



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANARRACIÓN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
SERGIO DÍAZ MADERO

TUTOR:
ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE



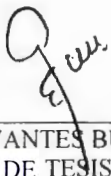
MÉXICO, D.F. FEBRERO 2006



DR. JOSE REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE PEDIATRIA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS

**DRA. ERICKA MONTIJO
ASESOR EXPERTO EN EL TEMA**

**DR. IGNACIO MORA
ASESOR EN METODOLOGÍA**

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, quien con su amor y paciencia, y a pesar de mis genios y malos humores siempre estuvo para ayudarme en este no tan fácil camino de ser pediatra. A mi papá, por ser siempre un ejemplo de integridad, compromiso, trabajo y dedicación. Has sido y eres mi mas grande influencia. Gracias por las oportunidades que me han dado y por el esfuerzo que han hecho para que alcance mis sueños. A los 2, los quiero y agradezco infinitamente.

A mis Hermanos:

Carlos, gracias por aguantarme y compartir conmigo todos estos años.

Be, gracias por hacerme reír como nadie todos los días.

Los quiero mucho.

A toda mi familia, por creer en mí y compartir conmigo esta pasión.

Emily:

Gracias por enseñarme a disfrutar cada momento de la vida. Eres mi inspiración y el motor que mueve mi vida. Gracias por todo tu apoyo y por todo el amor que me has dado. Te amo.

A Sebastián, por compartir conmigo toda su alegría y recordarme cómo ser niño de nuevo.

Un agradecimiento especial a Mayra, Silvio, Paco, Gaby, Alfonso, Brenda y Luis, porque lo han hecho todo más fácil. No puedo, ni quiero imaginar como hubiera sido sin ustedes. Ha sido un placer compartir mi vida con todos, y gracias por no dejarme caer.

A la Selva. Ustedes saben porqué.

A todos los que en algún momento se dieron el tiempo de enseñar, de escuchar o aprender algo conmigo. Gracias a los que fueron maestros, alumnos, amigos o todo al mismo tiempo.

Finalmente,

GRACIAS a todos los niños que pusieron su vida en nuestras manos, que nos permitieron aprender y ser parte de sus vidas. Son ustedes ahora parte de la mía.

CONTENIDO

I. Introducción	1
I.1. Aspectos Generales de la Enfermedad	1
I.2. Consideraciones Generales sobre el tratamiento de la Hepatitis Autoinmune	7
I.3. Tratamiento Convencional	8
II. Justificación del Estudio y Objetivos	9
III. Metodología	10
III.1 Búsqueda de la información	10
III.2 Análisis de la Información	11
IV. Resultados	11
Tratamiento convencional: Prednisona (PDN)/Prednisolona (PDL) y Azatioprina	11
6-Mercaptopurina y 6- Tioguanina	13
Los Nuevos Esteroides: Budesonide y Deflazacort	16
Ciclosporina	18
Mofetil Micofenolato	23
Tacrolimus	26
Metotrexate y Ciclofosfamida	28
V. Conclusiones	31
VI. Bibliografía	32

I. INTRODUCCIÓN

I.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

Definición

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es un proceso necrotico-inflamatorio progresivo, caracterizado por la presencia de hepatitis de interfase (periportal), hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos séricos, y una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor¹. Se considera que para su diagnóstico se deben descartar otras hepatopatías, agudas y crónicas como las hepatitis virales, la enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa 1 antitripsina. De no ser tratada, el curso de la enfermedad invariablemente lleva a cirrosis e insuficiencia hepática.

Historia

En 1950, Waldenström describió por primera vez la "Hepatitis Crónica" en mujeres jóvenes con hepatitis e hipergamaglobulinemia. Posteriormente esta hepatopatía crónica con manifestaciones sistémicas, recibió nombres como "Hepatitis Lupoide" (por presentar en algunos casos células LE), "Hepatitis Hipergamaglobulinémica Progresiva", y "Hepatitis Crónica Activa (CAH)". El término de "Hepatitis Autoinmune" fue sugerido por Mackay en 1965, y en 1966 Whittingham reportó por primera vez los anticuerpos anti músculo liso (SMA).

Posterior al descubrimiento de la hepatitis C en 1989 hubo mucha inseguridad sobre los criterios diagnósticos de HAI, por lo que en 1992 un panel de expertos clínicos y patólogos se reunieron en el reino unido y ofrecieron una nueva clasificación de HAI en términos de "definitiva" y "probable" y propusieron una puntuación diagnóstica para la enfermedad. Siguiendo a esta clasificación, el Grupo Internacional de Trabajo (International Working Group) se expandió a 40 investigadores de 17 países. En 1993 se reunieron en Chicago, en 1994 en Copenhagen y en Los Ángeles en el congreso mundial de gastroenterología 1994 para discutir varios aspectos sobre la HAI. La última reunión del grupo tuvo lugar en 1999, donde se propuso el sistema actual de diagnóstico². Desde entonces se viene utilizando la clasificación que prevalece hasta hoy, y se acuñó el término "Hepatitis Autoinmune", dejando atrás el término "Hepatitis Autoinmune Crónica", ya que el curso de la enfermedad es siempre crónico³.

Epidemiología

La HAI es una enfermedad rara, de la cual no se conocen con exactitud la incidencia y prevalencia. Mucha de la información viene de los estudios sobre CAH. Previo a la introducción del sistema de puntuación revisada por el grupo internacional de HAI no existía una manera estandarizada de estudiar a estos pacientes y como resultado los estudios incluyeron poblaciones muy heterogéneas. El único estudio publicado hasta la fecha en cuanto a epidemiología de HAI en que se ha buscado y excluido intencionalmente la hepatitis C fue realizado en Noruega, reportando una incidencia anual de 1.9x100,000 habitantes con prevalencia de 16.9x100,000. Sin embargo, en éste tampoco fue utilizada la clasificación del grupo internacional⁴.

Se menciona que de las hepatopatías crónicas en el adulto, la HAI corresponde entre el 10 y el 20%. En niños el porcentaje es menor. En un estudio italiano en 10 centros pediátricos en un periodo de 18 años se encontraron sólo 42 casos de HAI lo que corresponde al 1.2% de

las hepatopatías crónicas. En Belgrado se estudiaron 221 niños hepatópatas de los cuales el 7.7% tuvieron HAI. En Londres, entre 1973 y 1993 se encontraron 52 niños con HAI lo que correspondió al 1.2% de las hepatopatías³.

En cuanto a la población latinoamericana se reporta en Brasil que menos del 2% de las hepatopatías crónicas del niño corresponden a HAI, mientras que en centros de referencia la cifra va del 5 al 10%⁵. En México no se conoce su incidencia y prevalencia, sin embargo en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) por Ferreiro y cols. se reportan 36 casos en un periodo de 9 años⁶.

De forma general se puede decir que la HAI representa entre el 2 y 5% de las hepatopatías crónicas en pediatría⁷, aún cuando el 40% de las tipo 1 y el 80% de las tipo 2 tienen su inicio durante la niñez o adolescencia⁸.

La HAI afecta cualquier grupo etario y cualquier sexo, sin embargo afecta predominantemente a mujeres. Se ha reportado predominio femenino tan alto como 9:1⁷, sin embargo la mayor parte de los centros reportan 3.6:1⁹ ¹⁰. En el INP se reportó un predominio femenino del 66%⁶.

Sin embargo, como se mencionó previamente, debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la inhabilidad para excluir la hepatitis C antes de 1989 en los estudios de HAI es difícil e inapropiado comparar los resultados de los estudios. Se necesitan estudios epidemiológicos rigurosos utilizando la clasificación del grupo de trabajo internacional para definir adecuadamente el impacto de la enfermedad³.

Patogénesis

Los autoanticuerpos involucrados en la HAI no tienen un papel patogénico comprobado y tampoco se relacionan con la respuesta al tratamiento. La HAI es consecuencia de la predisposición genética, de la exposición a autoantígenos, de factores disparadores y de defectos en los mecanismos de inmunorregulación¹¹.

En cuanto a la predisposición genética, se ha observado una mayor susceptibilidad en pacientes con antígeno leucocitario humano (HLA) DR3 y DR4¹². En población mexicana el alelo DBR1 0404 presenta una asociación con HAI, sugiriendo la presencia de un gen de susceptibilidad localizado al locus DRB1¹¹.

Se sabe que prácticamente cualquier componente del hepatocito puede disparar la producción de autoanticuerpos. Sin embargo, la HAI tipo 2 es la única en la que el autoantígeno se ha identificado. Se trata de la citocromo monooxigenasa P-450 IID6 (CYP2D6), una enzima involucrada en el metabolismo de fármacos. El resultado de la exposición es la producción de anticuerpos anti-LKM1¹¹.

Los factores desencadenantes propuestos van desde los virus de hepatitis A, B y C, el virus del sarampión y el HIV. Recientemente, Cervantes y cols. reportaron 2 casos de HAI asociados con IgM contra parvovirus B19¹³. Fármacos como la Minociclina, Nitrofurantoína, Metildopa, Diclofenaco y Propil-Tiouracilo (PTU) también han sido implicados como detonadores. Estos últimos (diclofenaco y PTU) son capaces de producir un cuadro idéntico (clínica, bioquímica e histológicamente) al de la forma esporádica, que remite completamente al suspender el medicamento¹⁴.

Existe una respuesta moduladora de la respuesta inmunológica de la célula CD4. En la HAI tipo 1 se ha encontrado un polimorfismo del gen CTLA-4 (antígeno 4 citotóxico linfocítico) que altera dicha función moduladora, de manera que al activarse, los CD4 producen citocinas activadoras de linfocitos T citotóxicos y de células B con la producción siguiente de autoanticuerpos. Una vez que se activa la respuesta inmune, la destrucción de

hepatocitos es el resultado de la citotoxicidad mediada por células por expansión de linfocitos T citotóxicos sensibilizados hacia los autoantígenos. El daño directo es mediado por linfocinas. Se propone también el daño mediado por células, dependiente de anticuerpos¹¹.

