

## Factores pronósticos en la hepatitis autoinmune tipo 1: ¿Qué hay de nuevo?

Alejandra Villamil

*Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:94-100*

### Diferencias en el fenotipo clínico y resultados del tratamiento en pacientes añosos con hepatitis autoinmune tipo 1

Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532-538.

La hepatitis autoinmune (HAI) es clásicamente una enfermedad de mujeres jóvenes. El objetivo del trabajo fue el de determinar la frecuencia, fenotipo clínico y evolución de la hepatitis autoinmune en el paciente añoso, en comparación con los hallazgos en el paciente joven. Doscientos cinco adultos norteamericanos con diagnóstico definitivo de HAI fueron agrupados en función de la edad de presentación y dichos grupos fueron comparados. Cuarenta y siete pacientes (23%) presentaban una edad  $\geq 60$  años (edad media, 68 años) y 31 pacientes (15%) presentaban una edad  $\leq 30$  años (edad media, 25 años). Los pacientes  $\geq 60$  años tenían una mayor frecuencia de cirrosis al diagnóstico que los pacientes  $\leq 30$  años (33% vs 10%,  $p=0.03$ ). Asimismo presentaban enfermedades reumáticas o tiroideas asociadas con mayor frecuencia (42% vs 13%,  $p=0.006$ ). La presencia de HLA DR3 era más frecuente en pacientes  $\leq 30$  años (58% vs 23%,  $p=0.0004$ ) mientras que el HLA DR4 se presentó con mayor frecuencia en pacientes  $\geq 60$  años (47% vs 13%,  $p=0.003$ ). Los pacientes  $\geq 60$  años presentaron menor cantidad de fracasos al tratamiento esteroide que los pacientes  $\leq 30$  años (5% vs 24%,  $p=0.03$ ). La HAI

se presentó en pacientes entre 18 y 30 años (15%), 31-39 (15%), 40-49 años (21%), 50-59 años (25%) y  $>60$  años (23%). En conclusión, los pacientes añosos tienen una mayor frecuencia de cirrosis al momento de diagnóstico y de asociación con el HLA DR4 que los pacientes  $\leq 30$  años. Asimismo, presentan una menor proporción de fracasos terapéuticos. Algunas diferencias en la susceptibilidad genética podrían favorecer a diversos factores etiológicos dependientes de la edad.

### Hepatitis autoinmune: efecto de los síntomas y la cirrosis en la historia natural y evolución de la enfermedad

Feld JJ, Arenovich T, Marcus VA, Wanless I, Heathcote J. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.

Pese a que la historia natural de la HAI sintomática ha sido bien caracterizada, poco es lo que se sabe sobre los pacientes que presentan la enfermedad en forma asintomática. En consecuencia, se desconoce hasta qué punto dichos enfermos se beneficiarían con el tratamiento inmunosupresor. Con el objetivo de comparar la historia natural de la hepatitis autoinmune en pacientes asintomáticos en relación con los que presentan formas sintomáticas de la enfermedad, se analizó en forma retrospectiva una amplia serie de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune del Toronto Western Hospital ( $n=135$ ). Todos los pacientes que presentaban un diagnóstico inicial de hepatitis autoinmune fueron reevaluados mediante la aplicación de los criterios del International Autoimmune Hepatitis Group y se realizó el análisis de la histología hepática, la respuesta al tratamiento y la sobrevida. Los pacientes asintomáticos

