

## Artículo de revisión

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXII Núm. 86

**Dr. Sergio Díaz Madero<sup>1</sup>**  
**Dra. Ericka Montijo Barrios<sup>1\*</sup>**  
**Dr. Roberto Cervantes Bustamante<sup>2</sup>**  
**Dra. Flora Zárate Mondragón<sup>1</sup>**  
**Dr. Ignacio Mora Magaña<sup>3</sup>**  
**Dr. Dante Bacarreza Nogales<sup>1</sup>**  
**Dr. Jaime Ramírez Mayans<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Médicos Adscritos al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

<sup>4</sup> Profesor Titular del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

# Tratamiento de la hepatitis autoinmune en niños y adolescentes: análisis cualitativo de la evidencia

## Resumen

**Introducción:** Los esteroides y la azatioprina son el tratamiento de primera línea de la hepatitis autoinmune (HAI). Sin embargo, para aquellos pacientes que no remiten y que desarrollan tolerancia o toxicidad se han ensayado nuevos tratamientos inmunosupresores.

**Objetivo:** Realizar un análisis basado en la evidencia del tratamiento de la HAI con inmunosupresores en población pediátrica.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en Medline, PubMed, EMBASE, DARE, Clinical Trials Registered, Bandolier, Ovid, Science-Direct, EBSCO, LILACS, Artemisa e IMBIOMED, de los estudios que hablan sobre tratamiento de la HAI en niños. Los resultados se organizaron en tablas y la información se analizó cualitativamente.

**Resultados:** Los esteroides y la azatioprina son los únicos agentes que se han estudiado en ensayos clínicos controlados en niños. Son efectivos y cuando se usan en combinación disminuyen el riesgo de toxicidad. La ciclosporina A es el segundo fármaco más estudiado y ha demostrado ser efectivo. No existen hasta la fecha estudios con otros inmunosupresores en niños con HAI.

**Conclusiones:** Los esteroides y la azatioprina constituyen el tratamiento inicial de la HAI y deben ser usados en combinación para disminuir los efectos adversos. La evidencia sugiere que la ciclosporina puede ser utilizada como tratamiento de segunda línea. No hay evidencia que soporte el uso de otros inmunosupresores en niños con HAI. Se requieren más ensayos clínicos controlados sobre el uso de inmunosupresores en esta población.

**Palabras clave:** Hepatitis, hepatitis autoinmune y tratamiento.

## Abstract

**Background:** Corticosteroids and azathioprine are considered first-line drugs in the treatment of autoimmune hepatitis. However, new treatments have recently been tested for those patients who do not respond, who develop tolerance or toxicity to these agents.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the different types of immunosuppressive drugs and their role in the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. To perform an evidence-based analysis on the treatment of children with autoimmune hepatitis treated with immunosuppressants.

**Methods:** An exhaustive review of the literature was made in Medline, PubMed, EMBASE, DARE, Clinical Trials Registered, Bandolier, Ovid, Science-Direct, EBSCO, LILACS, Artemisa and IMBIOMED databases. We searched for all the articles about the treatment with immunosuppressants for autoimmune hepatitis in children and adolescents. Results are presented in tables and data were analyzed qualitatively.

### \*Correspondencia:

**Dra. Ericka Montijo Barrios**

Dirección: Insurgentes Sur 3700-C, Col. Cuicuilco, Del. Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

Teléfonos: 52 (55) 1084-0900 ext. 1300

Correo electrónico: erickamontijo@yahoo.com

**Results:** Steroids (prednisone and prednisolone) and azathioprine are the only drugs that have been used in controlled clinical trials in pediatric population. Results from these studies show that steroids alone can induce remission. However, when used in combination with azathioprine, toxicity and tolerance are improved. Cyclosporine is a promising drug that has been used in a large series (open-label studies) of children with good results in the short term. No controlled trials have tested this agent. There is no evidence regarding the use of other immunosuppressive drugs for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents.