Clasificación

De acuerdo con la clasificación más aceptada hasta el momento, existen 3 tipos diferentes de HAI con respecto al perfil de anticuerpos séricos¹⁵. La HAI tipo 1 es la más frecuente a nivel mundial y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (SMA). Se puede presentar a cualquier edad, pero predomina en mujeres menores de 40 años (70%). Se pueden encontrar anticuerpos asociados de tipo pANCA (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilo perinucleares) y el autoantígeno no ha sido definido. Se asocia hasta en el 30% a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis o colitis ulcerosa. La presentación usualmente es crónica y se encuentra hipergamaglobulinemia marcada⁸. La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el microsoma 1 de hígado y riñón (LKM1). Se presenta predominantemente en niñas entre los 2 y 14 años. Sólo el 4% de los adultos con HAI son tipo 2. El autoantígeno ha sido identificado (CYP2D6). Se asocia frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes como vitiligo, tiroiditis y *diabetes mellitus*. El inicio habitualmente es agudo y pueden o no tener hipergamaglobulinemia⁸. La HAI tipo 3 es clínica y bioquímicamente indistinguible de la tipo 1. Su epidemiología es muy similar. Sin embargo, lo que caracteriza a este tipo es la presencia de anticuerpos contra el antígeno soluble hepático (SLA) o el antígeno hígado-páncreas (LP). Se asocian hasta en el 74% con ANA o SMA por lo que muchos autores no consideran este grupo sino como una variante de la tipo 1⁹. Existen casos en los que no se encuentran anticuerpos, pero el cuadro clínico, la histología y la respuesta terapéutica a los esteroides es idéntica y se ha denominado hepatitis criptogénica. Esta clasificación no ha sido avalada por el grupo internacional de hepatitis autoinmune¹¹.

Cuadro Clínico

El cuadro clínico de la HAI se caracteriza por un espectro amplio de síntomas que van de leves a severos, con o sin manifestaciones extrahepáticas. Se han descrito 3 formas principales de presentación en niños. Se puede presentar como hepatitis aguda prolongada, como un cuadro crónico de inicio insidioso o con presentación fulminante con falla hepática. Un pequeño porcentaje puede cursar completamente asintomático y descubrirse accidentalmente con hepatomegalia o elevación de aminotransferasas en estudios de laboratorio por otras razones, ó por presentarse con datos de hipertensión portal con sangrado de tubo digestivo. Existe controversia entre los diferentes reportes en cuanto a cuál es la forma más frecuente de presentación. La mayoría coincide en que la forma más frecuente de presentación en niños y adolescentes es un cuadro de hepatitis aguda prolongada, indistinguible de la hepatitis viral. En estos casos se presenta astenia, adinamia, hiporexia, malestar general, con o sin fiebre, náusea, vómito y dolor abdominal seguidos de ictericia, coluria y acolia. Gregorio y cols.¹⁶ en su estudio de 20 años observaron que el 50% de los tipo 1 y el 65% de los tipo 2 tuvieron esta presentación. En Brasil, Porta⁵ refiere un estudio de 111 niños en el que el 89% de los casos se presentó con inicio agudo mientras que el resto se presentó con inicio insidioso. En Argentina, Galoppo reporta que el 73% de los casos de HAI tipo 1 se presentó como hepatitis aguda prolongada¹⁷. Lo anterior difiere

de lo reportado por Ferreiro y cols. en México⁶, quienes reportan que sólo el 22.7% tuvieron presentación aguda. Aquellos que inician insidiosamente presentan fatiga, anorexia, pérdida de peso, ictericia intermitente, hepatomegalia y esplenomegalia y pueden cursar con estigmas de insuficiencia hepática crónica.

Diagnóstico

Como se ha mencionado anteriormente, en 1992 surgieron por primera vez los criterios de diagnóstico de HAI¹⁸. En 1999, el grupo internacional de HAI se reunió para revisar los criterios antes mencionados². Los resultados del acuerdo se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1.
Criterios Descriptivos Para el Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune²

Característica	Definitivo	Probable
Histología hepática	Hepatitis de interfase con actividad de moderada a severa con o sin hepatitis lobular o necrosis en puentes centro-portal, pero SIN lesiones biliares o granulomas bien definidos u otros cambios prominentes sugestivos de otra causa	Igual que para el "definitivo"
Bioquímica sérica	Cualquier anomalía en las aminotransferasas séricas, especialmente (pero no exclusivamente) si la fosfatasa alcalina no está muy elevada. Concentraciones séricas normales de alfa 1 antitripsina, cobre y ceruloplasmina	Igual que para el "definitivo" pero pacientes con concentraciones elevadas de cobre o ceruloplasmina pueden incluirse siempre y cuando la enfermedad de Wilson haya sido excluida por medios apropiados.
Inmunoglobulinas séricas	Concentraciones de globulina sérica total ó gama globulina ó IgG mayor a 1.5 veces su valor normal	Cualquier elevación de globulina sérica, gama globulina o IgG por arriba de su límite normal
Autoanticuerpos circulantes	Seropositividad para ANA, SMA o anti-LKM1 a títulos mayores de 1:80. Títulos mas bajos (particularmente de LKM1) pueden considerarse significativos en niños. Seronegatividad para AMA	Similar al "definitivo", pero títulos de 1:40 o más. Pacientes seronegativos para estos anticuerpos, pero positivos para otros (SLA/LP, ASGP-R, LC1, pANCA)
Marcadores Virales	Seronegatividad para marcadores de infección reciente por hepatitis A, B o C.	Igual al "definitivo"
Otros factores etiológicos	Consumo de alcohol menor de 25g/día. Sin historia reciente de uso de drogas hepatotóxicas	Consumo de alcohol menor de 50g/día. Sin historia reciente de uso de drogas hepatotóxicas. Pacientes que han consumido cantidades mayores de alcohol o que se han expuesto recientemente a drogas hepatotóxicas pueden incluirse, si existe evidencia clara de daño continuo a pesar de la abstinencia de alcohol o la supresión de la droga.

IgG= Inmunoglobulina G; ANA=Anticuerpos Antinucleares; SMA=Anticuerpos Antimúsculo Liso; LKM1=Anticuerpos contra el Microsoma I Hepático y Renal; AMA=Anticuerpos Antimitocondriales; SLA=Anticuerpos contra el Antígeno Hepático Soluble; LP= Antígeno Hígado-Páncreas; pANCA=Anticuerpo Antineutrófilo Citoplásmico Perinuclear; ASGP-R=Receptor de la Asialoglicoproteína Hepática; LC1=Antígeno citosólico Hepático

Tabla 2.**Sistema de puntuación revisado para el diagnóstico de Hepatitis autoinmune²**

Parámetros/Características	Puntuación
Sexo femenino:	+2
Relación ALP:AST (6 ALT):	
<1.5	+2
1.5-3	0
>3	-2
Globulinas séricas o IgG mayor a lo normal:	
>2.0	+3
1.5-2	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
ANA, SMA o LKM1:	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
AMA positivo	-4
Marcadores de hepatitis viral:	
Positivos	-3
Negativos	+3
Historia de ingesta de fármacos:	
Positiva	-4
Negativa	+1
Ingesta diaria de alcohol promedio:	
<25g/día	+2
>60g/día	-2
Histología hepática:	
Hepatitis de interfase	+3
Infiltrado mayormente linfoplasmocitario	+1
Células hepáticas en roseta	+1
Ninguna de las anteriores	-5
Cambios biliares	-3
Otros cambios	-3
Otras enfermedades autoinmunes	+2
Parámetros adicionales (opcionales)	
Seropositividad para otros anticuerpos definidos	+2
HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	
Completa	+2
Recaída	+3
Interpretación de la Puntuación agregada	
Pre-tratamiento:	
Definitiva	>15
Probable	10-15
Post-tratamiento:	
Definitiva	>17
Probable	12-17

ALP=Fosfatasa alcalina; AST=Aspartato Aminotransferasa; ALT=Alanino Aminotransferasa; ANA= Anticuerpos Antinucleares; SMA= Anticuerpos Antimúsculo Liso; LKM-1= Anticuerpos contra el microsoma I hepático y renal; AMA= Anticuerpos Antimitocondiales; IgG= Inmunoglobulina G.

Se ha encontrado que el sistema de puntuación tiene una sensibilidad y especificidad que va de 97 a 100% y 44-87% respectivamente². Sin embargo la utilidad del sistema de puntuación no ha sido extensamente estudiado en pacientes pediátricos. Incluso algunos de los parámetros utilizados en el sistema de puntuación no son relevantes para niños, como por ejemplo el uso de alcohol. Sólo un estudio ha reportado la utilidad del sistema de puntuación en pediatría¹⁹. En éste se comparó la utilidad del sistema en pacientes pediátricos de 2 a 16 años con HAI y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). Se incluyeron 28 pacientes de los cuales 21 tuvieron HAI, 4 CEP y 3 un síndrome de sobreposición de ambas. El 86% de los niños con HAI tuvo una puntuación “definitiva”, mientras que el otro 14% fueron “probables”. Los 4 pacientes con CEP clasificaron como “otros” mientras los 3 con sobreposición clasificaron como “probables”. Los autores concluyen que el sistema es útil en niños, y que aquellos pacientes que no clasifiquen como definitivos o probables deben someterse a estudio colangiográfico. Así mismo, proponen que el consumo de alcohol sea eliminado del score para niños ya que al consumir menos de 25g/día los 2 puntos que se suman favorecería el diagnóstico de HAI en estos pacientes. Se sugiere que la puntuación de 13 se considere definitiva y probable entre 8 y 13. Así mismo, consideran que la relación fosfatasa alcalina (APL):AST sea sustituida por gama glutamil transpeptidasa (GGT):AST, ya que esta última es más específica para detectar lesión biliar obstructiva y la ALP en niños puede estar más elevada debido al metabolismo óseo.

Histopatología Hepática

El estudio histológico del hígado es esencial para el diagnóstico de HAI. Sin embargo, no existen características patognomónicas de la enfermedad. El diagnóstico se basa en el balance entre los hallazgos compatibles e incompatibles. De hecho, el diagnóstico no puede considerarse sin los patrones característicos de lesión.

