundamenta en la conjunción de datos bioquímicos y clínicos característicos, la presencia de autoanticuerpos circulantes y el aumento de las gammaglobulinas. Hay que tener presente, no obstante, que en un 10% de los casos no hay autoanticuerpos circulantes. Por otro lado, los autoanticuerpos detectados no son específicos de la enfermedad. Actualmente sólo se consideran específicos de la HAI los anticuerpos anti-SLA, identificados en aproximadamente el 10-30% de los casos. La concentración de los autoanticuerpos varía mucho durante el desarrollo de la enfermedad y parece no tener relación con la actividad inflamatoria del hígado. Por tanto, unos niveles bajos de autoanticuerpos no deben excluir el diagnóstico de HAI, de la misma manera que unos niveles altos de autoanticuerpos, en ausencia de otros parámetros, tampoco deben llevar a un diagnóstico precipitado de HAI. A diferencia de los adultos, los niveles de autoanticuerpos y la concentración de IgG en niños sí guardan una cierta relación con la actividad de la enfermedad, por lo que su determinación puede resultar adecuada para monitorizar el tratamiento.

El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune propuso un sistema de puntuación para facilitar el diagnóstico¹⁰. El sistema de puntuación propuesto consta de 13 ítems, es engorroso y poco utilizado en la práctica clínica diaria. Por este motivo recientemente se ha desarrollado un nuevo sistema de puntuación más simplificado (tabla 1)¹¹ que, ade-

TABLA 1. Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Variable	Valor	Puntos
ANA o AML	≥ 1:40	1
ANA o AML	≥ 1:80	
o anti-LKM	≥ 1:40	2*
o anti-ALS	Positivo	
IgG	> límite superior normal	1
	> 1,1 límite superior normal	2
Histología (es necesaria la presencia de datos de hepatitis)	Compatible con HAI	1
	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis vírica	Sí	2

* máximo 2 puntos en relación a los autoanticuerpos;
 ≥ 6 puntos: hepatitis autoinmune probable; ≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definitiva.

más, goza de una mayor especificidad y predictibilidad que el anterior¹². Debe considerarse que ambos sistemas son menos fiables en pacientes con colestasis o hepatopatía grasa asociada, en hepatitis fulminante y en pacientes pediátricos¹³. Este nuevo sistema, validado hasta ahora en tres estudios retrospectivos, sólo tiene en cuenta cuatro parámetros: autoanticuerpos, concentración de IgG, exclusión de una hepatitis vírica y criterios histológicos.

Evaluación serológica

La identificación de autoanticuerpos se suele realizar por fases. En la primera fase la prueba de referencia es el test de inmunofluorescencia (IFT), que debería realizarse en laboratorios especializados con suficiente experiencia en la interpretación de los resultados. Como sustratos se utilizan cortes criostáticos de hígados, riñones, estómagos de primates, así como células de cultivos tisulares (células HEp-2). De esta manera se pueden identificar los anticuerpos ANA, SMA, AMA, anti-LKM y anti-LC1. Adicionalmente, se pueden detectar algunos anticuerpos mediante ELISA, western-blot o radioinmunoensayo, sobre todo aquellos con antígenos específicos conocidos. Unos niveles de anticuerpos de 1:40 se consideran significativamente elevados en adultos y unos niveles de 1:20 en niños. En la figura 2 se muestra el empleo de los tests serológicos en el diagnóstico de la HAI.

