

HEPATITIS AUTOINMUNE: ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

**B. Benítez-Rodríguez¹, M.J. Rodríguez-Sicilia², J.M. Vázquez-Morón¹, H. Pallarés-Manrique¹,
M. Ramos-Lora¹**

¹Sección de Aparato Digestivo Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

²Sección de Aparato Digestivo Hospital de Cabra, Córdoba.

Resumen

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de curso insidioso que se define como la inflamación crónica del parénquima hepático de etiología desconocida. En su etiopatogenia parecen influir desencadenantes medioambientales y falta de tolerancia en pacientes genéticamente predispuestos que conllevan el ataque del parénquima hepático por parte de linfocitos T. Para su diagnóstico se requieren características histológicas y analíticas específicas, entre las que destacan hipergammaglobulinemia y la positividad para ciertos autoanticuerpos, que la clasifican en tipo I (ANA y/o ASMA y/o SLA/LP) y tipo II (LKM-1 y/o LC1). Dado que en rara ocasión la hepatitis autoinmune entra en remisión, el principal objetivo de su tratamiento es modificar su historia natural, además de aliviar la sintomatología, mejorar los parámetros bioquímicos y disminuir el componente inflamatorio y por tanto la fibrosis del tejido hepático.

Introducción

La Hepatitis Autoinmune (HAI) se define como una enfermedad necroinflamatoria del hígado usualmente crónica y progresiva, de etiología no suficientemente conocida. La complejidad en el diagnóstico de la Hepatitis Autoinmune se relaciona con la ausencia de un marcador patognomónico. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de

alteraciones inmunológicas, entre las que se encuentran la hipergammaglobulinemia, la presencia de autoanticuerpos y, generalmente, una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. La presentación clínica es muy variable, en forma de enfermedad aguda, fulminante o, por el contrario, de forma asintomática ó poco activa.

Es una enfermedad poco frecuente con una incidencia anual en Europa Occidental y Norteamérica de 1.9 por 100.000 habitantes¹ y una prevalencia estimada de 0.4 hasta 17 casos por 100.000 habitantes². Se describe una mayor incidencia en el sexo femenino y se puede presentar en cualquier edad. Es frecuente su asociación con otras enfermedades extrahepáticas autoinmunes.

Etiopatogenia

Actualmente se desconoce la etiología de la enfermedad, se sospecha que en individuos genéticamente predispuestos, algún agente ambiental activa el sistema inmune contra antígenos hepáticos, provocando una inflamación progresiva crónica^{1,2,3}. No se ha encontrado evidencia clara sobre cuál ó cuales son los posibles factores desencadenantes de la respuesta inmune contra antígenos hepáticos propios. Dos son los agentes más implicados, virus como los de las hepatitis A, B ó C, VHS tipo I ó el virus del sarampión, y diferentes fármacos ó toxinas ambientales, que pueden desencadenar toxicidad hepática por mecanismos inmunológicos. La hipótesis más aceptada es la del mimetismo molecular por la que un antígeno externo puede generar una respuesta inmune cruzada frente a antígenos hepáticos.

Un dato importante para el diagnóstico de la HAI es la presencia de autoanticuerpos, aunque su implicación

CORRESPONDENCIA

Beatriz Benítez Rodríguez, FEA Aparato Digestivo
Sección Aparato Digestivo
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Exterior Norte, S/N.
21005 Huelva
Teléfono: 685349504
sashabet5@hotmail.com

patogénica no está clara y de algunos desconocemos el autotígeno contra el cual se dirige. La HAI se ha clasificado en dos subtipos¹ teniendo en cuenta estos autoanticuerpos:

HAI tipo 1, se asocia con la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) ó frente al antígeno soluble hepático (SLA)/ hígado-páncreas (LP).

HAI tipo 2, se asocia con anticuerpos contra los microsomas hepatorenales tipo 1 (LKM-1) ó contra la proteína citosólica hepática (LC1).