La biopsia es importante no sólo para el diagnóstico, sino que es un marcador de respuesta al tratamiento, constituye una parte fundamental para el pronóstico de la respuesta al tratamiento y para la suspensión del mismo.

La hepatitis de interfase es el hallazgo histológico característico de la HAI. Los infiltrados linfocíticos o linfoplasmocitarios se extienden desde los espacios porta hacia el tejido acinar, donde se asocian al daño hepatocelular. La inflamación acinar puede limitarse a las regiones periportales (hepatitis de interface) o involucrar al acino entero (hepatitis lobular o panacinar). Las células plasmáticas típicamente son abundantes en la hepatitis de interfase, sin embargo hasta el 35% de los pacientes con HAI carecen o tienen muy pocas, y su ausencia no excluye el diagnóstico. Las rosetas de hepatocitos son comunes en la región periportal²⁰.

Se ha reportado que hasta en el 69% de los niños con HAI tipo 1 y en el 38% con tipo 2 puede haber cirrosis en la biopsia inicial (fibrosis con nódulos de regeneración)²¹. 40% de los pacientes desarrollará cirrosis dentro de los primeros 10 años, aún cuando la supervivencia a 5 y 10 años no es diferente en pacientes con o sin cirrosis si reciben tratamiento, mientras que el 50% fallece en 3 años y 90% en 10 años si no se trata²². A pesar de ello, existen varios reportes sobre la regresión de la fibrosis posterior al tratamiento con inmunosupresores^{23 24 25}.

Pronóstico a Largo Plazo

Como se refiere anteriormente el pronóstico de la HAI es sombrío si no es tratada. 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 encontrando un pronóstico favorable, con un 90% de sobrevida libre de transplante a 10 años y un estilo de vida normal o muy cercano a la normalidad en estos pacientes²⁶.

I.2. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Justificaciones de Tratamiento en Pacientes con HAI

La HAI es la primer enfermedad crónica del hígado en la que se demostró mejoría en la sobrevida después del tratamiento medicamentoso²⁷. Se sabe que hasta el 50% de los pacientes no tratados mueren por complicaciones de la enfermedad en menos de 3 años y el 90% en 10 años. Sin embargo, la sobrevida a 20 años con tratamiento adecuado es superior al 80%. De cualquier forma, el 40% de los pacientes desarrollará cirrosis dentro de los primeros 10 años, aún cuando la sobrevida a 5 y 10 años no es diferente en pacientes con o sin cirrosis²².

Se han publicado sólo 3 estudios controlados, aleatorizados en los que se demuestra mejoría clínica e histológica, así como en la sobrevida de los pacientes con HAI severa posterior al tratamiento con esteroides. Cabe mencionar que dichos estudios fueron llevados a cabo solamente en pacientes adultos^{28 29 30}. Los primeros estudios en niños, aún cuando no fueron controlados, también demostraron que se puede inducir y mantener la remisión con esteroides ya sea solos o en combinación con azatioprina³¹.

Las indicaciones absolutas del tratamiento en adultos son las siguientes:

1) AST > o igual a 10 veces lo normal; ó 2) AST > o igual a 5 veces lo normal + elevación de gama globulina > o igual a 2 veces lo normal; y 3) necrosis en puentes o necrosis multiacinar en la biopsia (las anteriores son recomendaciones clase I). En estos pacientes se ha observado una mortalidad de hasta 40% a 6 meses, y una sobrevida global de 27% a 10 años si no se inicia el tratamiento.

Las indicaciones relativas incluyen síntomas (fatiga, artralgias e ictericia), niveles séricos de gama globulina o AST menores al criterio absoluto, ó hepatitis de interfase.

Existe siempre el dilema de qué hacer con los pacientes con HAI pero aminotransferasas normales. La experiencia en otras enfermedades inflamatorias del hígado (específicamente hepatitis C) han mostrado que incluso datos leves de inflamación en la biopsia se relacionan con la aparición de cirrosis hasta en un 30% a 13 años. Más aún, está claro que la HAI es una enfermedad fluctuante, con periodos de exacerbaciones y remisiones, y que las aminotransferasas no son índices confiables de necro-inflamación. Es por lo anterior que varios autores recomiendan la toma de biopsia tanto para determinar la necesidad, como para monitorizar la respuesta al tratamiento.

En niños, el tratamiento debe iniciarse al momento del diagnóstico.

La indicación de tratamiento en los niños es similar a la de los adultos, sin embargo, la presentación de la enfermedad en niños suele ser mas severa, como se ha reportado ya en varios estudios^{16 32}. En el Instituto Nacional de Pediatría de México⁶ se encontraron datos de falla hepática en 63% de los casos al momento del diagnóstico, lo cual refleja la

gravedad del cuadro al diagnóstico en nuestro medio, aunque lo anterior también puede explicarse por un retraso en el diagnóstico. Las formas leves de presentación en adultos no se presentan en niños y hasta el 50% de los niños tienen cirrosis al momento del diagnóstico. Por esta razón se considera justificado iniciar el tratamiento desde el momento del diagnóstico⁹.

Metas del Tratamiento

El tratamiento debe continuarse hasta cumplir criterios de remisión, falla terapéutica, respuesta incompleta o si se desarrolla intolerancia al medicamento. Debe iniciarse siempre con la intención de lograr la remisión y discontinuar el tratamiento. 80 a 90% de los niños con HAI presentan remisión bioquímica en 6-12 meses. La remisión histológica se rezaga de 3 a 6 meses con respecto a la remisión bioquímica. La meta del tratamiento en pediatría es inducir mínima o ninguna actividad inflamatoria con la menor dosis posible. La decisión de suspender el tratamiento se basa en la evidencia de remisión prolongada (1 a 2 años) con un régimen de tratamiento estable. Sin embargo, la suspensión del tratamiento sólo es posible en el 20 a 30% de los niños. Se debe realizar biopsia hepática a todos los pacientes antes de suspender el tratamiento²².

Conceptos de Remisión, Recaída, Falla Terapéutica, Respuesta Incompleta y Toxicidad

La *Remisión* clínica, bioquímica e histológica se refiere a la ausencia de síntomas, resolución de las anomalías bioquímicas (excepto una elevación menor al doble de lo normal de AST) y mejoría de la histología hepática ya sea a la normalidad, a una hepatitis portal, o a cirrosis inactiva o mínimamente activa.

La *falla terapéutica* consiste en un incremento progresivo de AST o bilirrubinas a más de 67% de su nivel basal a pesar de un adecuado apego al tratamiento. La inhabilidad para inducir remisión o la toxicidad a los fármacos no se considera falla terapéutica.

Una *respuesta incompleta* se considera cuando hay mejoría clínica y por laboratorio pero que es insuficiente para cumplir con criterios de remisión.

La *toxicidad* connota el desarrollo de complicaciones severas relacionadas con el uso de medicamentos lo cual provoca la reducción prematura de dosis o la suspensión del esquema de tratamiento establecido.

Se considera *recaída* a la recrudescencia de los síntomas y anomalías bioquímico-histológicas posterior a la suspensión del tratamiento después de haber logrado la remisión³³.

I.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Desde la década de 1950 se observó que el tratamiento con esteroides de la hepatitis crónica en mujeres jóvenes causaba mejoría clínica. Así mismo, desde 1960 se realizaron los primeros estudios de tratamiento con 6-mercaptopurina y posteriormente con azatioprina, pero no fue sino hasta la década de 1970 cuando se publican los primeros estudios clínicos controlados de tratamiento de la entonces llamada hepatitis crónica activa. Desde entonces se definió que los esteroides, solo o en combinación con azatioprina mejoraban la sobrevida de los pacientes con HAI y se convirtieron en el tratamiento estándar de esta enfermedad. Como ya se ha mencionado este tratamiento es efectivo en el 80% de los pacientes, pero sólo un 20 a 30% logran suspender el tratamiento sin recaídas.

Esquemas convencionales de tratamiento

Los esquemas en niños son los siguientes:

- 1) Prednisona (o Prednisolona) sola: dosis inicial 2mg/kg/día por 2 semanas (dosis máxima 60mg/día). La dosis se disminuye gradualmente hasta una meta de 0.1 a 0.2mg/kg/día (ó 5mg / día).
ó
- 2) Prednisona a mismas dosis + Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día

Los 2 esquemas son igualmente efectivos. Algunos autores recomiendan iniciar con el esquema simple y agregar la azatioprina al momento de comenzar la disminución del esteroide. Otros agregan azatioprina sólo si no se puede disminuir la dosis del esteroide (ahorrador de esteroide), mientras que otros prefieren el esquema combinado por ser menos tóxico.

Los principales problemas del tratamiento con esteroides son su toxicidad e intolerancia secundaria a los efectos cosméticos. Del 10 al 20% de los pacientes no responden o no toleran las dosis empleadas. Es por ello que prácticamente desde el descubrimiento de esta enfermedad se han venido probando nuevos fármacos inmunosupresores con resultados variables.

El objetivo del presente estudio es analizar sistemáticamente toda la información disponible a la fecha en cuanto al tratamiento con inmunosupresores de la hepatitis autoinmune en niños.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

El tratamiento considerado como convencional en hepatitis autoinmune fue definido desde los primeros estudios en la década de 1970. Éste consiste en prednisona (o prednisolona), sola o en combinación con azatioprina. Como ya se ha mencionado, dichos estudios incluyeron exclusivamente pacientes adultos. No obstante, la HAI es una enfermedad que afecta también a niños y adolescentes. Los primeros estudios sobre tratamiento en este grupo de pacientes no fueron controlados y sin embargo demostraron la efectividad del tratamiento convencional. Desde entonces el tratamiento estándar con esteroides y azatioprina es el esquema de elección para el inicio de tratamiento en todas la edades.

El tratamiento convencional suele ser eficaz en un 80% de los pacientes en los 3 primeros años. Sin embargo, entre el 5 y 14% de los niños muestran resistencia primaria al tratamiento y sólo entre el 20 y 30% de los pacientes pueden suspender el tratamiento , por lo que desde hace mas de 20 años se han venido probando nuevos fármacos inmunosupresores con resultados variables.