Subtipos de HAI

En el pasado hubo varias propuestas de clasificar la HAI en diferentes subgrupos según el perfil serológico. La HAI tipo 1 se caracteriza por la identificación serológica de ANA y SMA. Los anticuerpos anti-actina también son frecuentes en la HAI tipo 1. La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos LKM y anti-LC-1. Algunos autores diferenciaron además otro tercer grupo, definido por la presencia de anticuerpos SLA. La HAI tipo 1 es la HAI clásica, que representa la forma más frecuente de la enfermedad, con un 70-80% de los casos. Las HAI tipo 2 y 3 son bastante menos frecuentes. Sin embargo, no está del todo claro que los autoanticuerpos permitan diferenciar subgrupos de HAI con diferente evolución clínica. También se discute hasta qué punto los pacientes con presencia demostrada de SLA constituyen un grupo bien diferenciado de HAI (tipo 3). En una serie de investigaciones retrospectivas, los pacientes SLA positivos eran más jóvenes en el momento del primer diagnóstico que los pacientes SLA negativos, y mostraron un desarrollo más grave de la enfermedad. Actualmente, la mayoría de los expertos establecen una subdivisión en HAI tipo 1 y tipo 2, debido fundamentalmente a la menor edad de los pacientes LKM positivos (tabla 2).

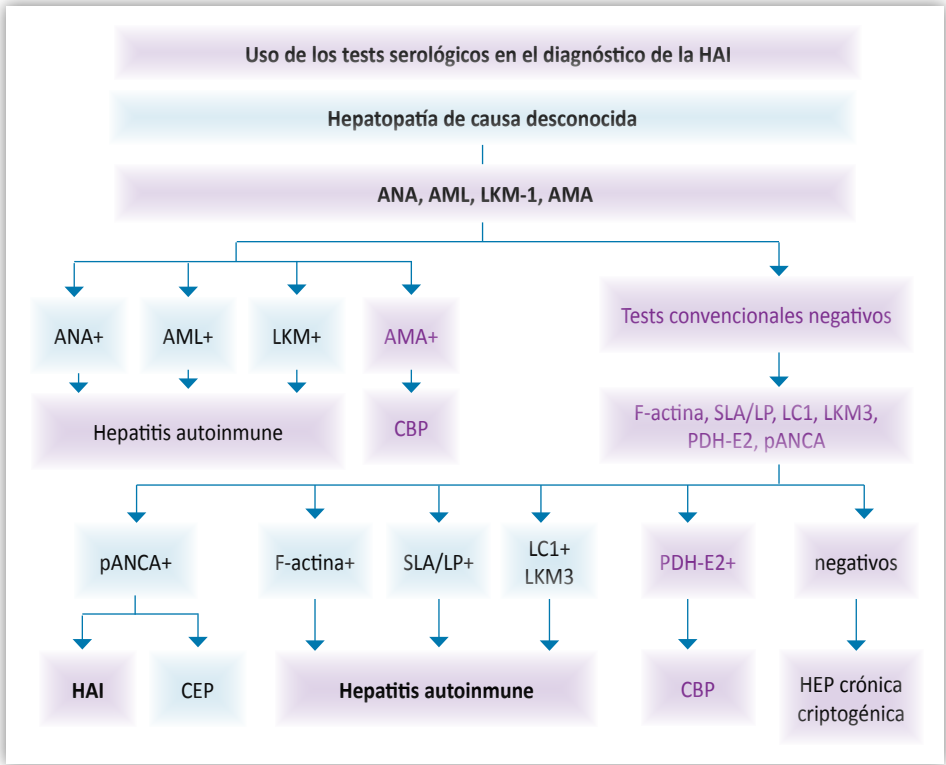


Figura 2. Uso de los test serológicos en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune (HAI). Colangitis esclerosante primaria (CEP), Cirrosis biliar primaria (CBP). Adaptada de ref. 1.

Dificultades diagnósticas

Datos clínicos e histológicos mixtos

Tanto la cirrosis biliar primaria como la colangitis esclerosante primaria pueden compartir determinados rasgos clínicos, analíticos, histológicos y genéticos con la HAI. De hecho, alrededor del 8% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria podrían clasificarse como HAI al aplicar el sistema de puntuación original del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune. Así mismo, la aplicación de esta puntuación en una revisión retrospectiva de 141 pacientes con cirrosis biliar primaria calificó al 19 y al 0% de los pacientes como portadores de una HAI probable o definitiva, respectivamente. En estos casos de dificultades diagnósticas se requiere un juicio clínico preciso para determinar el fenotipo predominante del proceso.