\* Médica hepatóloga, sección de Hepatología del Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Alejandra Villamil  
E-mail: alejandra.villamil@hospitalitaliano.org.ar

al momento del diagnóstico (n=31) presentaban menores valores de transaminasas, bilirrubina e inmunoglobulina G (IgG) en condiciones basales. La mitad de los pacientes asintomáticos no recibieron tratamiento y su supervivencia no difirió de la del grupo total. La supervivencia a 10 años fue del 80% (62.5%-97.5%) en el grupo asintomático y de 83.8% (75.1%-92.6%) en los pacientes sintomáticos (p=NS). Los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico tuvieron un pronóstico más pobre respecto a la supervivencia a 10 años (61.9%) que aquellos sin cirrosis inicial (94.0%, p=0.003), independientemente de si se presentaban o no síntomas y de si recibieron o no tratamiento inmunosupresor. En conclusión, al momento de la presentación, los pacientes con HAI asintomática tienen un buen pronóstico y pueden no requerir el uso de tratamiento inmunosupresor. La presencia de cirrosis en la biopsia inicial implica un pronóstico más pobre en todos los pacientes con HAI.

### **Características clínicas de la hepatitis autoinmune fulminante: un análisis de 11 casos**

Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, Sakaguchi K, Shiratori Y. *Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: An analysis of eleven cases. Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347-1353.

Pese a que se han descrito algunos casos de HAI fulminante en el adulto, sus características clínicas y pronóstico no han sido claramente establecidos. El objetivo fue evaluar las características clínicas y el pronóstico en un grupo de 11 pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune fulminante en base a los criterios del International Autoimmune Hepatitis Group. Todas las pacientes eran mujeres con una edad media de 53 años. Cinco pacientes sobrevivieron sin necesidad de trasplante hepático, 1 fue trasplantado y 5 fallecieron. Nueve pacientes (82%) sobrevivieron por dos o más semanas luego del diagnóstico sin ser trasplantados. Excepto por la paciente que fue trasplantada, los niveles de bilirrubina medidos durante el curso de la evolución fueron significativamente superiores en los pacientes que no sobrevivieron respecto a las sobrevivientes, pese a que los niveles de transaminasas fueron similares en ambos grupos. En forma más significativa, los nive-

les de bilirrubina empeoraron entre los días 8 y 15 en las que no sobrevivieron, mientras que las sobrevivientes mejoraron en igual período. En conclusión: el pronóstico a corto plazo de las pacientes con HAI fulminante podría ser bueno. Sin embargo, las pacientes en las que hay un empeoramiento de los valores de bilirrubina entre los días 8 y 15 deberían ser consideradas para trasplante hepático.

### **La normalización persistente de la alanina aminotransferasa sérica mejora el pronóstico de la hepatitis autoinmune tipo 1**

Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamoto R, Ikeda H, Sakai N, Makino Y, Kobashi H, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratori Y. *Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol* 2005;43:951-957.

La HAI presenta una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y el pronóstico podría estar condicionado por el curso clínico de la enfermedad. El presente estudio fue desarrollado para analizar los factores que influyen en el pronóstico de los pacientes portadores de HAI tipo 1. Ochenta y cuatro pacientes con HAI tipo 1 fueron seguidos regularmente por un período medio de 70.5 meses (16.2-163 meses). Se analizaron los factores pronósticos tomando como *endpoint* la progresión de la enfermedad a la cirrosis hepática descompensada. Setenta y siete pacientes (92%) fueron tratados con metilprednisolona durante el período de seguimiento y 11 (13%) evolucionaron a la cirrosis descompensada. En base a un modelo multivariado tiempo-dependiente, una dosis inicial de prednisolona inferior a 20 mg/día, la recaída dentro de los tres meses de la normalización de la alanina aminotransferasa sérica con el tratamiento inicial y la persistencia de niveles elevados de alanina aminotransferasa sérica en el seguimiento (>40 UI/l) fueron asociadas con progresión de la enfermedad. En conclusión, bajo adecuado tratamiento inmunosupresor el pronóstico de la HAI tipo 1 mejora cuando los niveles de alanina aminotransferasa sérica permanecen por debajo de 40 UI/l. Los factores existentes previos al inicio del tratamiento médico podrían no tener mayor impacto en el pronóstico de la enfermedad.

## **Impacto del tratamiento inmunosupresor en la fibrosis hepática en hepatitis autoinmune**

Mohamadnejad M, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Hagh-Azali S, Rakhshani N, Mohamad Tavangar S, Sedaghat M, Meysam Alimohamad M. Impact of immunosuppressive treatment on liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:547-551.