El objetivo del presente estudio es hacer un análisis de la evidencia disponible hasta la fecha con respecto al uso, efectividad y seguridad del tratamiento con inmunosupresores en pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune.

III. METODOLOGÍA

III.1. BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Se llevó a cabo la búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PubMed, EMBASE, DARE, Clinical Trials Registered, Bandolier, OVID, Science-Direct, EBSCO, LILACS, ARTEMISA e IMBIOMED.

Se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible para la identificación de ensayos clínicos controlados descrita por Karen A. Robinson y Kay Dickersin en 2002⁽³⁴⁾.

A través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, se localizaron todos los artículos que hablaran sobre el tratamiento de hepatitis autoinmune con inmunosupresores.

Criterios de Inclusión

Tipo de Estudios y Participantes

Originalmente se considerarían en el estudio, sólo ensayos clínicos controlados, aleatorizados y casi aleatorizados, los cuales reportaran al menos 18 meses de seguimiento en niños de 1 mes a 17 años 11 meses con HAI y que hubieran recibido tratamiento con inmunosupresores. Sin embargo, los resultados de la búsqueda no aportaron más que un ensayo clínico controlado en población pediátrica, por lo que se decidió incluir en la revisión a todos los artículos que hablaran sobre el tratamiento de HAI con inmunosupresores, con énfasis en aquellos que incluyen tratamiento en niños.

Tipo de Intervenciones

Se incluyeron en el estudio todas las combinaciones de tratamiento inmunosupresor, los esquemas básicos de esteroides, solos o en combinación con azatioprina u otros inmunosupresores.

Criterios de Exclusión

Fueron excluidos de la revisión artículos en los que participaron pacientes con síndromes de sobreposición (overlap syndromes) como en el caso de pacientes con colangitis autoinmune y HAI u otras enfermedades autoinmunes.

Metodología de la Revisión

Los formatos de recolección de datos se estructuraron y completaron por los revisores principales (Pedro Gutiérrez, Ericka Montijo, Sergio Díaz y Roberto Cervantes). Las abreviaturas utilizadas incluyen HAI (Hepatitis Autoinmune), AST (Aspartato Aminotransferasa), ALT (Alanino Aminotransferasa), ANA (Anticuerpos Anti-Nucleares), SMA (Smooth muscle antibody- anticuerpos antimúsculo liso-), LKM-1 (Liver-Kidney Microsomal antibody 1), SLA (Soluble Liver Antigen) LP (Liver-Pancreas), AMA (Anti.Mitochondrial Antibodies), PDN (Prednisona), PDL (Prednisolona), AZP (Azatioprina), 6-MP (6 Mercaptopurina), 6-TG (6 Tioguanina), CsA (Ciclosporina A), TAC (Tacrolimus), MMF (Mofetil Micofenolato), CFS (Ciclofosfamida), y MTX (Metotrexate).

Clasificación Metodológica de los Estudios Clínicos

La calidad de los ensayos se calificó con base en el sesgo de atrición (incapacidad para completar el seguimiento), de detección (cegado de las medidas de desenlace) y de desempeño (cegamiento de la intervención). Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad⁽³⁵⁾ de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra así como utilizando los estatutos CONSORT.

VARIABLES DE DESENLAJE

Se incluyen en el estudio sólo aquellos ensayos que reportan como variables de desenlace al menos uno de los siguientes indicadores clínicos, bioquímicos o histológicos: resolución de las manifestaciones clínicas (astenia, adinamia, hiporexia, ictericia, ascitis, etc.), bioquímicas (disminución en los niveles de aminotransferasas, disminución de los títulos de anticuerpos –ANA, SMA o LKM-1, y disminución de los niveles de gamaglobulina) e histológicas (resolución o mejoría en datos de inflamación portal o lobular hepática).

III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

El protocolo de investigación contemplaba realizar un meta-análisis con los resultados de la revisión. Sin embargo, dada la escasez de estudios clínicos controlados que incluyan poblaciones, fármacos y desenlaces comparables no fue posible realizar un análisis estadístico. Se llevó a cabo la revisión sistematizada y los resultados fueron ordenados en tablas de acuerdo a los fármacos estudiados. Se realizó el análisis cualitativo de la evidencia (Meta-narración).

IV. RESULTADOS

A través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, se localizaron todos los artículos que hablaran sobre tratamiento de hepatitis autoinmune con inmunosupresores. Los resultados se muestran en las tablas 3 a 9.

Tratamiento convencional: Prednisona (PDN)/Prednisolona (PDL) y Azatioprina (AZP)

Se encontraron un total de 8 estudios referentes al tratamiento convencional con esteroides, solos o en combinación con azatioprina. Sólo 3 son estudios pediátricos, y de éstos, solamente uno es un ensayo clínico controlado (Tabla 3).

Los esteroides son efectivos para inducir remisión en pacientes con HAI. Las primeras observaciones sobre la posible utilidad del tratamiento con esteroides se remontan a 1951 cuando Kunkel³⁶ describe la respuesta favorable con cortisona en un grupo de mujeres con enfermedad hepática crónica, hipergamaglobulinemia e infiltración hepática con células plasmáticas. Unos años más tarde, Page y cols. comprobaron dichas observaciones en niños³⁷. En 1964, Page y su grupo observaron la posible utilidad de 6-MP en el tratamiento de esta enfermedad en 4 niños con la entonces llamada hepatitis de células plasmáticas, lo que sentó las bases para la utilización de AZP en esta enfermedad³⁸. En 1967, Mistilis³⁹ y su grupo probaron el tratamiento con AZP o 6-MP en 17 pacientes con CAH ya sea por intolerancia, toxicidad o falla con esteroides. Se encontró que 14 de los 17 mantuvieron el tratamiento por más de 4 años, con efectos adversos mínimos y mejoría clínica y sintomática. Se propuso utilizar estos fármacos en pacientes intolerantes o que no alcancen

Tabla 3.
Artículos sobre tratamiento convencional con esteroides y azatioprina

Autor	Título (Si Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. de Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Imanishi M.H. Kusumi G Ghazvini A. A	Comparison of Prednisolone alone and in combination with Azathioprine regimens in treatment of autoimmune hepatitis: a prospective study	Im J Med Sci 2000; 25(162):67-71	Prospectivo Aleatorizado Comparativo	Comparar las respuestas bioquímicas a los 2 tratamientos estándar en niños. Prednisolona sola o en combinación con Azatioprina	PDL Vs PDL + AZP	ALT, ALT, Gama globulina. Mejoría clínica (ictericia, hepatomegalia, acetia, fiebre y adenia)	42 niños. No especifica rangos de edad	No hubo diferencia en los rangos de respuesta entre los 2 regimenes. Menos adversos en el grupo con Azatioprina	El régimen combinado se prefiere por ser menos tóxico
Araou T.S. et al.	Management of Chronic aggressive hepatitis in children and adolescents	J Pediatr 1979; 95(4):514-522	Prospectivo No aleatorizado ni controlado	No se definen los objetivos. Evaluaron la respuesta con esteroides en días alternos después de la remisión. 3 pacientes no remitieron y se usó azatioprina	PDN inicialmente diario hasta la remisión y desde entonces en días alternos. Si no había remisión o recaída se agregó AZP(3 pacientes)	AST, gamma globulina, alomas, histología (necrosis "picnoma", fibrosis periportal)	26 niños 3.5-15.75 años	Remisión clínica 100% en 6m. Remisión bioquímica 100% en 9m. Recaida 50% de los pacientes(69% durante y 31% al suspender Tx). Complicaciones. Cushing que remitió con días alternos. Mejoría histológica	El Tx con días alternos es eficaz para suprimir la hepatitis crónica activa en niños con pocos efectos adversos.
Maggiore G. et al.	Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood	J Pediatr 1984;104(6): 839-844	Prospectivo No controlado Descriptivo	Se reporta la experiencia en 17 casos de hepatitis tratados con PDN y azatioprina	PDN y AZP	ALT, Gama globulina, histología, ANA, SMA, y LKM, alomas	17 niños 1.5-15 años	15 remisión clínica y bioquímica 2 fallaron (no remisión) 14 biopsias todas con mejoría. En 9 suspendieron Tx(8 recaídas). A largo plazo, 13 de los 15 siguieron en tx.	En la mayoría de los casos el tratamiento es efectivo para prevenir mayor daño hepático, pero debe mantenerse por tiempo prolongado antes de suspenderlo.
Soloway RD et al.	Clinical, Biochemical, and Histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatment and early prognosis	Gastroenterology 1972;63(5):820-833	Prospectivo Controlado Doble ciego Aleatorizado	Comparar los efectos de la prednisolona, la azatioprina o una combinación de ambas a dosis bajas contra placebo	1) PDN, 2) AZP, 3) PDN + AZP, 4) placebo	Clinica Biopsias/AST, gamma globulina, bilirrubina, VSG, TP y FA. Histológica: necrosis picnoma, normal, hepatitis inespecifica Toxicidad	63 pacientes pospuberles 12-75 años	PDN sola o en combinación con Azatioprina son superiores a placebo o azatioprina sola.	Los beneficios del tratamiento con PDN sola o en combinaciones con azatioprina son superiores a los riesgos de toxicidad
Takenami T. 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): 341-347	Cohorte Prospectivo Descriptivo	Evaluar los efectos de azatioprina en combinación dosis bajas de prednisolona en HAI intratable	PDN + AZP	ALT	41 pacientes 51.8 ± 14 años. De estos, se seleccionaron 13 que no respondieron a Tx con prednisolona, o con remisión incompleta o recaída.	Remisión completa en 12 de los 13 pacientes	El tratamiento combinado con Prednisolona y azatioprina es una alternativa satisfactoria para pacientes con HAI de difícil manejo con esteroide solo, o que sufren recaída durante el Tx de acetia con prednisolona
Murray-Lyon DA, et al.	Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis	Lancet 1973; 315-737	Prospectivo Doble ciego Aleatorizado	Comparar los efectos de PDN vs azatioprina en el Tx de la CAH. " Es el primero controlado de azatioprina" Hay 2 estudios previos observacionales	PDN Vs AZP	AST Bilirrubinas, gema globulina ANA, SMA, SOBREVIDA. Varios emofílicas	47 pacientes 41.5±18.8 años	Mayor sobrevida con prednisolona (significancia estadística dudosa). Gama globulina significativamente mas baja con PDN. Toxicidad significativa 33% ESTEROIDES. Mayor sobrevida de azatioprina comparado con un placebo histones(COOK et al). Poca toxicidad de azatioprina	Prednisolona es superior al mejorar la función hepática, prevenir vascos esofílicas y mejorar la sobrevida. Sin embargo en ocasiones la toxicidad es importante
Cook GC, et al.	Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis	Q J Med 1971; 40 159	Prospectivo Aleatorizado Cegamiento simple	Comparar PDN vs placebo en Tx de CAH	PDL Vs Placebo	Sobrevida. Mejoría clínica y bioquímica	49 pacientes (3.5 a 61 años) Grupo esteroide incluyó 7 menores de 20 años y el grupo control 5	Sobrevida a 2 años 86% con PDN vs 66% con placebo. Mortalidad en menores de 20 años 30% con esteroide y 60% sin éste.	Se debe utilizar esteroide durante la fase aguda en pacientes con CAH, ya que se incrementa la sobrevida. La dosis debe mantenerse lo mas bajo posible para evitar adversos.
Munilla SP, et al.	The treatment of active chronic hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine	Australia Ann Mod 1967;16:305	Prospectivo abierto	Reportar los efectos de AZP y 6-MP en el curso clínico de la CAH	AZP o 6-MP 3pacientes como Tx primero 14 pacientes por intolerancia, toxicidad o falla con esteroides	Mejoría clínica, bioquímica y sobrevida	17 pacientes 9-54 años	8 casos presentaron toxicidad. Sin embargo con dosis menores 14 libres de adversos. En 14 pacientes se disminuyó la dosis o cuya enfermedad no puede ser controlada.	6-MP o AZP es el fármaco de elección en pacientes con CAH que desarrollan complicaciones por esteroide o cuya enfermedad no puede ser controlada.