Serologías de solapamiento

Los pacientes con HAI pueden presentar datos serológicos que sugieran otros diagnósticos. Así, el

5% de los pacientes con HAI presentan AMA en ausencia de otros datos biliares “serología de solapamiento”, que pueden desaparecer o bien persistir hasta 25 años sin que ninguno de ellos desarrolle finalmente una cirrosis biliar primaria.

Procesos inmunes concomitantes

Ocasionalmente, la existencia de procesos autoinmunes concurrentes puede enmascarar la hepatopatía subyacente. La tiroiditis autoinmune, la enfermedad de Graves y la colitis ulcerosa son los procesos autoinmunes más frecuentemente asociados a la HAI en los Estados Unidos, mientras que la diabetes mellitus tipo 1, el vitíligo y la tiroiditis autoinmune son los más frecuentemente asociados a los pacientes europeos.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que hasta el 44% de los adultos que presentan una HAI y una enfermedad inflamatoria intestinal concomitante muestran hallazgos sugestivos o compatibles con una colangitis esclerosante primaria cuando

TABLA 2. Clasificación de la hepatitis autoinmune.

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de presentación	Cualquiera	Predominantemente jóvenes
Hombre: mujer	4: 1	8: 1
Niveles IgG	Altos	Variables
Niveles IgA	Normal	± IgA alta
Autoanticuerpos	ANA, AML	LKM-1
Cirrosis a los 3 años	~ 40%	~ 80%
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Tratamiento a largo plazo	Variable	~ 100%

se efectúa una colangiografía. Por este motivo se considera indicada la realización de una colangiografía en los pacientes que presentan una HAI y una enfermedad inflamatoria intestinal, así como en aquellos que no responden al tratamiento convencional con esteroides a los 3 meses.

Tratamiento

Indicaciones de tratamiento

No todos los casos de HAI son tributarios de tratamiento. Se considera enfermedad grave con necesidad de tratamiento inmediato cuando los valores de AST están diez veces por encima del límite superior de normalidad (LSN) o cuando los valores de AST están cinco veces por encima del límite y además las gammaglobulinas se encuentran dos veces por encima del LSN. Algunos cambios histológicos como la “necrosis en puentes” o la necrosis de muchos acinos también predicen un desarrollo grave de la enfermedad, identificando a un grupo de pacientes que sin tratamiento desarrollarían rápidamente cirrosis o insuficiencia hepática. Por tanto, la presencia exclusiva de dichos cambios histológicos ya es un argumento suficiente para iniciar el tratamiento inmunosupresor, aunque los cambios clínicos y serológicos sean poco destacables. La tabla 3 muestra las indicaciones absolutas y relativas, así como las no indicaciones de tratamiento según las Practice Guidelines de la AASLD¹.

Investigaciones recientes han demostrado que los pacientes con HAI presentan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones por el VHB y VHA. Debido a que sólo una pequeña parte de los pacientes con HAI está vacunada, y la vacuna en estado de

inmunosupresión casi nunca es efectiva, debe considerarse la posibilidad de vacunar a estos pacientes antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor o durante un período sin tratamiento.

Indicaciones del tratamiento en pediatría

Las indicaciones del tratamiento en los niños son similares a las de los adultos (tabla 3). Habitualmente, la enfermedad en los niños acostumbra a debutar con mayor gravedad, probablemente debida a un retraso en el diagnóstico o a la existencia de otros procesos autoinmunes concomitantes, como la colangitis esclerosante primaria. Más del 50% de los niños presentan una cirrosis en el momento del diagnóstico. Por este motivo, los niños con HAI son siempre tributarios de tratamiento, salvo que presenten una cirrosis sin signos de actividad inflamatoria, en cuyo caso el tratamiento no es efectivo.