**Conclusion:** Steroids and azathioprine are still the mainstay of treatment for autoimmune hepatitis in children and adolescents. Combined therapy should be considered from the beginning since it is better tolerated and adverse effects are lower. Evidence suggests that cyclosporine could be used in case of treatment failure. There is no supportive evidence regarding the use of other immunosuppressants in treating this disease. Controlled clinical trials are further necessary to evaluate the role of other agents in pediatric population.

**Key words:** Hepatitis, autoimmune hepatitis and treatment.

## Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es un proceso inflamatorio progresivo, caracterizado por la presencia de hepatitis de interfase, autoanticuerpos séricos y, generalmente, una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor.<sup>1,2</sup> De no ser tratada, puede conducir a cirrosis e insuficiencia hepática.

La HAI fue la primera enfermedad crónica del hígado en la que se demostró mejoría en la sobrevida después del tratamiento medicamentoso.<sup>3</sup> Se sabe que hasta 50% de los pacientes no tratados muere por complicaciones de la enfermedad en menos de tres años y 90% a los 10 años. Sin embargo, la sobrevida a 20 años con tratamiento adecuado es superior a 80%. De cualquier forma, 40% de los pacientes desarrollará cirrosis dentro de los primeros 10 años.<sup>3</sup> La información sobre el seguimiento a largo plazo en niños con HAI es muy escasa. Saadah y cols. estudiaron retrospectivamente a 30 pacientes pediátricos en un periodo de 28 años y encontraron un pronóstico favorable, con 90% de sobrevida libre de transplante a 10 años y un estilo de vida normal —o muy cercano a la normalidad— en estos pacientes, a pesar de presentar cirrosis.<sup>4</sup>

El tratamiento consiste en el uso de inmunosupresores, de los cuales los esteroides y la azatioprina se consideran el estándar de oro. El principal problema del tratamiento con esteroides es su toxicidad. De 10 a 20% de los pacientes no responde o no tolera las dosis empleadas.<sup>5</sup> Es por ello que, prácticamente desde el descubrimiento de esta enfermedad, se han venido probando nuevos fármacos inmunosupresores con resultados variables.

## Objetivo

El objetivo del presente estudio es hacer un análisis de la evidencia disponible a la fecha, en cuanto al tratamiento con inmunosupresores de la hepatitis autoinmune en niños.

## Material y métodos

A través de una búsqueda exhaustiva en Medline, PubMed, EMBASE, DARE, Clinical Trials Registered, Bandolier, Ovid, Science-Direct, EBSCO, LILACS, Artemisa e IMBIOMED, se encontraron un total de 44 artículos en los que se evaluó el tratamiento de la HAI con inmunosupresores. Debido a la escasez de ensayos clínicos controlados, particularmente en población pediátrica, se decidió llevar a cabo el análisis cualitativo de la información disponible, desglosada por tipo de medicamento y con énfasis en el tratamiento en niños. Los resultados se agrupan en tablas según el tipo de fármaco.

## Resultados

En la **Tabla 1** se enumeran los estudios con esteroides y azatioprina,<sup>6-13</sup> mientras que en la **Tabla 2** se resumen aquellos con 6-mercaptopurina y 6-tioguanina.<sup>14-16</sup> La **Tabla 3** muestra los resultados con budesonida y deflazacort,<sup>17-23</sup> y la **Tabla 4** los estudios con ciclosporina.<sup>24-36</sup> La **Tabla 5** resume los estudios con mofetil-micofenolato,<sup>37-41</sup> en tanto que la **Tabla 6** muestra las publicaciones sobre tacrolimus.<sup>39,42-44</sup> Finalmente, en la **Tabla 7** se mencionan los estudios realizados con metotrexate<sup>45-47</sup> y ciclofosfamida.<sup>48,49</sup>