la mejoría sólo con esteroide. En el primer estudio clínico controlado llevado a cabo por Cook y cols.²⁸ con PDN se observó una mayor sobrevida en comparación con el placebo (86 vs 66%) a 2 años. En este estudio se llevó a cabo un análisis de acuerdo a la edad, y se incluyeron 7 pacientes menores de 20 años en el grupo de esteroide y 5 en el de placebo. Se encontró una mortalidad de 30% en el grupo de estudio contra un 60% con placebo. Así mismo, Soloway³⁰ demostró en su ensayo clínico que la PDN sola o en combinación con AZP son superiores a placebo ó a AZP sola, pero que la toxicidad es menor con el esquema combinado, y en 1973 Murray-Lyon²⁹ demostró que la PDN es superior a la AZP sola. Los anteriores pusieron de manifiesto que el tratamiento con esteroides, solos o en combinación con azatioprina son efectivos al inducir remisión y mejorar la sobrevida de los pacientes adultos con HAI. No fue sino hasta 1979 cuando Arasu³¹ demostró en un estudio no controlado que el tratamiento es eficaz en niños y adolescentes al mismo tiempo que el tratamiento en días alternos puede mantener la remisión y evitar los efectos adversos del tratamiento continuo. Posteriormente Maggiore³² publicó su experiencia con 17 niños tratados con PND y AZP combinado en todos los casos. 15 de los 17 pacientes tuvieron remisión y sólo 2 pacientes fallecieron con falla terapéutica. En 2001, Takenami⁴⁰ reportó una cohorte de 13 pacientes con HAI intratable con esteroides (todos adultos) a los que se dio tratamiento combinado resultando en remisión en 12 de los 13 pacientes, con lo que se propuso que el esquema combinado puede ser efectivo si no hay respuesta al esteroide solo.

Recientemente fue publicado en Irán un ensayo clínico controlado por Imanieh y cols⁴¹, en el que por primera vez se comparó el esquema de PDL sola contra el esquema combinado en niños con HAI. Mucho se había escrito en cuanto a la eficacia de ambos esquemas en pacientes pediátricos con gran variabilidad entre los diferentes autores. Algunos recomiendan el esquema combinado por una supuesta mayor efectividad, mientras que la mayoría lo prefiere por ser menos tóxico. El estudio antes mencionado incluyó un total de 42 niños y no se encontró diferencia en cuanto a la remisión en ambos grupos. Se encontró sin embargo una menor incidencia de toxicidad (estadísticamente significativa) en el grupo combinado.

La evidencia anterior sugiere: 1) que los esteroides inducen remisión clínica, bioquímica e histológica y mejoran la sobrevida de los niños con HAI ;2) que el esquema combinado con AZP es igualmente efectivo pero es menos tóxico y por tanto es el esquema de elección en pacientes pediátricos; y 3) que la AZP sola puede ser efectiva, pero que no es superior al tratamiento con esteroides y por tanto debe utilizarse solamente como ahorrador de esteroides y nunca como monoterapia durante la remisión.

Sin embargo, hacen falta más estudios clínicos controlados en población pediátrica para poder concluir definitivamente si alguno de los dos esquemas es mas eficaz.

6- Mercaptopurina y 6- Tioguanina

La AZP y 6-MP son agentes antiproliferantes que se han usado extensamente para inmunosupresión, trasplante y enfermedades autoinmunes. La AZP se convierte en 6-MP en el suero y ésta a su vez se metaboliza por dos vías. Por tal razón en ocasiones se han utilizado como agentes intercambiables. La primera vía metabólica, por medio de la hipoxantina fosforribosil transferasa forma los metabolitos activos (6-tioguanina) que se incorporan al ADN. Estos metabolitos inhiben la síntesis de purinas. La segunda vía produce los metabolitos inactivos a través de la enzima tiopurin metil transferasa. La actividad de dicha enzima ha sido evaluada en niños con HAI e intolerancia a la AZP, lo que ha permitido disminuir o aumentar las dosis según la actividad enzimática⁴².

Tabla 4.

Artículos sobre tratamiento con 6-mercaptopurina y 6-tioguanina

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Frait DS et al.	The successful treatment of Autoimmune Hepatitis with 6-Mercaptopurine after Failure with Azathioprine	Gastroenterology 1996; 110:271-274	Reporte de casos	Describir 3 casos que no toleraron o respondieron con AZP y que fueron tratados con 6 MP	6 MP Después de AZP + PDN	Mejoría clínica, bioquímica, histológica Tolerancia al Tx	3 pacientes 13 años(1) 17 años(2) 35 años(3)	<p>Px 1: Tx inicial con PDN remite pero con intolerancia. Se agrega AZP y no se pudo disminuir dosis de esteroides por aumento de aminotransferasas. Suspende AZP. Se agregó 6-MP y mejoró en 6 meses.</p> <p>Px 2: Inició tx con PDN con mejoría parcial, se agregó AZP y tuvo intolerancia. Se suspendió AZP y continuó con PDN con obesidad y acné severo. Se inició 6MP. Mejoría clínica, bioquímica e histológica.</p> <p>Px 3: Inició Tx con PDN cushing severo. Se agregó AZP con intolerancia. Se inició 6MP con mejoría.</p>	Si no hay respuesta o se desarrolla intolerancia a AZP, la 6MP es buena opción como aborrador de esteroides
Page A R, et al	Suppression of plasma cell hepatitis with 6-mercaptopurine	Am J Med 1964 ;36:200-213	Reporte de 4 casos	Reportar 4 casos de hepatitis de células plasmáticas que tuvieron respuesta al tratamiento con 6-MP	6-MP	Mejoría Clínica y bioquímica	4 niños 1.-no especifica edad 2.-niña de 4 años 3.-niña de 11 años 4.-niña de 13 años	<p>1. Mejoría con esteroide el cual se suspende por complicaciones graves. Se inicia 6MP con mejoría.</p> <p>2. Mejoría con esteroide pero sin poder disminuir la dosis. Suspende esteroide e inicia 6-MP con mejoría, pero desarrolla mielotoxicidad severa.</p> <p>3.- Inicia 6 MP sola con buenos resultados.</p> <p>4. Inicia 6-MP sola con buenos resultados.</p>	Los pacientes tratados con 6-MP muestran mejoría en las pruebas de función hepática, aún antes de la disminución en la hiperгамaglobulinemia

Tabla 4. *continúa...*

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
De Boer NKH, et al.	Promising treatment of autoimmune hepatitis with 6-thioguanine after adverse events on azathioprine	Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17(4):457-461	Reporte de casos	Describir 3 casos que no toleraron azatioprina pero toleraron bien 6 tioguanina con mejoría clínica	6-TG después de AZP + PDN	Tolerancia al Tx Mejoría bioquímica y clínica	3 pacientes 81 años(1) 46 años (2) 58 años (3)	<p>Px 1: Tx inicial con PDN. Desarrolla hiperglicemia leve. Se agrega AZP con intolerancia y suspende. Mantiene PDN pero hay aumento de transaminasas. Se inicia 6 TG con buena tolerancia y mejoría bioquímica.</p> <p>Px2: Inicia PDN y posteriormente AZP con intolerancia. Comenzó Mofetil nicoferolato sin lograr remisión. Desarrolla Colangitis esclerosante primaria y Dx sobroposición. Empeora nuevamente y reinicia AZP con intolerancia. Cambia AZP por 6TG. Se logra disminuir PDN con mejoría.</p> <p>Px 3: Inicia con PDN y AZP pero con recaída bioquímica frecuente. Un internamiento por pancitopenia. Se cambió esquema a PDN + 6TG. Mejor tolerancia pero sin mejoría en las transaminasas.</p>	En pacientes intolerantes a AZP o 6MP se debe considerar el uso de 6 TG

Se encontraron solamente 3 reportes de casos en los que se ha utilizado 6-MP o 6-TG en el tratamiento de la HAI. (Tabla 4)

En 1964, Page³⁸ y su grupo utilizaron por primera vez la 6-MP en 4 niños con hepatitis de células plasmática. En los 4 pacientes se observó mejoría con el tratamiento. 2 de estos habían sido tratados previamente con esteroides. Sólo uno de ellos desarrolló complicaciones serias debido al tratamiento con 6-MP. Dicho estudio, sin embargo fue realizado antes de definirse el tratamiento convencional con los estudios de Cook, Soloway y Murray-lyon,^{28 29 30} por lo que la 6-MP fue utilizada sola, y no en combinación con el esteroide.