Pautas de tratamiento

El tratamiento estándar para conseguir la remisión en la hepatitis autoinmune es la administración de prednisona en monoterapia (dosis iniciales de 50 mg/día) o bien prednisona (dosis iniciales de 30 mg/día) asociada a azatioprina (50 mg/día), según el esquema terapéutico que se muestra en la tabla 4¹⁴. En Europa, en ocasiones, se utilizan dosis más altas de azatioprina: 1-2 mg/kg de peso. Los dos esquemas son igualmente eficaces al conseguir la inducción de la remisión, a pesar de que se acostumbra a preferir la terapia combinada porque, en general, permite reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día y así reducir los efectos adver-

TABLA 3. Indicaciones de tratamiento

Absoluta	Relativa	No
AST > 10 veces el valor normal	Síntomas	No síntomas
AST > 5 veces el valor normal	AST < 5 veces valor normal	Cirrosis inactiva
y gammaglobulinas > 2 veces el valor normal	y gammaglobulinas < 2 veces valor normal	
Necrosis en puentes	Hepatitis interfase	Hepatitis portal

Los de los esteroides. Por tanto, la terapia combinada es el tratamiento preferido en Geriátrica, en pacientes con osteoporosis y también en aquellos con síndrome metabólico y labilidad psiquiátrica. En cambio, dado que la azatioprina puede causar leucopenia y anemia, la monoterapia con esteroides sería de elección en pacientes con alteraciones hematológicas, enfermedades neoplásicas, embarazo, y en pacientes homocigotos para el déficit de la tiopurin metiltransferasa (TPMT). La azatioprina en monoterapia es ineficaz en conseguir la remisión.

Efectos adversos del tratamiento

La naturaleza y frecuencia de los efectos adversos asociados al tratamiento se muestran en la tabla 5.

Poblaciones especiales con riesgo de toxicidad farmacológica

Pacientes con cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis presentan una mayor frecuencia de efectos adversos (25 frente al 8%), especialmente aquellos que muestran citopenias debidas a hiperesplenismo, que comprometen claramente la tolerancia a la azatioprina. Por tanto, los pacientes con cirrosis hepática tienen que ser monitorizados estrechamente durante el tratamiento y en aquellos que presentan citopenia evaluar la actividad de la TPMT antes de administrar la azatioprina.

Pacientes gestantes

En general, tanto el embarazo como el tratamiento son bien tolerados por la madre y el bebé. El mayor riesgo es la prematuridad y la tasa de abortos espontáneos que parecen ser algo más elevadas que en mujeres sanas, aunque no superior a la de pacientes con otras hepatopatías crónicas.

Una investigación retrospectiva pudo demostrar una asociación frecuente entre la positividad de los autoanticuerpos SLA y Ro/SSA y una mayor tasa de complicaciones durante el embarazo. Por tanto, en las mujeres que deseen tener hijos puede analizarse la presencia de estos anticuerpos y, en caso de embarazo, llevar a cabo controles muy frecuentes.

La azatioprina tiene la categoría D en el embarazo según la FDA y se ha asociado a malformaciones congénitas en animales de experimentación. No obstante, la teratogenicidad asociada a la azatioprina en humanos es una consideración teórica, sin que se hayan descrito malformaciones en bebés de madres que recibían este tratamiento. A pesar de todo, la dosis de azatioprina debe mantenerse lo más baja posible, ya que los metabolitos activos de la azatioprina pueden atravesar la placenta.

Durante el embarazo se modifica el tipo de citoquinas. Los niveles altos de estrógenos, condicionan un cambio de un perfil de citoquinas tipo 1 proinflamatorio a un perfil de citoquinas tipo 2 antiinflamatorio. Estos cambios posiblemente hacen que la HAI pueda mejorar durante el embarazo, por lo que se puede reducir el tratamiento inmunosupresor. En cambio, después del parto y coincidiendo con el descenso de los niveles de estrógenos, se puede producir una exacerbación de la HAI (12-80% de los casos), que se puede evitar mediante la administración del tratamiento unas 2 semanas antes de la fecha supuesta del parto y su mantenimiento durante el período post-parto.