Susceptibilidad genética

Aunque probablemente múltiples genes están implicados en el desarrollo de HAI, los genes HLA parecen jugar un papel dominante en la predisposición al desarrollo de esta enfermedad. En la HAI tipo 1 presentan una mayor prevalencia el alelo DR3, que se asocia con enfermedad severa y de desarrollo precoz y es más frecuente en niñas y mujeres jóvenes, y el alelo DR4, más frecuente en adultos y asociado a mayor incidencia de manifestaciones extrahepáticas, enfermedad moderada y mejor respuesta al tratamiento con corticoides. La HAI tipo 2 se ha asociado con los alelos DRB1 y DQB1.

La presencia de polimorfismos en genes, dentro y fuera de las regiones HLA, implicados en la inmunorregulación influye en el desarrollo de la HAI de forma sinérgica con los alelos HLA. En este sentido, recientes estudios ha detectado polimorfismos del gen CTLA-4 que provocan una disminución de su capacidad para la activación de los linfocitos T CD4, así como el polimorfismo TNFA*2 en el gen de TNF alfa que provoca la presentación de autoantígenos en el seno de un medio de citocinas que favorece una respuesta inmunológica tóxica⁴.

La mayor prevalencia de la HAI en mujeres no tiene una explicación clara. Tanto la influencia sobre la respuesta inmunitaria de las hormonas sexuales ó de genes con acción inmunomoduladora ligados al sexo podrían estar implicados.

Mecanismos de autoreactividad aberrante

La evidencia actual sugiere que existen defectos en los mecanismos inmunológicos de homeostasis que permiten una respuesta inmune contra el hígado. Recientemente se ha sugerido que a disfunción inmunorreguladora se caracteriza por un descenso en el número de linfocitos T CD4/CD25 y la alteración de su capacidad de expansión⁵. Un estudio reciente también ha demostrado una reducción similar en las subpoblaciones de células Natural Killer T (NKT)⁶.

Diagnóstico y clasificación

Para el diagnóstico de HAI se deberían tener en cuenta sobre todo criterios bioquímicos e inmunológicos. Además se considera muy conveniente y, a menudo obligada, la realización de una biopsia hepática para la valoración histológica. Igualmente, la respuesta al tratamiento inmunosupresor supone un importante criterio diagnóstico.

Parámetros clínicos

La clínica es muy inespecífica en la HAI, así el comienzo puede ser insidioso, con astenia, ictericia y artralgiás, pero con elevada frecuencia el paciente se encuentra asintomático y la sospecha diagnóstica se basa en la detección casual de alteraciones en los parámetros bioquímicos. Sin embargo, también es frecuente la presentación en forma de hepatitis aguda, ocasionalmente severa ó fulminante.

Predomina en el sexo femenino y en la mayoría de casos se presenta entre los 50 y los 70 años de edad. Es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes, en el paciente ó en sus familiares de primer grado.

Parámetros bioquímicos

Son también inespecíficos. Los valores de transaminasas pueden oscilar desde valores normales hasta concentraciones superiores a 50 veces el límite superior de la normalidad, con bilirrubina variable y escasa ó nula elevación de fosfatasa alcalina. Otra característica es el aumento de gammaglobulina e Ig G.

Autoanticuerpos

La detección de autoanticuerpos es uno de los aspectos fundamentales para el diagnóstico y además es la base de su clasificación, no obstante, es importante señalar que la presencia de autoanticuerpos por si sola no es suficiente para el diagnóstico de HAI. Para reforzar el diagnóstico es necesaria la presencia de títulos elevados de autoanticuerpos.

La HAI tipo I ó clásica, es la más frecuente (80% de casos), presenta anticuerpos ANA y SMA, este último es el más representativo y se relaciona con mayor actividad y gravedad de la enfermedad⁷. En la HAI tipo II son característicos los anticuerpos LKM-1. Este tipo es poco frecuente y afecta con más frecuencia a mujeres jóvenes. Suele tener un comienzo agudo y quizás un curso más agresivo, con recaídas más frecuentes al suspender el tratamiento.