**Tabla 1.** Tratamiento con esteroides y azatioprina

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Imanieh MH <sup>6</sup>	Prospectivo, aleatorizado y comparativo	PDL vs. PDL+AZP	42 niños (NE)	Remisión clínica 41.6% con PDL vs. 42.9 con PDL+AZP ( $p=0.64$ ) y bioquímica en 36.8% con PDL vs. 33.3% con PLD y AZP ( $p=0.63$ ). Efectos adversos 79.3% con PDL vs. 23.1% con PDL y AZP ( $p=0.001$ ).
Arasu TS <sup>7</sup>	Prospectivo, no controlado y descriptivo	PDN+AZP	26 niños 3.5 - 15.75 años	Remisión clínica y bioquímica en 100%.
Maggiore G <sup>8</sup>	Retrospectivo y descriptivo	PDN+AZP	17 niños 1.5 - 15 años	15 de 17 presentaron remisión.
Soloway RD <sup>9</sup>	Prospectivo, controlado, doble ciego y aleatorizado	PDN vs. AZP vs. PDN+AZP vs. placebo	63 pacientes pospúberes 12 - 75 años	Sobrevida PDN=PDN/AZP >AZP o placebo ( $p<0.05$ ). Mejoría bioquímica PDN=PDN/AZP > AZP o placebo ( $p<0.01$ ). Tres de 17 con placebo y tres de 14 con AZP remitieron. Falla al tratamiento >AZP o placebo ( $p<0.05$ ) 6% falla al tratamiento con PDN o PDN+AZP ( $p<0.01$ ).
Takenami T. <sup>10</sup>	Cohorte, descriptivo	PDL+AZP	Cohorte 13 pacientes que no respondieron a PDN sola	Remisión en 12 de los 13 pacientes.
Murray-Lyon IM <sup>11</sup>	Prospectivo, doble ciego y aleatorizado	PDN vs. AZP	47 pacientes 41.5 18.8 años	Sobrevida a dos años 95% PDN y 72% AZP ( $p<0.5$ ). Mejoría bioquímica con PDN ( $p<0.05$ ) no con AZP. Desarrollo de várices siete de 13 con AZP y uno de 12 con PDN ( $p<0.05$ ).
Cook GC <sup>12</sup>	Prospectivo, aleatorizado y ciego simple	PDL vs. placebo	49 pacientes (3.5 a 61 años)	Mortalidad a seis años 13.6% con esteroide vs. 55% con placebo ( $p<0.01$ ).
Mistilis SP <sup>13</sup>	Cohorte, retrospectivo	AZP o 6MP con o sin esteroide	17 pacientes 9-54 años	Disminución de la dosis de esteroide en 14 de 17. Sobrevida a ocho años con tratamiento 62% vs. 58% sin tratamiento ( $p=0.1$ ).

PDN = prednisona; PDL = prednisolona; AZP = azatioprina; 6MP = 6-mercaptopurina; NE = no especificado

**Tabla 2.** Tratamiento con 6-mercaptopurina o 6-tioguanina

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Pratt DS <sup>14</sup>	Reporte de casos	6MP+PDN	Tres pacientes de 13, 17 y 35 años	Remisión en los tres casos.
Page AR <sup>15</sup>	Reporte de casos	6MP	Cuatro niños de cuatro a 13 años	Remisión en los cuatro casos (dos previamente tratados con esteroide).
De Boer NKH <sup>16</sup>	Reporte de casos	6TG+esteroide	Tres pacientes de 46 a 81 años	Remisión en los tres casos.