Pacientes con actividad baja de la tiopurina metiltransferasa

La mielosupresión grave inducida por la azatioprina es un hecho infrecuente dado que únicamente el 0,3-0,5% de la población presenta una deficiencia grave de esta enzima. Este hecho, unido a la dosis relativamente baja de azatioprina empleada en la

TABLA 4. Recomendaciones de la AASLD para la pauta de tratamiento de la HAI en adultos

	Prednisona (mg/día)	Prednisona (mg/día)+AZA (mg/día)	
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Hasta remisión	20	10	50

HAI (50-150 mg/día) y a la incapacidad de predecir el riesgo mediante evaluaciones genotípicas y fenotípicas hace que no resulte imprescindible el cribado rutinario de la actividad TPMT en todos los pacientes. Únicamente parece justificada en casos de citopenia pre-tratamiento, citopenia marcada durante el tratamiento o ante la necesidad de administrar dosis de azatioprina superiores a los 150 mg/día.

Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento inmunosupresor es la normalización de los cambios serológicos, immuno-

lógicos e histológicos. No está descrito cuál ha de ser la duración mínima o máxima del tratamiento, aunque parece lógico que éste deba mantenerse hasta conseguir la remisión. El fracaso terapéutico, la respuesta incompleta o la aparición de toxicidad farmacológica grave también constituyen criterios para la interrupción del tratamiento. La duración del mismo varía según la práctica clínica. Algunos tratan durante un tiempo fijo equivalente al período mínimo habitualmente requerido para obtener una respuesta completa, en tanto que otros ajustan la duración de la terapia de un modo individualizado en función de la eficacia y tolerancia del aquél.

TABLA 5. Frecuencia y tipo de efectos adversos asociados al tratamiento

Relacionados con Prednisona		Relacionados con Azatioprina	
Tipo	Frecuencia	Tipo	Frecuencia
Cosméticos (leves) faciales, obesidad, hirsutismo, alopecia	80% (2 años)	Hematológicos (leves) Citopenia	46% (esp en cirrosis)
Somáticos (leves) inestabilidad emocional, intolerancia a la glucosa, cataratas		Hematológicos (graves) leucopenia, trombocitopenia	6% (interrumpir el tratamiento)
Somáticos (graves) osteopenia, compresión vertebral, diabetes, psicosis, HTA lábil	13% (interrumpir el tratamiento)	Somáticos (leves) náusea, vómitos, rash, fiebre,	5%
Inflamatorios/neoplásicos pancreatitis, infecciones oportunistas, neoplasias	Raros artralgias	Neoplasia no hepática	3% (>10 años)
		Hematológico/intestinal aplasia de médula ósea, atrofia intestinal, malabsorción	Raros (interrumpir el tratamiento)
		Teratogenicidad	Rara (teórica)

Remisión

La remisión se define como la resolución histológica y bioquímica completa, así como la desaparición de los síntomas clínicos. En EE.UU. se acepta como remisión que las transaminasas se reduzcan a menos de 2 veces el LSN, lo que se consigue en el 87% de los casos, incluso si hay una cirrosis establecida¹⁵. Durante el tratamiento, las transaminasas acostumbran a normalizarse al cabo de unos 3-6 meses y la remisión histológica, que es el verdadero objetivo final del tratamiento, unos 3-6 meses después de la normalización bioquímica, por lo que una vez alcanzada la remisión serológica el tratamiento debe mantenerse al menos durante este período. Recientemente, se ha demostrado que la budesonida asociada a azatioprina es capaz de inducir y mantener la remisión con menos efectos adversos que los esteroides clásicos en pacientes que no presentan una cirrosis¹⁶.