El impacto del tratamiento inmunosupresor sobre la progresión de la fibrosis en la HAI es desconocido. En el estudio se evaluaron los cambios en el grado de fibrosis hepática antes y después del tratamiento en 19 pacientes con biopsias hepáticas pareadas. De ellos, 6 fueron tratados con ciclosporina A y el resto con prednisolona durante 6 meses para inducción de la remisión. Más allá de los 6 meses, todos continuaron con azatioprina de mantenimiento. Las muestras de las biopsias pre y post-tratamiento fueron revisadas por un patólogo y clasificadas según el *score* de Ishak. Los estadios medios de fibrosis pre y post-tratamiento fueron comparados. Asimismo se evaluaron los factores predictivos de fibrosis significativa (estadio  $\geq 3$ ) o presencia de cirrosis (estadio  $\geq 5$ ) al momento del diagnóstico. El intervalo medio entre biopsias fue de 3.38 años. El estadio medio de fibrosis disminuyó de 4.53 a 2.16 luego del tratamiento ( $p < 0.001$ ). La disminución en la actividad necroinflamatoria fue de 8 *scores* (rango: 4-10) en pacientes en los que la fibrosis mejoró y de 2 *scores* (rango: 0-4) en los pacientes en los que la fibrosis no disminuyó luego del tratamiento ( $p < 0.0001$ ). En conclusión, la fibrosis frecuentemente mejora luego del tratamiento inmunosupresor en la HAI. La relación TGPplaquetas puede predecir adecuadamente la presencia de fibrosis significativa.

## **La respuesta bioquímica temprana al tratamiento inmunosupresor predice la necesidad de trasplante hepático en pacientes con hepatitis autoinmune**

Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver International* 2005;25:728-733.

La necesidad del tratamiento inmunosupresor en

la HAI ha sido bien establecida. Estudios previos han investigado la evolución a corto plazo en pacientes respondedores al tratamiento inmunosupresor. Este estudio valora el pronóstico a largo plazo en pacientes que no respondieron al tratamiento convencional. Se evaluaron 163 historias clínicas, correspondientes a 108 pacientes que no requirieron trasplante y 55 que debieron ser sometidos a dicho procedimiento. Se definió como, respuesta terapéutica temprana a la presencia de una mejoría  $> 50\%$  a 6 meses de tratamiento en el nivel de transaminasas, remisión completa a una mejoría  $< 2$  x valores normales, recaída al empeoramiento  $> 3$  x valores normales, respuesta Incompleta a la presencia de algún nivel de respuesta pero sin alcanzar la remisión completa a 3 años, y falta de respuesta a la ausencia de mejoría a 3 años post-inicio del tratamiento. El 85% de los pacientes no trasplantados y el 25% de los trasplantados presentaron una respuesta terapéutica temprana, 91% de los no trasplantados y 26% de los trasplantados lograron la remisión completa. 41% de los no trasplantados presentaron recaída durante el mantenimiento con azatioprina y el 41% al momento de suspender la inmunosupresión. Se observó respuesta incompleta en el 9% de los no trasplantados y en 58% de los trasplantados. El 6% de los trasplantados presentaron falta de respuesta al tratamiento, mientras que todos los pacientes que no debieron ser trasplantados presentaron algún tipo de respuesta. Todas las comparaciones pareadas fueron significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ). El análisis de regresión múltiple reveló que la falta de respuesta temprana al tratamiento predice la necesidad de trasplante hepático ( $p = 0.0005$ ). El 87% de los pacientes que lograron una respuesta temprana no requirieron trasplante hepático, mientras que el 16% que no la presentaron mostraron ausencia de respuesta y todos ellos requirieron ser trasplantados. La *odds ratio* de un paciente que no logró la respuesta terapéutica temprana y requirió trasplante hepático en comparación con un paciente que obtuvo una respuesta temprana fue de 16.8 (IC 95% 7.5 - 37.7). En conclusión, los pacientes que no demuestran una mejoría superior al 50% en los niveles de transaminasas a los seis meses de iniciado el tratamiento inmunosupresor estándar deben ser evaluados para otros tratamientos inmunosupresores alternativos o referidos tempranamente para trasplante hepático.