6MP = 6-mercaptopurina; PDN = prednisona; 6TG = 6-tioguanina

**Tabla 3.** Tratamiento con budesonide o deflazacort

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Wiegand J <sup>17</sup>	Prospectivo, abierto, no controlado	BUD	12 pacientes 10 a 70 años	Remisión completa 58%; remisión parcial 25%. Respuesta global al tratamiento 83%.
Czaja AJ <sup>18</sup>	Prospectivo, abierto, no controlado	BUD	10 pacientes 31 a 73 años	70% tuvieron deterioro clínico o desarrollaron complicaciones por el tratamiento.
Audegay P <sup>19</sup>	Reporte de caso	BUD	Femenino 83 años	Remisión.
Danielsson A <sup>20</sup>	Prospectivo, abierto no controlado	BUD; BUD+AZP	13 pacientes 19 a 70 años	Disminución significativa de ALT ( $P < 0.01$ ). Remisión 100%.
Csepregi A <sup>21</sup>	Prospectivo, abierto y descriptivo	BUD; BUD+AZP	18 pacientes 45.4 ± 21 años	Remisión global 83%. 70% remisión como droga de primera línea 100% remisión como tratamiento de segunda línea.
Rebollo Bernández J <sup>22</sup>	Prospectivo, abierto, no controlado	Deflazacort	15 pacientes 15 a 76 años	94% mantuvieron la remisión con deflazacort.
Bae SH <sup>23</sup>	Reporte de caso	Deflazacort	Niña 11 años	Mantuvo la remisión después de suspender PDN.

BUD = budesonida; AZP = azatioprina; ALT alanino aminotransferasa; PDN = prednisona

**Tabla 4.** Tratamiento con ciclosporina A

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Alvarez F <sup>24</sup>	Prospectivo, abierto y no controlado	CsA	30 niños de dos a 16 años y siete meses	Remisión 83% en seis meses y 100% en un año.
Debray D <sup>25</sup>	Retrospectivo	CsA ó CsA+PDN+AZP	15 niños de 6.5 años en promedio	Remisión 100% como tratamiento primario, después de recaída (sin esteroide) y en casos de falla hepática aguda en conjunto con esteroide y azatioprina.
Malekzadeh R <sup>26</sup>	Prospectivo, abierto y descriptivo	CsA	19 pacientes de 15 a 65 años	Remisión 79% (disminución significativa de ALT ( $p < 0.03$ )). Falla al tratamiento 5%. Toxicidad 16%.
Sciveres M <sup>27</sup>	Retrospectivo	CsA	Ocho niños de tres a 13 años	Remisión 100%.
Hyams JS <sup>28</sup>	Reporte de caso	CsA	Masculino de 14 años	Remisión.
Sherman KE <sup>29</sup>	Retrospectivo	CsA	Seis pacientes de 11 a 52 años	Remisión 83%.
Debray D <sup>30</sup>	Retrospectivo CsA+PDN+AZP	CsA ; CsA+PDN ; CsA+PDN+AZP	Nueve niños de dos a 20 años	Remisión 100% con CsA sola o en combinación con PDN o PDN+AZP.
Jackson LD <sup>31</sup>	Reporte de caso	CsA	Masculino de 17 años	Remisión.
Senturk H <sup>32</sup>	Reporte de caso	CsA+PDL	Femenino de 33 años	Remisión.
Launay V <sup>33</sup>	Reporte de caso	CsA+PDN+AZP	Niño de cuatro años	Mejoría clínica. Sepsis por <i>Candida</i> por inmunosupresión.
Fernandes NF <sup>34</sup>	Reporte de casos	CsA	Cinco pacientes de 19 a 29 años	Remisión 80%.
Ben Halima N <sup>35</sup>	Reporte de caso	CsA+PDN	Niña de 13 años	Remisión.
Perreault F <sup>36</sup>	Reporte de caso	CsA	Niña de 13 años	Remisión.

CsA = ciclosporina A; PDN = prednisona; AZP = azatioprina; PDL = prednisolona; ALT = alanino aminotransferasa

**Tabla 5.** Tratamiento con mofetil-micofenolato

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Richardson PD <sup>37</sup>	Retrospectivo	MMF+PDN	Siete pacientes 16 a 45 años	Remisión 71%.
Brunt EM <sup>38</sup>	Reporte de caso	MMF+PDN	Masculino 50 años	Mejoría histológica pero con alteraciones nucleares en hepatocitos.
Devlin SM <sup>39</sup>	Reporte de casos	MMF	Cinco pacientes (NE)	Remisión 100%.
Schuppan D <sup>40</sup>	Reporte de caso	MMF+PDN	Masculino 25 años	Mejoría clínica y bioquímica.
Chatur N <sup>41</sup>	Retrospectivo	MMF; AC; MMF+TAC	16 pacientes (11 con MMF y dos con TAC y MMF) 19 a 77 años	Remisión 64% con MMF solo.