En el estudio realizado por Pratt⁴³, se describen 3 casos, 2 de los cuales son pediátricos (13 y 17 años) en quienes se suspendió el tratamiento con AZP ya sea por intolerancia o por falla terapéutica. El primer paciente (13 años) presentó remisión bioquímica 6 meses después e histológica 2 años después de iniciar el tratamiento con 6-MP a pesar de la falla terapéutica inicial con AZP. En el segundo caso, el paciente (17 años) presentó intolerancia (nausea, y vómitos) secundario al uso de AZP. Se agregó 6-MP como ahorrador de esteroides por complicaciones estéticas severas. 8 meses después de iniciado el tratamiento los niveles de ALT se normalizaron, así como también fue posible disminuir la dosis de esteroide. Se encontró también remisión histológica. En el tercer caso el paciente desarrolló intolerancia a la AZP por lo que se suspendió, iniciando tratamiento con 6-MP y logrando la remisión, sin desarrollo de complicaciones. La diferencia en la eficacia y toxicidad entre ambos fármacos no es clara, ya que la 6-MP deriva de AZP. Se presupone que se deban a diferencias enzimáticas en su metabolismo.

La evidencia sugiere que en pacientes intolerantes a APZ o que no respondan al tratamiento la 6-MP puede ser un buen ahorrador de esteroides. Sin embargo, la información es muy limitada y se deben realizar más estudios antes de recomendar su uso rutinario.

En 2005, DeBoer⁴⁴ publicó 3 casos de pacientes intolerantes a AZP en quienes se utilizó la 6-TG. Dos de los 3 pacientes lograron la remisión clínica y bioquímica, mientras que uno tuvo mejoría en la tolerancia, sin presentar mejoría bioquímica. Los resultados sugieren que en pacientes intolerantes a AZP el uso de 6-TG puede ser benéfico. Sin embargo, la información es muy limitada como para recomendar su utilización. Mas aún, el fármaco no ha sido probado en niños con HAI.

Los nuevos esteroides: Budesonide y Deflazacort

Aún cuando el tratamiento convencional ha demostrado ser eficaz, hasta un 80% de los pacientes desarrolla complicaciones derivadas del tratamiento con esteroides. Afortunadamente la mayoría de estos son leves, pero un 13% de los pacientes presentan toxicidad importante^{10 14 45}. Por tal razón es que se han venido buscando nuevas estrategias de manejo para pacientes con HAI.

Los nuevos esteroides Budesonide y Deflazacort han sido evaluados en pacientes con HAI (Tabla 5).

El budesonide es un esteroide de segunda generación que tomado por vía oral sufre metabolismo hepático de hasta el 90%, donde el fármaco puede ejercer su acción y debido a su metabolismo extenso, es prácticamente no tóxico a nivel sistémico.

Se han publicado hasta la fecha sólo 4 estudios con budesonide en el tratamiento de pacientes con HAI, ninguno de los cuales se realizó en población pediátrica. Así mismo, no existe ningún estudio clínico controlado al respecto y los resultados han sido contradictorios.

Tabla 5.
Artículos sobre tratamiento con nuevos esteroides

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Wiegand J, et al.	Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis	Liver Int 2005; 25:927-934	Abierto Prospectivo No cegado No aleatorizado No controlado Piloto	Evaluar la budesonida como opción terapéutica en la remisión inicial de pacientes con HAI sin Tx previo	Budesonide	AST, ALT No sobrevida ni mejoría clínica o histológica	12 pacientes 10-70 años	Remisión completa 58% de los pacientes. Remisión parcial 25%. Por tanto 10/12 pacientes respondieron bioquímicamente. 1 con DM esteroidea retirado y uno no respondió	Efectivo y bien tolerado. Debe ser evaluado en estudios controlados
Czaja AJ, Lindor KD.	Failure of Budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis.	Gastroenterology 2000;119:1312-1316	Estudio Piloto Abierto, Prospectivo, No aleatorizado ni cegado	Evaluar la utilidad del Budesonide en pacientes dependientes al tratamiento con esteroide	Budesonide 9mg/día en pacientes cortico-dependientes	Mejoría clínica y bioquímica	10 pacientes	3 pacientes entraron en remisión clínica y bioquímica. 7 tuvieron deterioro o intolerancia	El tratamiento con budesonide tiene baja frecuencia de remisión y alta frecuencia de falla terapéutica y toxicidad en este grupo de pacientes.
Audegay P Signoret C.	Hépatite auto-immune : intérêt du budesonide en cas d'intolerance à la prednisolone	Presse Médicale 1999 ;28(4) :176	Carta al editor Reporte de un caso	Describir un caso en que la intolerancia a PDN mejoró con Budesonide con buena remisión	Budesonide por intolerancia a la PDL	Mejoría clínica y bioquímica Tolerancia	1 paciente 83 años (fem)	Buena tolerancia y PFH normales.	Buena tolerancia y similar actividad que PDN
Danielsson A, et al	Oral Budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis	Aliment Pharmacol Ther 1994;8:585-590	Prospectivo Abierto No cegado No aleatorizado	Evaluar si el budesonide puede inducir remisión bioquímica en pacientes con HAI	Budesonide	Remisión bioquímica	13 pacientes 19-70 años	Disminución en niveles de AST, ALT y gama globulina en 6 semanas	El budesonide oral parece disminuir la inflamación hepática en HAI con baja frecuencia de efectos adversos sistémicos
Rebollo Bernádez J, et al.	Deflazacort for long term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis	Rev Esp Enferm Dig 1999; 91:630-638	Prospectivo Abierto	Evaluar la efectividad del deflazacort para mantener la remisión en pacientes previamente tratados con HAI tipo 1	Deflazacort posterior a Tx con PDN sola o combinada con AZP	Remisión bioquímica	15 pacientes 15-76 años	El reemplazo de PDL por deflazacort mantuvo la remisión en el 100%. No se evaluaron efectos adversos.	El deflazacort parece ser útil para mantener la remisión.

En 1994 Danielsson⁴⁶ utilizó por primera vez el budesonide en 13 pacientes con HAI (11 de los cuales presentaron complicaciones durante el tratamiento convencional). Se reportó exclusivamente mejoría bioquímica en 6 a 10 semanas en el 100% de los pacientes y sin efectos adversos. Audegay y Signoret⁴⁷ describieron el caso de un paciente de 83 años quien sufrió de intolerancia a la PDN y se le administró budesonide, manteniendo la remisión y con disminución importante de los adversos. En el 2005 fue publicado un estudio por Weigand⁴⁸ en 12 pacientes que no habían sido tratados previamente. 10 de los 12 tuvieron respuesta al tratamiento. El 58% obtuvo remisión completa y 25% remisión parcial. Un paciente fue retirado del estudio por haber desarrollado diabetes esteroidea y otro presentó falla terapéutica. Contrario a esto, en el 2000, Czaja⁴⁹ publicó un estudio piloto en 10 pacientes corticodependientes a los que se administró budesonide. 3 pacientes tuvieron remisión clínica y bioquímica, mientras que 7 se deterioraron o desarrollaron intolerancia. Concluyeron que el budesonide no debe utilizarse en este grupo de pacientes y que la evidencia obtenida no justifica la evaluación del fármaco en estudios clínicos controlados.

La evidencia sugiere: 1) que el budesonide puede inducir remisión en algunos pacientes con HAI; 2) que en general es bien tolerado y disminuye la aparición de efectos adversos relacionados con esteroide; 3) que sin embargo los resultados son contradictorios; y 4) que este medicamento no ha sido probado en niños, por lo que no debe recomendarse su uso en esta población. Hacen falta estudios clínicos controlados en poblaciones mas grandes para determinar su utilidad y seguridad en el tratamiento de esta enfermedad.

El Deflazacort es un derivado oxazolinico de la PDL con menos efectos sobre el metabolismo óseo y de los carbohidratos. En un estudio abierto de 15 pacientes con HAI tipo 1 se probó el deflazacort para mantener la remisión después de haber sido lograda con el tratamiento convencional. La remisión fue sostenida en el 100% de los pacientes y ningún paciente desarrolló toxicidad. El 94% de los pacientes desarrolló un incremento no significativo en las cifras de ALT⁵⁰.

La evidencia sugiere que el deflazacort puede ser eficaz para mantener la remisión en pacientes con HAI tipo 1. El medicamento no ha sido probado en niños, por lo que su uso no puede recomendarse en esta población. Se requieren estudios clínicos controlados para determinar su utilidad real en el tratamiento de la HAI.

Ciclosporina

Después de los esteroides y la azatioprina, la ciclosporina es el fármaco que ha sido mas estudiado. Se encontraron un total de 13 publicaciones referentes al uso de ciclosporina en el tratamiento de hepatitis autoinmune. De estas, 9 hablan de tratamiento en niños, 5 son reportes de caso, 3 son estudios retrospectivos y sólo 1 es un estudio prospectivo piloto, no controlado. No se encontró ningún ensayo clínico controlado. (Tabla 6)

La Ciclosporina A es un derivado peptídico del hongo *Tolypocladium inflatum*, cuyo mecanismo de acción es inhibir la calcineurina fosfatasa, la cual es necesaria para la formación de factores de transcripción involucrados con genes de IL-2, IL-3, FNT- α , IFN- γ y del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. Incrementa la expresión del TGF- β . Todos los anteriores son necesarios para montar una adecuada respuesta de células T, mientras que el TGF- β es un potente supresor de linfocitos T citotóxicos.