## Comentario

La HAI es un desorden necroinflamatorio crónico del hígado, de etiología desconocida, asociado a niveles circulantes elevados de autoanticuerpos y aumento de la gammaglobulina. Es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres de cualquier edad, aunque clásicamente se le ha atribuido una curva de distribución etárea bimodal con un primer pico de prevalencia en la pubertad y un segundo pico en el período perimenopáusico alrededor de los 50 años.<sup>1-3</sup> Sin embargo, reportes recientes apuntan a que en realidad la mayor incidencia se observaría por encima de los 65 años.<sup>4</sup> Pese a estos datos, se ha verificado que el tiempo medio desde la presentación de la enfermedad hasta el diagnóstico sería significativamente más prolongado en la población añosa que en el adulto joven (8.5 meses vs 3.5 meses,  $p=0.048$ ), debido fundamentalmente a una falta de concientización de los médicos sobre la posibilidad de HAI en el paciente anciano.<sup>5</sup> Más grave aún pareciera ser la consideración que arroja un estudio efectuado en el Reino Unido según el cual al 42% de los pacientes con HAI mayores de 65 años no se les indica tratamiento inmunosupresor.<sup>6</sup> Si bien no pareciera que ello repercuta desfavorablemente sobre la supervivencia de estos enfermos, hay múltiples estudios que han demostrado que la respuesta al tratamiento convencional a esa edad sería óptima y por lo tanto debieran aplicarse las mismas pautas para indicar el tratamiento que en el paciente de menor edad.<sup>5</sup> A la luz de toda esta información, es clara la necesidad de caracterizar mejor a la HAI en el paciente añoso, en función de su prevalencia, su presentación clínica y la respuesta terapéutica. En ese sentido, el trabajo de Czaja y Carpenter aportaría algunas evidencias relevantes. Al comparar los pacientes HAI mayores de 60 años ( $n=47$ ) con los pacientes jóvenes menores de 30 años ( $n=31$ ), observaron que si bien los primeros presentan una mayor frecuencia de cirrosis al momento del diagnóstico y de asociación con otras co-morbilidades, probablemente inmunomediadas, como enfermedad tiroidea o reumática, presentan asimismo una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor, con un porcentaje de fracasos terapéuticos del 5% comparado con el 24% en la población joven. Dicha respuesta se ve reflejada en el hecho de que presentan una menor mortalidad vinculable a su hepatopatía y un menor requerimiento de trasplante hepático (5% vs 21%). Lamentablemente, los autores no han evaluado el desarrollo de complicaciones vinculables al

tratamiento en ambos grupos, pese a que algunos informes previos han dado cuenta de que habría una mayor intolerancia a la azatioprina y una mayor morbilidad vinculada a esteroides en la población añosa.<sup>5</sup> Pareciera evidente que las diferencias en el fenotipo clínico de la HAI luego de los 60 años, caracterizado por un curso clínico más indolente y una mejor respuesta terapéutica, se debe a diferencias en el HLA. En estos pacientes es predominantemente HLA DR4, en contraste con lo que ocurre en los pacientes jóvenes, en los que es fundamentalmente HLA DR3, pudiendo ello condicionar diferencias en los gatillos etiológicos y en su respuesta inmunológica. Asimismo es llamativo que la evolución de estos pacientes haya sido óptima pese a que presentaban una elevada prevalencia de cirrosis al momento del diagnóstico (33%).