En el caso de obtener remisión histológica, el riesgo de recaída es sólo del 20%. En contraste, si en las biopsias todavía hay hepatitis periportal con células plasmáticas se produce recaída en el 50% de los casos a los 6 meses de interrumpir el tratamiento. Una vez que las alteraciones bioquímicas se han normalizado, se puede considerar el cese del tratamiento a los 2 años, siendo aconsejable efectuar controles periódicos a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente de forma anual.

Fracaso del tratamiento

El fracaso del tratamiento se define como el empeoramiento clínico, analítico e histológico a pesar de un correcto cumplimiento terapéutico. Ello ocurre en alrededor del 9% de los casos y se puede observar dentro de las primeras 3-6 semanas. El fracaso del tratamiento comporta la necesidad de intensificar la terapia mediante el empleo de dosis altas de prednisona sola (mayor o igual de 60 mg/día) o una terapia combinada con azatioprina (mayor o igual de 30 mg/día de prednisona asociada a 150 mg/día azatioprina) (ver tabla 6). Estas dosis se deben mantener al menos durante 1 mes para proceder posteriormente, a una reducción mensual hasta alcanzar la dosificación convencional, siempre que mejoren los datos de laboratorio. Ello sucede en alrededor del 70% de los casos. El desarrollo de ascitis, encefalopatía y/o hemorragia variceal durante el tratamiento del fracaso terapéutico es una indicación de trasplante hepático.

Respuesta incompleta

Los pacientes en los que el tratamiento induce una mejora clínica, analítica e histológica, pero no consiguen la remisión se considera que presentan una respuesta incompleta. Alrededor del 13% de los pacientes no consiguen la remisión después de 36 meses de tratamiento y son clasificados como respondedores incompletos.

Las estrategias terapéuticas en estos casos pueden ser: a) dosis bajas de prednisona de mantenimiento, reduciendo las dosis a razón de 2,5 mg/mes hasta el menor nivel posible (menor o igual de 10 mg/día) si las transaminasas se mantienen estables; o b) azatioprina de mantenimiento (2 mg/kg peso/día) (ver tabla 6).

Toxicidad farmacológica

La toxicidad farmacológica obliga a modificar o interrumpir el tratamiento convencional en cerca del 13% de los pacientes (tabla 6). En estos casos, se debe instaurar tratamiento de mantenimiento con el fármaco tolerado (prednisona o azatioprina) ajustando las dosis para prevenir el empeoramiento clínico o analítico.

Recaída después de interrumpir el tratamiento

La recaída comporta la reactivación de la actividad del proceso después de haber conseguido la remisión y haber finalizado el tratamiento. Se caracteriza por un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el LSN o un aumento de las gammaglobulinas superior a los 2 g/l. Estos cambios analíticos se acompañan de la reaparición de la hepatitis de interfase. Globalmente, a los 3 años de parar el tratamiento inmunosupresor, el riesgo de recaída es del 70%. Si esto sucede, los pacientes deberán recibir tratamiento de mantenimiento a largo plazo¹⁷. La mejor estrategia consiste en reintroducir el tratamiento convencional con prednisona y azatioprina hasta conseguir la remisión y, posteriormente, ir suprimiendo la prednisona, al tiempo que se aumenta la dosis de azatioprina hasta 2 mg/kg peso/día, que debe mantenerse a largo plazo. Con esta pauta el 87% de los pacientes se mantienen en remisión durante más de 5 años¹⁷.

TABLA 6. Objetivos del tratamiento y medidas a adoptar.