Teniendo en cuenta que en un pequeño porcentaje de HAI no se detectan estos autoanticuerpos clásicos, podría ser de utilidad la determinación de otros anticuerpos menos

Tabla 1. Sistema de puntuación para hepatitis autoinmune.

PARÁMETROS CLÍNICOS	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS	PARÁMETROS HISTOLÓGICOS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
Sexo femenino -2	FA/ALT <1.5 +2 1.5-3 0 >3 -2	ANA, SMA ó anti-LKM >1/80 +3 1/80 +2 1/40 +1 <1/40 0	Hepatitis e interfase +3	Completa +2
Fármacos				Recaída al suspender el tratamiento +3
No +1				
Si -4				
Alcohol	Gammaglobulina ó IgG >2 x LSN +3 1.5-2 x LSN +2 1-1.5 x LSN +1 <1 x LSN 0	AMA + -4	Infiltrado linfoplasmocitario predominante +1	
<25g/día +2			Rosetas +1	
>60g/día -2		Otros autoanticuerpos positivos: SLA, LC1, LP, pANCA (sólo si autoanticuerpos clásicos -) +2	Ninguno de los anteriores -5	
Otras enfermedades autoinmunes +2		HLA DR3 ó DR4 (si anticuerpos -) +1	Alteraciones biliares -3	
		Marcadores de hepatitis vírica Negativos +3 Positivos -3	Otros hallazgos que sugieran otra etiología -3	
Diagnóstico pretratamiento		Diagnóstico postratamiento		
Probable	10-15	Probable	12-17	
Definitivo	>15	Definitivo	>17	

frecuentes en esta enfermedad. Los anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC-1) se relacionan con la HAI tipo II, asociados generalmente a los LKM-1 aunque a veces también aparecen en la HAI tipo I y están en relación con la progresión y con la actividad residual postratamiento. Un estudio reciente también detectó estos anticuerpos en pacientes con hepatitis VHC⁸. Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos tipo pANCA se pensó que eran exclusivos de la HAI tipo I pero también se han detectado en la tipo II. Los anticuerpos antiantígeno soluble hepático ó anti-hígado-páncreas (SLA/LP) pueden aparecer en la HAI tipo I y se les ha atribuido algún papel en la patogenia de la lesión hepática y en su propensión a las recaídas.

Parámetros histológicos

La apariencia histológica de la HAI es similar a la de la hepatitis crónica y, aunque ciertos cambios son característicos, no existen hallazgos específicos de HAI.

Se caracteriza por la presencia de hepatitis periportal ó de interfase, infiltrados linfoplasmocitarios y, a veces, formación de rosetas. Aunque las alteraciones biliares en la

histología son poco frecuentes, su presencia no excluye el diagnóstico ya que la respuesta al tratamiento es similar a los casos de HAI sin alteraciones biliares.

Criterios diagnósticos

Debido a las importantes dificultades que se plantean en el diagnóstico de la HAI, en 1993 el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) creó un sistema de puntuación para ayudar al diagnóstico de la HAI, este sistema presentaba una alta sensibilidad (97-100%) pero una especificidad baja (45- 92%), por lo que en 1999 estos criterios fueron revisados por este panel de expertos, configurando finalmente un sistema de puntuación en el que se evalúan 12 variables del paciente y mediante la que se obtiene una puntuación que clasifica a los pacientes como HAI ausente, probable ó cierta⁹ (**Tabla 1**). Estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad y son útiles en los casos atípicos y los casos de solapamiento, sin embargo, no aportan información sobre la severidad de la enfermedad ó su pronóstico y se trata de una escala poco útil en la práctica clínica diaria por su complejidad. Por este motivo, la IAIHG publicó unos criterios diagnósticos simplificados¹⁰

Tabla 2. Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI.