Si bien en la población global de pacientes con HAI se ha considerado que la frecuencia de remisión completa o fracaso terapéutico con el tratamiento inmunosupresor es comparable con o sin cirrosis al momento del diagnóstico,<sup>7</sup> la presencia de cirrosis se ha vinculado a un mayor riesgo de muerte y requerimiento de trasplante hepático.<sup>8</sup> Aún cuando hay autores que han reportado en una amplia serie de pacientes que la cirrosis al diagnóstico no sería la que condicionaría el pronóstico de estos enfermos, sino más bien el desarrollo de la misma durante el seguimiento a pesar del tratamiento adecuado,<sup>8</sup> en el trabajo de Feld y col el impacto de la cirrosis en el pronóstico sería contundente. Ellos observaron que el hallazgo de cirrosis al momento del diagnóstico conlleva un pronóstico muy pobre, con una supervivencia de 78.7% a 5 años y 67.2% a los 10 años, en comparación con el 94.7 y 94%, respectivamente, en pacientes sin cirrosis inicial, y que, por otra parte, dicho pronóstico es independiente de la presencia o no de síntomas.

Respecto a la presencia de síntomas, es claro que la historia natural, el pronóstico y la necesidad de tratamiento inmunosupresor en la HAI sintomática han sido caracterizados.<sup>9</sup> Sin embargo, poco es lo que se sabía de las variantes asintomáticas de la enfermedad, las cuales son diagnosticadas con creciente frecuencia en la actualidad debido al uso rutinario de pruebas bioquímicas hepáticas. Aún no ha sido adecuadamente aclarado hasta qué punto los pacientes con enfermedad asintomática progresan a la enfermedad sintomática y menos aún se ha definido cuál es el rol del tratamiento inmunosupresor en estos pacientes. En este sentido, el trabajo de Feld ha

aportado también algunos datos de relevancia ya que demuestra que las formas asintomáticas no son infrecuentes y abarcarían a dos subpoblaciones de pacientes bien definidas: los que presentan una cirrosis inactiva y los que, por el contrario, presentan una hepatitis leve con una actividad inflamatoria muy indolente. A diferencia de los pacientes sintomáticos, los pacientes que no presentan síntomas suelen tener menores niveles de transaminasas e inmunoglobulina, asociados a menores índices de actividad inflamatoria en el hígado, aunque, por lo demás, no parecieran diferir del paciente sintomático en otras características. En el seguimiento, la mayoría de los pacientes asintomáticos mantuvieron valores alterados del hepatograma, sin remisiones espontáneas. Ocho pacientes (25%) evolucionaron a formas sintomáticas, lo que enfatiza la obvia necesidad de estrictos controles en estos enfermos. La supervivencia a 10 años en pacientes asintomáticos fue del 89.5%, en comparación con el 83.8% en los pacientes con síntomas. Aún cuando 15 de los 31 pacientes asintomáticos evaluados recibieron tratamiento inmunosupresor por progresión de la enfermedad a formas sintomáticas o por decisión de los médicos tratantes, no pudieron observarse diferencias significativas entre los pacientes que recibieron o no tratamiento, aunque los números son aún muy pequeños para un análisis adecuado.

En el extremo opuesto del espectro de las formas de presentación asintomáticas de la HAI se encuentran las formas severas que evolucionan en un corto período de tiempo a la insuficiencia hepática fulminante. Si bien dichas formas de presentación son infrecuentes, la adecuada caracterización de esos cuadros sería de gran relevancia para un manejo terapéutico adecuado y, por ende, para mejorar la supervivencia y disminuir el requerimiento de trasplante de emergencia. Lamentablemente, la mayor parte de los conocimientos surgen de reportes de casos o de series con pequeños números de pacientes, lo cual dificulta la posibilidad de diseñar una estrategia clara para el mejor manejo de estos enfermos.<sup>10,11</sup> En su trabajo, Miyake y col analizan las características clínicas y el pronóstico de 11 pacientes con hepatitis autoinmune fulminante, de los cuales 5 pacientes sobrevivieron sin necesidad de ser sometidos a un trasplante hepático, 1 paciente fue trasplantado y 5 pacientes fallecieron. Ocho de los pacientes recibieron tratamiento con esteroides. Al realizarse la comparación entre los que sobrevivieron y los que fallecieron se observó que quienes fallecieron presenta-