MMF = mofetil-micofenolato; PDN = prednisona; TAC = tacrolimus; NE = no especificado

**Tabla 6.** Tratamiento con tacrolimus

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Chatur N <sup>41</sup>	Retrospectivo	MMF; TAC; MMF+TAC	16 pacientes (tres con TAC y dos con TAC+MMF) de 19 a 77 años	Remisión completa 0%. Remisión parcial con TAC 25%.
Aquel BA <sup>42</sup>	Retrospectivo	TAC	11 pacientes de 44 a 84 años	Remisión 91%.
Van Thiel DH <sup>43</sup>	Prospectivo, abierto y no controlado	TAC	21 pacientes de 38 a 46 años	Remisión 75%.
Heneghan MA <sup>44</sup>	Prospectivo, abierto y no controlado	TAC + PDN	Siete pacientes de 16 a 50 años	Remisión 86%.

TAC = tacrolimus; MMF = mofetil-micofenolato; PDN = prednisona

**Tabla 7.** Tratamiento con metotrexate o ciclofosfamida.

Autor	Tipo de estudio	Fármacos	Pacientes y edades	Resultados
Burak KW <sup>45</sup>	Reporte de caso	MTX	Femenino de 52 años	Remisión.
Venkataraman A <sup>46</sup>	Reporte de caso	MTX	Masculino de 59 años	Remisión.
Ortego-Centeno N <sup>47</sup>	Reporte de caso	MTX+PDN	Femenino de 36 años	Remisión.
Kanzler S <sup>48</sup>	Reporte de casos	CFM	Tres pacientes de 38 a 58 años	Remisión en los tres casos.
Gilmore IT <sup>49</sup>	Prospectivo, aleatorizado y doble ciego	CFM+PDL vs. PDL+placebo	10 pacientes (NE)	Seis pacientes recibieron CFM y alcanzaron remisión. Los efectos secundarios fueron moderados en cuatro pacientes y graves en un paciente.

MTX = metotrexate; PDN = prednisona; CFM = ciclofosfamida; PLD = prednisolona; NE = no especificado

## Discusión

Existe una gran variedad de medicamentos para aquellos pacientes con HAI que no responden satisfactoriamente al tratamiento convencional (esteroides y azatioprina), aquellos que presentan falla terapéutica, o quienes desarrollan toxicidad o intolerancia a los efectos adversos. En su mayoría, la evidencia del beneficio con estas alternativas de tratamiento se basa en poblaciones muy pequeñas y a menudo heterogéneas. Más aún, la mayoría de los estudios controlados se realizaron antes del descubrimiento de la hepatitis C y del diagnóstico de HAI, en los cuales no se siguen los criterios propuestos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune.<sup>2</sup>

En esta revisión se encontraron muy pocos estudios controlados y sólo uno de ellos fue llevado a cabo en pacientes pediátricos. Existen varias razones para dicha escasez: en primer lugar, la eficacia del tratamiento convencional es de aproximadamente 80%, lo que significa que un solo centro debería tener únicamente un número muy pequeño de pacientes que no haya respondido o desarrollado complicaciones suficientemente graves como para ser incluidos en nuevos estudios. Existe muy poca evidencia como para llevar a cabo estudios controlados que comparan el tratamiento convencional con otras alternativas de tratamiento, lo que crearía ciertos problemas éticos; y finalmente, en niños la enfermedad es muy rara, por lo que se necesitaría la cooperación de múltiples centros para llevar a cabo estudios a gran escala.

La falta de estudios clínicos controlados, con poblaciones similares y variables de desenlace comparables impide la realización de un análisis estadístico de esta información (metaanálisis).