PARÁMETRO	VALOR	PUNTUACIÓN
ANA ó SMA +	> 1:40	+1
	>1:80	+2
Ig G ó nivel total de inmunoglobulina	> límite normal	+1
	> 1.156 mayor límite normal	+2
Histología hepática	Compatible con HAI	+1
	Típica de HAI	+2
Ausencia de hepatitis viral	No	0
	Si	+2

que evalúan solo cuatro parámetros (**Tabla 2**). Se habla de HAI probable cuando la puntuación es de 6 puntos y cuando es mayor ó igual a 7, se trata de HAI cierta. Estos criterios simplificados tienen una alta especificidad (97% para HAI probable y 9% para HAI cierta) pero una baja sensibilidad (88% para probable y 81% para cierta).

Síndrome de solapamiento

El síndrome de solapamiento ocurre cuando los pacientes cumplen criterios de HAI pero a su vez presentan alteraciones propias de enfermedades colestásicas autoinmunes (Cirrosis Biliar Primaria y Colangitis Esclerosante Primaria). Esto ocurre en el 7-20% de pacientes con HAI. Estos trastornos variantes actualmente carecen de una identidad establecida y una designación oficial, así pues pueden recibir distintos nombres como Cirrosis Biliar Primaria AMA negativa, Colangitis Autoinmune ó Colangitis Esclerosante Autoinmune¹¹.

Tratamiento

El tratamiento con corticoides induce remisión clínica e histológica en el 80% de pacientes en los 3 primeros años de tratamiento y reduce ó previene la fibrosis hepática en el 79% de casos.

La decisión de tratar a los pacientes con HAI es complicada debido a la variedad de presentaciones clínicas de la enfermedad, el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad moderada asintomática, las recomendaciones acerca de los objetivos del tratamiento, la existencia de casos de pacientes con intolerancia ó refractariedad al tratamiento convencional y la variedad de tratamientos inmunosupresores alternativos al tratamiento convencional. Por todo ello, las decisiones en el tratamiento pueden ser guiadas pero no existen pautas establecidas de tratamiento puesto que cada estrategia de tratamiento debe individualizarse en función del estado de cada paciente¹².

Tratamiento en HAI aguda severa (fulminante)

La HAI fulminante puede ser la forma de presentación inicial de la enfermedad ó bien aparecer como exacerbación en el curso evolutivo de la enfermedad crónica indolente.

Según el consenso de la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) de 2002, el tratamiento inmunosupresor está indicado en la HAI grave¹³ (**Tabla 3**).

El tratamiento con corticoides es eficaz en el 36-100% de pacientes con HAI fulminante, este rango de respuesta esta en relación en parte con el tiempo de instauración del

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento en la HAI.

<p>ABSOLUTAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de AST ó ALT > ó = 10 veces su valor normal • Elevación de AST ó ALT > ó = 5 veces, si asocian elevación de gammaglobulinas dos veces el límite normal • Datos histológicos de necrosis multilobulillar ó puentes de necrosis <p>RELATIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas • Concentraciones menores de AST, ALT, gammaglobulinas • Hepatitis de la interfase

tratamiento. La respuesta al tratamiento debe ser rápida, por lo que el tratamiento debe suspenderse precozmente si se produce un empeoramiento ó no se produce una mejoría de la enfermedad en las dos primeras semanas de tratamiento¹⁴.

No hay rasgos clínicos ni bioquímicos previos al tratamiento que permitan predecir una ausencia de respuesta al tratamiento. El sistema de puntuación MELD puede ser útil para determinar el riesgo y cuantificar la mejoría ó el empeoramiento. Un MELD \geq 12 puntos en el momento de presentación de la enfermedad tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 68% para el fracaso del tratamiento¹⁵.

Tratamiento en HAI moderada

El tratamiento de la HAI no grave (hepatitis de la interfase en la biopsia hepática, concentraciones de transaminasas $<$ 5 veces el valor normal y ausencia de síntomas) es un tema controvertido. La decisión de tratar a estos pacientes debería individualizarse valorando riesgos y beneficios, en este sentido algunos autores proponen tratar una hepatitis de la interfase con aumento de transaminasas más del doble del valor normal¹⁶.