ban niveles más altos de bilirrubina entre los días 4 y 8 posteriores al inicio del cuadro, desarrollaron coma y tuvieron un mayor empeoramiento de los niveles de bilirrubina entre los días 8 y 15, mientras que aquellos pacientes que sobrevivieron presentaron mejoría de la bilirrubina en igual período. Si bien estos datos sugieren que el pronóstico de las formas fulminantes de HAI pudiera ser mejor de lo que se pensaba previamente, el diagnóstico de la HAI debiera efectuarse en un etapa temprana de la enfermedad con el fin de iniciar tratamiento inmunosupresor a la brevedad y evitar la progresión a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el contexto de la falla hepática que con frecuencia conduce inexorablemente a la muerte.

Por otra parte, en el curso del último año se han presentado trabajos que apuntan a jerarquizar la respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional como una forma de estimar el pronóstico en los pacientes portadores de HAI tipo 1. Es bien sabido que los pacientes con HAI presentan una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor de esteroides con o sin azatioprina, con resolución bioquímica completa y mejoría del *score* inflamatorio en el 87% de los pacientes a 3 años de iniciado el tratamiento.<sup>12,13</sup> Incluso ha llegado a postularse que el tratamiento podría mejorar el grado de fibrosis en estos pacientes, aún en casos con cirrosis establecida.<sup>14,15</sup> Estos hechos enfatizan que, el pronóstico de la enfermedad podría estar condicionado en buena parte más por la respuesta al tratamiento que por los factores preexistentes al momento del diagnóstico. En ese sentido, tres trabajos publicados apuntan a resaltar ciertos parámetros de respuesta al tratamiento inmunosupresor que tienen implicancias pronósticas.

Miyake y col evaluaron 84 pacientes con HAI con un seguimiento regular durante un período medio de 70 meses. De ellos, 77 (92%) recibieron tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona y 11 (13%) evolucionaron a la cirrosis descompensada. En estos pacientes se observó que el uso de dosis bajas de esteroides al inicio del tratamiento (prednisolona < 20 mg), así como la recaída dentro de los tres primeros meses de la normalización de la TGP, o la persistencia de niveles elevados de TGP (>40UI/l) en el seguimiento, se vincularon a la progresión de la enfermedad. Estos datos resaltan que el fracaso del tratamiento inmunosupresor podría en algunos casos ser secundario a resistencia al tratamiento, pero también podría estar relacionado a un tratamiento insuficiente.

En función de estos resultados, tal vez debiera aceptarse la recomendación de los autores que postulan que el objetivo primordial del tratamiento debiera apuntar a mantener un valor normal de transaminasas con adecuadas dosis iniciales de esteroides para prevenir la progresión a la cirrosis.

Por otra parte, Mohamadmejad y col observaron que el tratamiento inmunosupresor tendría asimismo un impacto directo sobre el grado de fibrosis, y que siendo que la fibrosis es uno de los principales factores pronósticos en la enfermedad hepática crónica de cualquier origen dada su potencialidad de evolucionar a la cirrosis y la hipertensión portal, este concepto podría ser de fundamental importancia pronóstica. Para ello los autores evaluaron la evolución de pacientes que fueron tratados con inducción con Ciclosporina A o esteroides y valoraron la evolución de la fibrosis en biopsias pareadas. Observaron asimismo que la mejoría de la fibrosis fue paralela a la mejoría de la inflamación. Este hallazgo sugiere que la inflamación sería el gatillo de la fibrosis en la HAI y que el control de la inflamación mediante tratamiento inmunosupresor podría conducir finalmente a la regresión de la fibrosis y, por ende, a un mejor pronóstico en el lejano plazo.