El tratamiento convencional con esteroides, solos o en combinación con azatioprina, induce la remisión en 80% de los casos. Los primeros artículos relacionados con estos agentes se remontan a la década de 1950,<sup>3</sup> y curiosamente se encontraron sólo ocho estudios en la literatura que evaluaron este tipo de tratamiento.<sup>6-13</sup> De ellos, sólo tres estudiaron niños,<sup>6-8</sup> y de éstos sólo uno es un ensayo clínico controlado.<sup>6</sup> Los resultados de los estudios son consistentes en el sentido de que estos medicamentos pueden inducir y mantener la remisión. Sin embargo, el nivel de la evidencia es bajo y no permite concluir si los tratamientos, sólos o en combinación, son diferentes. El único estudio que analizó esta diferencia concluye que son igualmente efectivos para inducir la remisión,<sup>6</sup> pero no permite determinar su efectividad a largo plazo. Los autores

concluyen que el tratamiento combinado debe ser el preferido para ahorrar la dosis de esteroide y evitar su toxicidad. Dicho estudio, a pesar de ser un ensayo clínico controlado, tiene un puntaje bajo en la escala metodológica de Jadad (1 de 5).<sup>50</sup> La evidencia es aún escasa y hacen falta ensayos clínicos controlados para resolver algunas interrogantes, pero podemos concluir que el tratamiento en niños debe iniciarse siempre con esteroide en combinación con azatioprina para evitar la toxicidad.

En lo que respecta al uso de 6-mercaptopurina, se encontró un reporte de cuatro casos pediátricos,<sup>15</sup> en los que se observó remisión en dos pacientes tratados con monoterapia y en dos más en quienes fue utilizado por toxicidad o dependencia al esteroide. Uno de los pacientes desarrolló una complicación grave (mielosupresión), por lo que tuvo que suspender el tratamiento. La evidencia basada en un solo reporte de casos no permite sacar conclusiones definitivas; sin embargo, dado el potencial de mielosupresión, parece no haber en este momento razón para continuar realizando estudios con este agente, ya que existen otros medicamentos que han mostrado mejores resultados con menos efectos adversos.

Siete estudios han publicado la experiencia con el uso de budesonida y deflazacort.<sup>17-23</sup> Ambos esteroides tienen la ventaja teórica de un metabolismo hepático de primer paso de hasta 90%, por lo que la toxicidad en otros órganos es menos probable. Los resultados de los estudios son contradictorios, no han sido ensayos controlados y sólo en un reporte de caso se documenta la experiencia en niños. En este caso, la paciente remitió con prednisona, pero tuvo que abandonar el tratamiento por toxicidad y mantuvo la remisión con deflazacort. Algunos autores como Czaja, basados en sus análisis, recomiendan no continuar los estudios con estos medicamentos, mientras los resultados de otros autores sean prometedores. Se debe considerar la continuidad en la realización de estudios con estos agentes para determinar su efectividad real ya que, al parecer, sus efectos adversos son mucho menores. Por el momento no es posible recomendar su uso fuera del contexto de la investigación.

De 13 artículos en los que se utilizó ciclosporina<sup>24-36</sup> nueve se realizaron en niños. Sólo uno es prospectivo y ninguno de ellos fue controlado. Se ha utilizado como tratamiento de primera línea con excelentes resultados, así como para mantenimiento después de la remisión e, incluso, en casos de hepatitis fulminante o refractaria al tratamiento convencional. En todos los casos se reporta remisión y un bajo perfil de toxicidad con una buena tolerancia. No contamos

con estudios a largo plazo ni en poblaciones grandes y la evidencia es aún escasa para generalizar su uso. Sin embargo, parece apropiado llevar a cabo estudios bien diseñados que comparan el uso de ciclosporina contra el esquema convencional, tanto en la inducción a la remisión como en el mantenimiento, ya que los resultados preliminares son alentadores. Por el momento, aunque la evidencia es insuficiente, podemos considerar a la ciclosporina A como el fármaco de segunda línea en aquellos pacientes que presentan falla al tratamiento convencional.