La HAI moderada no tratada puede evolucionar a cirrosis en el 49% de casos en 15 años, el carcinoma hepatocelular y el fallo hepático pueden aparecer en el curso evolutivo de estos pacientes y los pacientes asintomáticos con frecuencia se vuelven sintomáticos. En los os pacientes con HAI moderada que no reciben tratamiento la mejoría es menos frecuente y más lenta que en los pacientes tratados (12% vs 63% $P= 0.006$), y su supervivencia a los 10 años es menor (67% vs 98% $P= 0.01$). La HAI tiene una naturaleza inestable y las fases de actividad moderada pueden intercalarse con fases de actividad severa que puede ser agresiva, es por esto que Czaja y colaboradores aconsejan el tratamiento de todos los pacientes¹⁷.

Tratamiento de hepatitis autoinmune con autoanticuerpos negativos

El tratamiento de la HAI seronegativa es idéntico al de la forma clásica pero este tratamiento no debe extenderse más allá de 3 meses si no se produce una mejoría y en esta situación debemos asegurarnos de que existe un adecuado cumplimiento terapéutico e incluso replantearnos el diagnóstico de HAI si el paciente cumple el tratamiento¹⁴.

Tratamiento de síndromes de solapamiento

Los síndromes de solapamiento deberían sospecharse cuando los pacientes con hepatitis autoinmune manifiestan rasgos clínicos, de laboratorio ó histológicos de colestasis

ó responden pobremente al tratamiento convencional con corticoides.

El manejo de los síndromes de solapamiento es empírico y basado en las manifestaciones predominantes de la enfermedad. Los pacientes con HAI y rasgos de Cirrosis Biliar Primaria (CBP) con niveles de fosfatasa alcalina por debajo del doble del valor normal pueden tratarse con corticoides¹⁸. Los adultos con niveles de fosfatasa alcalina mayores y aquellos con lesiones floridas de los conductos biliares en la histología son candidatos a tratamiento con corticoides y ácido ursodesoxicólico¹⁹. Aquellos pacientes con rasgos predominantes de CBP pueden ser tratados únicamente con ácido ursodesoxicólico.

Los adultos con HAI y Colangitis Esclerosante Primaria (PSC) habitualmente se tratan con prednisona y ácido ursodesoxicólico²⁰, pero cuando predominan los rasgos de HAI el tratamiento con corticoides parece ser beneficioso. Típicamente, estos pacientes responden peor al tratamiento que aquellos que asocian rasgos de CBP.

Los pacientes con síndrome colestásico en ausencia de CBP ó PSC pueden tratarse con prednisona, ácido ursodesoxicólico ó ambos dependiendo de los niveles de fosfatasa alcalina.

Pautas de tratamiento

El tratamiento consta de dos fases: inducción y mantenimiento de la remisión. Para la inducción de la remisión pueden seguirse dos pautas según el consenso de la AASLD, una con prednisona sola y otra en asociación con Azatioprina. Ambas terapias consiguen la remisión en el 75% de casos pero el tratamiento combinado requiere menos cantidad de prednisona por lo que presenta menos efectos adversos, por ello es el tratamiento de elección^{13,21} (**Tabla 4**). La monoterapia es el tratamiento de elección en los casos de citopenia severa, presencia de tumores, embarazo, ciclos cortos de tratamiento ($<$ 6 meses) y déficit de tiopuril-metil-transferasa (TPMT).

La remisión bioquímica, definida como la normalización de las cifras de transaminasas y gammaglobulina, se alcanza 1-3 meses después de iniciar el tratamiento en el 80% de casos pero la remisión histológica consistente en la normalización de la histología hepática no se alcanza hasta los 6-12 meses por lo que se debe realizar una biopsia de control 1-2 años después de iniciar el tratamiento y es entonces cuando se puede establecer el diagnóstico de remisión completa.

Una vez que se consigue la remisión bioquímica se puede iniciar el tratamiento de mantenimiento con la dosis mínima eficaz de prednisona ó prednisona y Azatioprina para mantener la remisión y una vez que se ha conseguido la remisión completa se puede intentar retirar el tratamiento si su duración ha sido de 2-3 años, aunque sería mejor esperar más tiempo puesto que la remisión sostenida tras la retirada del tratamiento es más frecuente si se ha mantenido al menos cuatro años.