Objetivo del tratamiento	Criterio	Acción a adoptar
Remisión	Desaparición de los síntomas, normalización de transaminasas y gammaglobulina, tejido hepático normal o cirrosis inactiva	Retirada gradual (6 semanas) de la prednisona con controles analíticos cada 3 semanas y después cada 3-6 meses
Fracaso tratamiento	Empeoramiento clínico, analítico e histológico a pesar de cumplir el tratamiento Aparición de ascitis, ictericia o EH	Prednisona 60 mg/d, o prednisona 30 mg/d + azatioprina 150 mg/d durante 1 mes Al mejorar reducir 10 mg de prednisona y 50 mg de azatioprina cada mes hasta dosis convencionales
Respuesta incompleta	Alguna o no mejoría a pesar de cumplir el tratamiento después de 2-3 años. No empeoramiento	Reducir las dosis de prednisona 2,5 mg/mes hasta la dosis mínima posible (≤ 10 mg/d) para evitar aumentos de AST o ALT Azatioprina indefinida (2 mg/kg peso/día) como alternativa de tratamiento en caso de intolerancia corticoides
Toxicidad farmacológica	Desarrollo de cambios cosméticos intolerables, osteopenia sintomática, inestabilidad emocional, diabetes frágil o citopenia progresiva	Reducir o suprimir el fármaco responsable. Mantener el fármaco tolerado a dosis ajustadas

Tratamientos alternativos en caso de respuesta subóptima

Las alternativas terapéuticas si persiste el fracaso terapéutico son la ciclosporina A, el tacrolimus (FK506) o el micofenolato mofetil, a pesar de que la experiencia con estos fármacos es mucho más limitada^{18,19}. Una opción en caso de intolerancia a la azatioprina es el empleo de mercaptopurina a la dosis de 1-1,5 g/kg/día.

Trasplante hepático

La HAI acostumbra a ser la causa de entre el 4 y el 6% de los trasplantes de hígado que se realizan en el mundo occidental, incluyendo nuestro país. El trasplante hepático sólo está indicado en los pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento inmunosupresor cuando se desarrolla una hepatopatía terminal (MELD mayor o igual a 15) y en aquellos raros casos en los que la enfermedad debuta en forma de insuficiencia hepática aguda grave. La supervivencia del paciente a los 10 años del trasplante es del 75%, a pesar de que se han comunicado

tasas de recurrencia de hasta el 40% al cabo de un tiempo promedio de unos 5 años²⁰. La recurrencia puede estar relacionada con el tratamiento inmunosupresor empleado después del trasplante.

El tratamiento de la HAI recurrente es empírico dado que no se han publicado estudios controlados. La reintroducción de la prednisona o prednisolona junto con la optimización de las dosis de los inhibidores de la calcineurina suele proporcionar buenos resultados. También se puede administrar un tratamiento combinado con prednisona y azatioprina a dosis ajustadas para suprimir el aumento de las transaminasas. Si este objetivo no se consigue, se puede añadir micofenolato (2 g/día) a la terapia combinada. Si la respuesta sigue inadecuada, el tacrolimus puede ser sustituido por ciclosporina o los inhibidores de la calcineurina sustituidos por sirolimus. Se debe considerar el retrasplante en los pacientes con HAI recurrente refractaria con riesgo de pérdida del injerto.

Bibliografía

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
2. Huppertz H-I, Treichel U, Gasel AM, Jeschke R, Meyer zum Buschenfelde KH. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:204-8.
3. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298-9.
4. Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:353-64.
5. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
6. García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A *et al.* Estudio clínico de la hepatitis autoinmune en el adulto en Valencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:400-4.
7. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625-31.
8. Czaja AJ, Carpentier HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646-52.
9. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848-57.
10. International Autoimmune Hepatitis Group Report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL *et al.* Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
12. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-8.
13. Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: Past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009;29:254-61.
14. Summerskill WHJ, Kormann MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compound. *Gut* 1975;16:876-83.
15. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-5.
16. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel M, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E *et al.* Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-206.
17. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-963.
18. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:273-85.
19. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiotta A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: A 5 year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156-60.
20. Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis* 2009;29:286-96.