Por último, es interesante detenerse en el trabajo de Tan y col que valora el pronóstico a largo plazo en aquellos pacientes que no responden al tratamiento inmunosupresor convencional. Para ello, al comparar pacientes con HAI que no fueron trasplantados (n=108) con pacientes que debieron ser sometidos a trasplante hepático (n=55), los autores observaron que aquellos que no presentaron en forma temprana (menor de seis meses) una mejoría en los niveles de transaminasas superior al 50% luego de iniciado el tratamiento inmunosupresor tuvieron mayor riesgo de requerir un trasplante hepático en el futuro que aquellos que respondieron dentro de los primeros seis meses de tratamiento. Esta observación resaltaría la necesidad de que en aquellos pacientes en los que no se observa una respuesta terapéutica temprana con el tratamiento convencional se considere la posibilidad de iniciar tempranamente esquemas terapéuticos alternativos, con agentes inmunosupresores como el tacrolimus, la ciclosporina o el micofenolato.

Lamentablemente en el curso del último año han habido pocas novedades en el manejo terapéutico de los pacientes que no responden o son intolerantes al esquema inmunosupresor convencional de esteroides con o sin azatioprina. Si bien han aparecido va-

rias publicaciones interesantes respecto a las posibilidades del uso de la budesonida,<sup>16</sup> el tacrolimus,<sup>17</sup> el micofenolato,<sup>17, 18</sup> la 6-tioguanina<sup>19</sup> e incluso la rapamicina, la mayoría de los estudios son reportes de casos o series con pequeños números de pacientes y en su mayoría retrospectivos, por lo cual no permiten sacar conclusiones firmes sobre cuál sería la mejor alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor, y particularmente en aquellos que presentan en la evolución de su enfermedad factores predictivos de mal pronóstico en el largo plazo. Hasta tanto no estén disponibles estudios controlados prospectivos y multicéntricos, deberemos esperar para valorar el impacto de los nuevos inmunosupresores en la sobrevida de estos pacientes.

## Referencias

1. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6: 605-621.
2. Mc Farlane IG. Autoimmune hepatitis: clinical manifestations and diagnostic criteria. *Can J Gastroenterol* 2001;15:107-113.
3. Lebovics E, Schaffner F, Klion EM, Simon C. Autoimmune chronic active hepatitis in post-menopausal women. *Dig Dis Sci* 1985;30:824-828.
4. Parker DR, Kingham JGC. Type 1 autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *QJM* 1997;90:289-296.
5. Schramm C, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde K-H, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587-1591.
6. Newton JL, Burt AD, Park JB, Mathew J, Bassendine MF, James OFW. Autoimmune hepatitis in older patients. *Age Ageing* 1997;26:441-444.
7. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848-857.
8. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type 1 autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cellactivity in liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-1516.
9. Czaja AJ. Natural history, clinical features and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1980;4:1-11.
10. Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, Álvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997;27:578-582.
11. 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;2:625-631.

12. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497.
13. Sanchez Urdazpal L, Czaja AJ, Van Holk B. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticoid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology* 1983;85:713-717.
14. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646-652.
15. Dufour JF, De Lellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-985.
16. Wiegand J, Schuller A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, Spengler U, Koletzko S, Jansen PLM, Hochhaus G, Mollmann HW, Prols M, Manns MP. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver International* 2005;25:927-934.
17. Chatur N, Ramji A, Bain VG, Ma MM, Marotta PJ, Ghent CN, Lilly LB, Heathcote J, Deschenes M, Lee SS, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the Study of Liver (CASL) experience with mycophenolate mophetil and tacrolimus. *Liver International* 2005;25:723-727.
18. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mophetil: Comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:819-825.
19. De Boer NK, Van Nieuwkerk CM, Aparicio Pages MN, de Boer SY, Derijks LJ, Mulder CJ. Promising treatment of autoimmune hepatitis with 6-thioguanine after adverse events on azathioprin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:457-461.
20. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Schneider BL, Emre S. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;1085-1089.