Tabla 6.
Artículos sobre el tratamiento con Ciclosporina A

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Alvarez F, et al	Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children	J Hepatol 1999; 30: 222-227	Piloto Multicéntrico Prospectivo No controlado Abierto No aleatorizado	Evaluar la efectividad y la seguridad de la ciclosporina en el tratamiento de HAI	CsA	Mejoría clínica, bioquímica e histológica	32 niños. 2 a 16 ^o 7m 2 eliminados (1 no apego) otro por falla hepática que no mejoró con CsA	De 30, 25 normalizaron ALT en 6m y todos en 1 año. Adversos leves y disminuyeron al retirar ciclosporina	Ciclosporina induce remisión bioquímica con pocos adversos y bien tolerados.
Debray D, et al.	Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis	J Pediatr 1999;135(1):111-114	Retrospectivo	Evaluar la eficacia y tolerancia de CsA en niños con HAI 2.	CsA como primer tx, Después de recaída con PDN AZP, ó CsA +PDN+AZP	Remisión clínica, bioquímica Velocidad de crecimiento	15 niños 8 como Tx primario(1) 5 con HAI en recaída que rehusaron esteroide(2) 2 con Falla hepática aguda(3)	1.-Remisión Cx y bioQx 100% en 6m. 2.- Remisión Cx y bioqx en todos en 2.8m. 3.-Mejoría bioquímica entre 3 sem y 8 m. Eso permitió bajar dosis de esteroide. Después de 2.5y 4 años de vigilancia ambos en remisión	La ciclosporina es capaz de inducir remisión completa en niños con HAI 2 dado como droga de primera línea o como rescate en las recaídas.
Malekzadeh R, et al.	Cyclosporine A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis	Dig Dis Sci 2001;46:1321-1327	Estudio abierto Prospectivo No aleatorizado No cegado Descriptivo	Evaluar la eficacia y seguridad de la CsA en la inducción a la remisión de HAI	CsA	Mejoría clínica y bioquímica	19 pacientes 15 a 65 años 1.-9 sin tx previo 2.- 10 con tx previo	16% suspendieron tratamiento por efectos adversos. El resto respondió al tratamiento con mejoría clínica y bioquímica. NO HUBO DIFERENCIA entre el grupo previamente tratado y el grupo virgen a tx.	Dosis bajas de CsA parece ser efectivo y seguro en pacientes con HAI no tratados previamente

Tabla 6. *continúa...*

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Sciveres M, et al.	Effectiveness and safety of cyclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents	Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 209-17	Retrospectivo	Revisar retrospectivamente la experiencia con el uso de ciclosporina en enfermedades hepáticas autoinmunes	CsA Para HAI: 4pxs como tx de primera línea y 4 previamente tratados	Mejoría clínica y bioquímica Inducción de remisión	12 niños 8 con HAI edades 3-13a (2 con colangitis y 2 con hepatitis de células gigantes)	En el grupo HAI: Remisión clínica y bioquímica en el 100%.	La ciclosporina puede considerarse un tratamiento seguro para todas las enfermedades autoinmunes del hígado y es una alternativa efectiva al tratamiento de primera línea
Hyams JS, et al	Cyclosporine treatment of autoimmune Chronic active hepatitis	Gastroenterology 1987; 93: 890-893	Reporte de 1 caso	Describir el caso de un px de 14 años refractario a Tx con esteroides quien entró en remisión con ciclosporina	CsA	Mejoría clínica y bioquímica	Niño de 14 años	El paciente, refractario a Tx con esteroides remitió con el uso de ciclosporina y disminuyeron los adversos	Se requiere mayor evaluación en el uso de ciclosporina en pacientes que no responden a esteroide
Sherman KE, et al	Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type 1 autoimmune chronic active hepatitis	J Hepatol 1994; 21:1040-1047	Estudio piloto, prospectivo, no aleatorizado ni cegado	Evaluar el uso a corto plazo de ciclosporina en el tratamiento de pacientes con HAI cortico resistente	CsA como tratamiento posterior a convencional	Mejoría clínica, bioquímica e histológica	5 pacientes con HAI 1 y uno con Sx de sobreposición 11-52 años	5 de los 6 pacientes tuvo remisión bioquímica y sintomática. Biopsia en 3 pacientes, también con mejoría	Ciclosporina es una alternativa viable en pacientes con HAI que no remiten completamente o que no toleran adversos
Debray D. Et al.	Cyclosporine treatment of autoimmune hepatitis in children	J Pediatr Gastroenterol Nut 1995;20:470	Prospectivo Abierto	Evaluar la eficacia y tolerancia de CsA en 9 niños con HAI	CsA Gpo 1.- tx inicial en 2 niños, sola en 4 niños en recaída, asociada a PDN en 1 px Gpo 2.- 8 días con AZP y PDN, se agregó CsA	Mejoría bioquímica	9 niños (2-20años) Gpo 1.- 7 niños (sin falla hepática) Gpo 2.- 2 niños con falla	Gpo 1.- Mejoría bioquímica al 100% en 12 semanas, sin adversos, salvo en el px tratado con PDN. Gpo 2.- Mejoría bioquímica en 2 pacientes en 30 días	CsA es un tratamiento efectivo y bien tolerado en niños con HAI. Puede usarse sola como Tx inicial y puede retrasar o evitar el trasplante en pacientes con falla hepática

Tabla 6. *continúa...*

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Jackson LD, Song E.	Cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune hepatitis	Gut 1995; 36: 459-461	Reporte de caso	Reportar el caso de un masculino de 17 años con HAI corticorresistente e intolerante a AZP. Tratado con ciclosporina	CsA sola por falla con esteroide e intolerancia a AZP	Remisión clínica, bioquímica e histológica	Niño de 17 años	Masc 17 a, con HAI resistente a PDN con adversos severos por esteroide, desarrolla 2 episodios de pancreatitis por AZP. Se usa CsA con buen resultado. Se mantuvo con CsA sola.	Ciclosporina parece tener un rol en el tratamiento de pacientes corticorresistentes con HAI
Senturk H.	Treatment of corticosteroid-azathioprine resistant autoimmune hepatitis with cyclosporin A	Indian Gastroenterol 1995; 14(3):110-111	Reporte de caso	Reportar el caso de una paciente de 33 años resistente a PDN y AZP, quien fue cambiada a CsA.	CsA por resistencia a PDL y AZP	Remisión clínica, bioquímica	Femenino de 33 años	Fem 33 a, historia de HAI, quien no remitió con PDL y AZP. Se suspendió AZP, se disminuyó dosis de PDL y se agregó CsA obteniendo remisión	CsA puede ser una alternativa para pacientes con HAI resistente a Tx convencional.
Launay V, et al.	Traitement par la ciclosporine d'une hépatite auto-immune révélée par une insuffisance hépatocellulaire aiguë.	Arch Pediatr 1997 ;4 : 40-43	Reporte de caso	Reportar el caso de un niño de 4 años con insuficiencia hepática aguda por HAI tratada con PDN, AZP y CsA.	PDN, AZP y CsA	Remisión clínica y bioquímica	Niño de 4 años	Mejoría importante en la función hepática, sin embargo con sepsis por candida secundaria a inmunosupresión	Se ha publicado cierta experiencia con CsA en HAI, sin embargo los protocolos de administración son variables. Se requieren estudios controlados.
Fernandes NF, et al.	Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis	Am J Gastroenterol 1999;94(1):241-248	Reporte de casos	Reportar 5 casos que no respondieron a tx convencional con PDN y AZP y fueron entonces tratados con CsA	CsA	Mejoría clínica y bioquímica	Femenino de 29 años, masculino de 19 años, Femenino de 32 años, femenino de 62 años, Femenino de 20 años	Remisión bioquímica en 4 de los 5. El que no respondió desarrolló falla hepática y fue trasplantado. CsA bien tolerada, ninguno con falla renal.	Ciclosporina puede inducir remisión en pacientes refractarios a tx convencional.

Tabla 6. *continúa*

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variabes de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Ben Halima N, 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) : 565-569	Reporte de un caso y revisión de la literatura	Reportar el caso de un niño resistente a esteroide y AZP, tratado exitosamente con CsA	CsA asociada a PDN , prosterior a recalda con PDN y AZP	Mejoria clínica y bioquímica	Niña de 13años.	Remisión clínica y biológica después de iniciar CsA	Este caso y la revisión de la literatura muestran que la ciclosporina puede inducir remisión de HAI en niños y tiene pocos adversos, bien tolerados.
Perreaux F, et al.	Azathioprine-induced lung toxicity and efficacy of cyclosporine A in a young girl with type 2 autoimmune hepatitis	J Ped Gastroenterol Nut 2000 ; 31 : 190-192	Reporte de un caso	Reportar el caso de una niña tratada con AZP quien desarrolló neumonitis intersticial y fue tratada exitosamente con CsA	CsA	Remisión clínica y bioquímica	Niña de 13 años	6 meses posterior a iniciar Tx convencional con AZP y PDN presentó neumonitis. Se suspendió AZP y continuó con PDN. Posteriormente se agrega CsA	CsA es una alternativa util en el Tx de HAI en niños, especialmente cuando ya sea la PDN o la AZP no son bien tolerados

En 1987, Hyams⁵¹ publicó por primera vez un paciente de 14 años con HAI refractaria al tratamiento convencional quien tuvo respuesta clínica y bioquímica con CsA. Desde entonces se han venido reportando varios casos similares con resultados alentadores.

Se encontraron 13 artículos referentes al uso de ciclosporina en pacientes con HAI. De estos, no existe ningún estudio clínico controlado, pero 9 de ellos se llevaron a cabo en población pediátrica y de estos, 6 son reportes de casos.