Tabla 4. Tratamiento de la hepatitis autoinmune.**• MONOTERAPIA:**

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

Presentación aguda y actividad histológica severa:

Prednisona 1mg/Kg/d (hasta un máximo de 60mg/d) durante 1-2 semanas reduciendo paulatinamente en unas 6 semanas hasta la dosis de mantenimiento (10-15mg/d).

Presentación asintomática con leve actividad histológica:

Prednisona 20-30mg/d durante 1-2 semanas con reducción gradual hasta 5mg/d en remisión.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO:

Prednisona 2.5-10mg/d ó Azatioprina 50-100mg/d. Este último tratamiento es el preferido por la menor frecuencia de efectos adversos.

• TERAPIA COMBINADA:

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

Presentación aguda y actividad histológica severa:

Prednisona 30-60mg/d + Azatioprina 50-100mg/d durante 1-2 semanas.

Reducción gradual de la prednisona hasta 10mg/d manteniendo la dosis de Azatioprina hasta alcanzar la remisión

Presentación asintomática con leve actividad histológica:

Prednisona 15mg/d + Azatioprina 50mg/d durante 1-2 semanas. Reducción gradual de prednisona hasta 5mg/d manteniendo la dosis de Azatioprina hasta alcanzar la remisión.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO:

Si el tratamiento en monoterapia con Azatioprina no es capaz de mantener una remisión estable se recomienda asociarlo con Prednisona a dosis de 5-7.5mg/d.

Recidiva de la hepatitis autoinmune

En los 2 años siguientes a la retirada del tratamiento la enfermedad recidiva en el 20-100% de casos¹³.

Se define por un incremento de las cifras de transaminasas de al menos tres veces su valor normal y/ó un aumento de la gammaglobulina mayor de 2gr/dl, que se asocia con la reaparición en la biopsia de una hepatitis de la interfase.

El riesgo de recidiva es mayor en pacientes con hepatitis portal, haplotipo A1, B8, DR3, valores elevados de gammaglobulina antes de la retirada del tratamiento y en la progresión a cirrosis antes del tratamiento¹³.

El tratamiento de la recidiva consiste en iniciar de nuevo el tratamiento de inducción, con lo que se consigue la remisión en la mayoría de pacientes. Aquellos pacientes que han presentado más de 2 recidivas pueden realizar tratamiento con Prednisona a la mínima dosis eficaz para controlar los síntomas y mantener las transaminasas por debajo de 5 veces el valor normal ó recibir tratamiento con Azatioprina a dosis de 2mg/Kg/día de forma indefinida¹³. Este tratamiento no tiene que ser de por vida debiendo intentarse la retirada cuando existan criterios de remisión completa, puesto que el 13% de pacientes mantienen la remisión a los 5 años²².

Fracaso en el tratamiento

Se define como el empeoramiento clínico, analítico e histológico a pesar del tratamiento. El tratamiento consiste en administrar Prednisona en monoterapia a dosis de 60mg/d ó bien a dosis de 30mg/d en combinación con Azatioprina a dosis de 150mg/d durante 4-6 semanas y posteriormente reducir la dosis progresivamente cada mes de mejoría clínico-analítica hasta una dosis de mantenimiento¹³. El 70% de pacientes a los 2 años mejoran pero solo el 20% consiguen una remisión histológica.

Respuesta incompleta

Ocurre cuando se consigue una mejoría sin llegar a alcanzar la remisión ó bien cuando no se produce una mejoría pero tampoco se produce un empeoramiento. Ocurre en el 14% de casos y debe tratarse como un fracaso en el tratamiento. Si a pesar de ello persiste la respuesta incompleta se debe seguir la pauta de aquellos pacientes que recidivan más de 2 veces¹³.