Se encontraron sólo cinco estudios en los cuales se utilizó el mofetil-micofenolato como parte del tratamiento de HAI.<sup>37-41</sup> Ninguno es un ensayo clínico controlado y no se encontraron estudios en población pediátrica. En todos los casos, el fármaco se ha utilizado en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento de primera línea. Aún cuando los resultados son alentadores, se requieren ensayos clínicos controlados con este medicamento antes de recomendar su uso.

Cuatro estudios han utilizado al tacrolimus en el tratamiento de esta enfermedad,<sup>41-44</sup> dos de ellos en pacientes con HAI refractaria. En un estudio se usó como monoterapia y en otro en combinación con la prednisolona para la inducción a la remisión. En todos los casos se reporta una remisión rápida y sostenida después de utilizar este medicamento. Los dos últimos son estudios prospectivos abiertos y en ningún caso se incluyeron pacientes pediátricos. La evidencia es poca, pero los resultados también son alentadores. Se debe considerar utilizarlo en ensayos controlados. No obstante, hasta el momento no se puede recomendar para el tratamiento en niños.

Existen tres reportes de un solo caso, todos pacientes adultos con hepatitis autoinmune y alguna otra enfermedad reumática, en donde se utilizó metotrexate para el tratamiento de la enfermedad

concomitante y en quienes se observó mejoría de la hepatitis.<sup>45-47</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría de México se han presentado algunos casos de pacientes corticodependientes o corticorresistentes, en quienes se utilizó metotrexate con buenos resultados (datos no publicados). En todos los casos, el fármaco se ha utilizado en forma conjunta al tratamiento con prednisona y azatioprina (en dos pacientes desde el comienzo del tratamiento). La evidencia es aún escasa como para recomendar su uso en forma generalizada. Se requieren ensayos clínicos bien diseñados para demostrar su efectividad; así que por el momento no se puede recomendar su uso en niños con HAI.

Finalmente, en dos estudios se reportan los resultados del tratamiento con ciclofosfamida.<sup>48,49</sup> En un reporte de tres casos se observó mejoría después de la falla al tratamiento convencional con muy pocos efectos adversos. Sin embargo, en un estudio de 10 casos reportado previamente, se observó que la ciclofosfamida no fue superior a placebo y que los efectos adversos son muy importantes. En este caso, aunque la evidencia todavía es muy limitada, parece no haber justificación para continuar estudiando este medicamento en ensayos clínicos controlados, dado su potencial riesgo de toxicidad.

## Conclusiones

El tratamiento inicial con esteroides y azatioprina sigue siendo el de elección en el tratamiento de la HAI y deben iniciarse siempre en combinación para evitar efectos adversos. La ciclosporina A parece ser una alternativa segura y efectiva en niños que presentan falla con el esquema convencional. Hacen falta más estudios controlados para determinar los esquemas ideales de tratamiento así como para determinar la utilidad real de los otros inmunosupresores.

## Referencias

- Terminology of chronic hepatitis. International Working Party Report. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):181-9.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs K, et al. International Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Heneghan MA, Mc Farlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35(1):7-13.
- Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1297-302.
- Czaja AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):799-824.
- Imanieh MH, Khatamani G, Ghavanini AA. Comparison of prednisolone, alone or in combination with azathioprine regimens in treatment of autoimmune hepatitis: a prospective study. *Iran J Med Sci* 2000;25(1-2):67-71.
- Arasu TS, Wyllie R, Hatch TF, Fitzgerald JF. Management of chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 1979;95(4):514-22.
- Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104(6):839-44.
- Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63(5):820-33.