Alternativas terapéuticas

Los tratamientos de segunda línea están indicados cuando se produce un fracaso, respuesta incompleta ó intolerancia al tratamiento estándar, cuando se desea evitar los efectos adversos de los corticoides en pacientes de riesgo y en terapias experimentales²³.

En el tratamiento alternativo en la HAI pueden emplearse: mofetil micofenolato, tacrolimus, ciclosporina.

Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados y controlados con estos tratamientos alternativos en la HAI y las series prospectivas son raras. La evidencia disponible para su uso en la HAI se basa en series de casos retrospectivos.

El empleo de los diferentes fármacos de segunda línea depende de las circunstancias del paciente y de las preferencias médicas. Así, el mofetil micofenolato está contraindicado en el embarazo por lo que la ciclosporina y el tacrolimus son preferibles en pacientes en edad fértil. Por el contrario, en pacientes de mayor edad, particularmente aquellos que presentan ó tiene alto riesgo de desarrollar diabetes ó insuficiencia renal, el mofetil micofenolato constituye una mejor opción como tratamiento de segunda línea²⁴.

Los resultados obtenidos con Budesonida han sido discordantes, podría ser útil en aquellos pacientes sin cirrosis que desarrollan efectos adversos severos con prednisona, no obstante, se necesitan más estudios que aclaren el papel de la budesonida en el tratamiento de la HAI^{24, 25}. No existe evidencia que apoye el uso de rutina del ácido ursodesoxicólico en la HAI fuera del contexto de los síndromes variantes ó en aquellos pacientes con colangitis esclerosante autoinmune^{21, 24}.

Trasplante hepático

Está indicado en aquellos pacientes en los que fracasa el tratamiento médico, en la HAI que se presenta como fallo hepático fulminante y el tratamiento se instaura demasiado tarde para poder ser efectivo y en casos de cirrosis avanzada^{21, 24, 26}. El pronóstico tras el trasplante es excelente con una tasa de supervivencia a los 5 años del 83-92% y a los 10 años del 75%²⁴. El riesgo de recurrencia tras el trasplante oscila entre 10-60% aunque esta raramente progresa a cirrosis ó fallo del injerto. La recidiva de la HAI es poco frecuente dentro del primer año probablemente por la fuerte inmunosupresión a la que se somete a los pacientes²¹.

El pronóstico tras el trasplante es mejor en la presentación aguda fulminante que en la forma crónica de la HAI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael P. Manns et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213.
2. Cooper GS et al. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2003; 2: 119-25.
3. Doaldson PT et al. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002; 22:353-63.
4. Czaja AJ et al. Immunopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:1224-31.
5. Sakaguchi S et al. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol*. 2004; 22: 531-62.
6. Ferri S et al. A complex immunoregulatory deficiency characterises type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48: S323.
7. Czaja AJ et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1068-73.
8. Béland K et al. Anti-LC1 autoantibodies in patient with chronic hepatitis C virus infection. *J Autoimmunity* 2004; 22: 159-66.
9. Álvarez F et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31:929-38.
10. Hennes EM et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
11. Manns MP et al. Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502- 1517.
12. Czaja AJ et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 207-15.
13. Czaja AJ et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
14. Czaja AJ et al. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *WJ Gastroenterol*. 2010; 28: 16 (8): 934-47.
15. Montazo-Loza AJ et al. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1138-45.
16. Heneghan MA et al. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 7-13.
17. Czaja AJ et al. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005; 25: 728-33.
18. Czaja AJ et al. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-365.
19. Czaja AJ et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries. *J Hepatol* 2006; 44: 251-52.
20. Floreani A et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J* 2005; 100: 1516-1522.
21. Orts Costa JA et al. Hepatitis Autoinmune. *An Med Interna* 2004; 21: 340-354.
22. Verma S et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type 1 autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1510-6.

23. Medina J et al. Review article: immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1-16.

24. Yeoman AD et al. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 771-787.

25. Corpechot C et al. The effect of ursodesoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 297-303.

26. Krawitt EL et al. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006 ; 354: 54-66.