10. Takenami T, Sakaguchi K, Nishimura M, Miyake Y, Miyashita M, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 2001;55(6):341-7.
11. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.
12. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:155-85.
13. Mistilis SP, Blackburn CRB. The treatment of chronic active hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Australas Ann Med* 1967;16:305-11.
14. Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271-4.
15. Page AR, Condie RM, Good RA. Suppression of plasma cell hepatitis with 6-mercaptopurine. *Am J Med* 1964;36:200-13.
16. De Boer NKH, van Nieuwkerk CMI, Aparicio-Pages MN, de Boer SY, Derijks LJJ, et al. Promising treatment of autoimmune hepatitis with 6-thioguanine after adverse events on azathioprine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(4):457-61.
17. Weigand J, Schüller A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liv Int* 2005;25:927-34.
18. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-6.
19. Audeguy P, Signoret C. Hépatite autoimmune: intérêt du budesonide en cas d'intolérance à la prednisolone. *Presse Médicale* 1999;28(4):176.
20. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-90.
21. Cseszregi A, Röcken C, Treiber T, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1362-6.
22. Rebollo Bernández J, Cifuentes-Mimoso C, Piñar-Moreno A, Caunedo Alvarez A, Salas-Herrero E, et al. Deflazacort for long term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:630-8.
23. Bae SH, Kim JS, Kim DH. Deflazacort for type 1 autoimmune hepatitis in a korean girl. *J Korean Med Sci* 2006;21:758-60.
24. Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MTG, et al. Short-term cyclosporine induces a remission in children. *J Hepatol* 1999;30:222-7.
25. Debray D, Maggiore G, Girardet JP. Efficacy of cyclosporine in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135(1):111-4.
26. Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, et al. Cyclosporine A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321-7.
27. Sciveres M, Capral S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of cyclosporine as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209-17.
28. Hyams JS, Ballow M, Leitchner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:890-3.
29. Sherman KE, Narkevicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type 1 autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040-7.
30. Debray D, Maggiore G, Bernard O. Cyclosporine treatment of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:470.
31. Jackson LD, Song E. Cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune hepatitis. *Gut* 1995;36:459-61.
32. Senturk H. Treatment of corticosteroid-azathioprine resistant autoimmune hepatitis with cyclosporin A. *Indian J Gastroenterol* 1995;14(3):110-1.
33. Launay V, Gottrand F, Michaud L, Masy E, Turck D, Farriaux JP. Traitement par la cyclosporine d'une hépatite auto-immune révélée par une insuffisance hépatocellulaire aiguë. *Arch Pediatr* 1997;4:40-3.
34. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):241-8.
35. Ben Halima N, Chaabouni M, Karray A, Krichen A, Masmoudi H, et al. Ciclosporine a dans le traitement de l'hépatite auto-immune de l'enfant: à propos de 1 cas. *Tunis Medical* 2002;80(9):565-9.
36. Perreault F, Zentay D, Capron F, Tricote P, Odievre M, et al. Azathioprine-induced lung toxicity and efficacy of cyclosporine A in a young girl with type 2 autoimmune hepatitis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000;31:190-2.
37. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-5.
38. Brunni EM, di Bisceglie AM. Histological changes after the use of mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis. *Hum Pathol* 2004;35(4):509-12.
39. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate Mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004;18:321-5.
40. Schuppert D, Herold C, Strobel D, Schneider HT, Hahn EG. Successful treatment of therapy-refractory autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil. *Hepatology* 1998;28:A1960.
41. Chatur N, Ramji A, Bain BG, Ma MM, Marotta PJ, et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the study of liver (CASL) experience mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liv Int* 2005;25:723-7.
42. Aquel BA, Machicao V, Rosser B, Salyanarayana R, Harnois DM, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(9):805-9.
43. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, et al. Tacrolimus a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis : results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
44. Heneghan MA, Rizzi P, McFarlane IG, Portmann B, Harrison PM. Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis: potential role in remission induction. *Gut* 1999;44(Suppl 1):A61.
45. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990-3.
46. Venkataramani A, Jones MB, Sorrell MF. Methotrexate therapy for refractory chronic active autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3432-4.
47. Ortego-Centeno N, Salmeron-Escobar J, Callejas-Rubio JL, Parra-Ruiz J, Benticuaga-Martinez MN. Metotrexato en el tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(5):344.
48. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer Zum Büschensfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis: report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571-8.
49. Gilmore IT, Cowan RE, Axon ATR, Thompson RHP. Controlled trial of cyclophosphamide in active chronic hepatitis. *Br Med J* 1979;1(6171):1120-1.
50. Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.