En un estudio multicéntrico abierto se estudiaron 32 niños con HAI, a quienes se administró CsA sola por 6 meses⁵². Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento inmunosupresor previo. Se eliminaron 2 pacientes, uno por falta de apego al tratamiento y el otro por falla hepática que no respondió a CsA. En los 30 pacientes se obtuvo remisión bioquímica en un año. Los adversos fueron leves y desaparecieron al suspender el tratamiento. Este estudio demuestra la efectividad y seguridad de CsA en la inducción a la remisión de niños con HAI. En otro estudio en el que participaron 15 niños y adolescentes con HAI tipo 2⁵³, 8 fueron tratados con CsA como tratamiento primario por factores de riesgo para intolerancia a esteroide, mientras que 5 recibieron CsA por recaída y se negaron a reiniciar el tratamiento convencional y en 2 pacientes con falla hepática aguda se utilizó en conjunto con PDN y AZP. Los niveles de ALT se normalizaron en todos los casos en los primeros 6 meses con mínimos efectos adversos. Después de un periodo de observación de 1 a 6 años, 10 pacientes no habían tenido ninguna recaída. La CsA se suspendió en 3 pacientes y fue reemplazada por dosis bajas de esteroide en combinación con AZP. Los 2 pacientes con falla hepática sin respuesta a tratamiento convencional mostraron respuesta dramática a la CsA con normalización de sus pruebas de coagulación. En 2004, Sciveres y cols.⁵⁴ publicaron un estudio de 12 pacientes, 8 de los cuales tenían HAI y que fueron tratados con CsA. 4 recibieron tratamiento primario y 4 habían sido previamente tratados. Encontraron remisión en el 100% de los niños con HAI. Los demás estudios son reportes de caso o publicaciones en adultos.^{55 56 57 58 59 60 61 62}

La evidencia sugiere que la ciclosporina A es efectiva y segura para la inducción a la remisión en niños, ya sea como tratamiento primario y en pacientes intolerantes o resistentes al tratamiento convencional. Los resultados de los estudios indican que se debe analizar la posibilidad de realizar estudios clínicos controlados para comparar el tratamiento convencional contra ciclosporina.

Mofetil Micofenolato

El mofetil micofenolato es un profármaco que se convierte en ácido micofenólico después de su absorción oral. Éste es un inhibidor no competitivo de la inosin monofosfato deshidrogenasa, la enzima limitante en la síntesis de novo de las purinas y por tanto detiene la replicación del ADN en linfocitos B y T, ya que son incapaces de utilizar la vía alterna. En general es bien tolerado, sin embargo su principal limitante es su costo y se considera potencialmente teratogénico, lo cual limitaría su uso en el embarazo.

Se encontraron sólo 5 estudios en que se utilizó el MMF como parte del tratamiento de HAI. Ninguno de ellos es un ensayo clínico controlado y en ninguno de ellos se incluyeron pacientes pediátricos. (Tabla 7)

Richardson⁶³ estudió a 7 pacientes con HAI tipo I. 3 pacientes intolerantes a AZP y 4 refractarios al tratamiento. Se utilizó MMF en combinación con PDL por una media de 46 meses. 5 de los 7 normalizaron las aminotransferasas en 3 meses. La dosis de PDL logró disminuirse en un promedio de 9 meses con mejoría significativa en la histología hepática.

Tabla 7.
Artículos sobre tratamiento con Mofetil Micofenolato

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Richardson PD, et al	Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine	J Hepatol 2000 ; 33 : 371-375	Prospectivo, No aleatorizado ni controlado	Describir los resultados del uso de MMF en pacientes con HAI	MMF Previo tx con PDN hasta la remisión y luego con AZP. 4 pxs recayeron al bajar PDN y 3 intolerancia a AZP	Remisión bioquímica, clínica e histológica	7 pacientes 16-45 años	5 de 7 remitieron en 3 meses. 6 de los 7 suspendieron esteroides. El 7º paciente requirió dosis bajas de PDL	El mofetil micofenolato es efectivo y bien tolerado en pacientes con HAI I intolerantes o resistentes a azatioprina
Brunt EM, et al.	Hystological changes after the use of mycophenolate mophetil in autoimmune hepatitis	Hum Pathol 2004;35(4):509-512	Reporte de un caso	Detallar los hallazgos histopatológicos de un paciente con HAI tratado con MMF como mantenimiento	MMF tratada con PDN y AZP (suspensión de AZP por intolerancia) y recaída.	Mejoría histológica	Masculino de 50 años. Tx con MMF y PDN	Mejoría en la inflamación portal y lobular. Pero también se observaron datos de adaptación y alteraciones nucleares en hepatocitos.	Se reportan cambios inusuales en la biopsia de un px tratado con MMF por HAI. Se sugiere que dichos cambios sean por adaptación, pero otros como cambios nucleares sugieren daño al DNA como con MTX.
Devlin SM, et al.	Mycophenolate Mopheitil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy	Can J Gastroenterol 2004; 18: 321-325	Reporte de 5 casos	Reportar los resultados obtenidos en 5 pacientes con HAI que no respondieron a Tx con AZP, 6MP o esteroide tratados con MMF	MMF en 5 pacientes que tuvieron intolerancia o falla al tratamiento con esteroides y AZP o 6-MP	Remisión clínica, bioquímica e histológica	5 pacientes	Normalización bioquímica en el 100%. Remisión histológica en un paciente,	MMF puede inducir y mantener la remisión en pacientes con HAI refractaria.

Tabla 7. continúa...

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Schuppan D, et al.	Successful treatment of therapy-refractory autoimmune hepatitis with mycophenolate mophetil	Hepatology 1998;28:A 1960	Reporte de 1 caso	Reportar el caso de un paciente con HAI tipo 3 quien después de obtener remisión con Tx combinado convencional presentó recaída posterior a un embarazo	MMF + PDN Suspendió AZP al iniciar MMF	Mejoría clínica y bioquímica	1 paciente 25 años	A las 12 semanas de tratamiento mejoró clínica y bioquímicamente	MMF puede ser efectivo y seguro en casos de HAI refractaria a tratamiento convencional
Chatur N, et al.	Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the study of liver (CASL) experience mycophenolate mophetil and tacrolimus	Liv int 2005;25: 723-727	Retrospectivo Multicéntrico Descriptivo	Describir la experiencia canadiense en múltiples centros con TAC y MMF en pacientes refractarios a tratamiento convencional	MMF o TAC o TAC+MMF en pacientes refractarios a esteroide con o sin AZP	Remisión clínica y bioquímica	16 pacientes 19-77 años. 3pxs tx con TAC, 11 con MMF y 2 con combinación TAC+MMF	Gro MMF: Remisión completa 64%. Adversos en 5/16pxs. Generales: remisión completa 50%, remisión parcial 12.5%, recaída 25%, sin respuesta 12.5%	MMF es efectivo y bien tolerado en pxs con HAI que no responden o son intolerantes al tx convencional

Sólo un paciente requirió reducción en la dosis de MMF por leucopenia. No se reportaron otros adversos.

Devlin⁶⁴ reportó 5 pacientes intolerantes o que no obtuvieron respuesta con el tratamiento convencional y que fueron tratados con MMF. Los 5 pacientes normalizaron las aminotransferasas, un paciente tuvo remisión histológica en 7 meses y la dosis de esteroide pudo disminuirse en un promedio de 1 año.

Schuppan⁶⁵ en 1998 reportó el caso de una mujer de 25 años quien después de haber alcanzado la remisión, sufrió recaída posterior a un embarazo y requirió dosis muy altas de esteroide para mantener la remisión. Se inició tratamiento con MMF y PND y se suspendió AZP al iniciar el tratamiento. En sólo 12 semanas de tratamiento se obtuvo remisión clínica y bioquímica.

Recientemente, Chantur y cols.⁶⁶ Reportaron su experiencia con MMF en 16 pacientes con resistencia o refractarios al tratamiento. 11 pacientes fueron tratados con MMF (el resto fue tratado con tacrolimus o MMF + TAC). 50% de los pacientes obtuvo remisión completa y el 12.5 remisión parcial. 12.5% no tuvieron respuesta y el 25% experimentó recaída. Así mismo, también se reportan efectos adversos en 5 pacientes.

Se encontró un artículo⁶⁷ en el que se habla de remisión histológica posterior al uso de MMF en un paciente adulto, sin embargo también se reportan cambios nucleares aparentemente por efecto tóxico del medicamento.

La evidencia sugiere que: 1) en pacientes intolerantes o resistentes al tratamiento convencional el MMF puede ser efectivo y bien tolerado; 2) que hasta la fecha no se ha utilizado como inductor de remisión como tratamiento primario; 3) que el número de pacientes estudiados hasta la fecha es muy pobre como para recomendar su utilización de rutina; 4) que no existen hasta la fecha estudios con MMF en niños; y 5) que puede ser potencialmente tóxico. Se requieren estudios clínicos controlados para probar su utilidad real en pacientes con HAI.

Tacrolimus

El tacrolimus es un macrólido con efecto inmunosupresor de 10 a 200 veces mas potente que la ciclosporina. Es un inhibidor de calcineurina con mecanismo de acción similar a ciclosporina, pero se une a una inmunofilina distinta. Su principal acción inmunosupresora es la inhibición de la célula T cooperadora.

Se encontraron sólo 4 estudios en la literatura que reportan el uso de este medicamento en pacientes con HAI, ninguno de los cuales incluyó pacientes pediátricos. No hay ensayos clínicos controlados. (Tabla 8)

En 1995, Van Thiel y cols.⁶⁸ reportaron por primera vez una serie de 21 pacientes con HAI quienes recibieron tratamiento exclusivamente con tacrolimus. Reportaron la remisión sólo en términos bioquímicos encontrando que el 75% de los pacientes presentó remisión en los primeros 3 meses. No encontraron adversos importantes, pero se observó un incremento en el BUN y creatinina sin desarrollar insuficiencia renal franca. Por otra parte, Heneghan⁶⁹ publicó su experiencia con 7 pacientes en quienes se dio tratamiento con prednisolona a dosis bajas en combinación con tacrolimus encontrando remisión en 6 de los 7 pacientes estudiados, pero la mejor respuesta se observó en pacientes con presentación aguda y datos de cirrosis. En 2004 se publicó una serie de 11 pacientes refractarios al tratamiento convencional en quienes se inició tacrolimus.⁷⁰ 10 de 11 completaron el seguimiento con tacrolimus alcanzando la remisión completa. Un paciente desarrolló complicaciones por lo que tuvo que suspender el medicamento. Recientemente se publicó la experiencia de un

Tabla 8.

Artículos sobre tratamiento con tacrolimus

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Chatur N, et al.	Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the study of liver (CASL) experience mycophenolate mophetil and tacrolimus	Liv int 2005;25: 723-727	Retrospectivo Multicéntrico Descriptivo	Describir la experiencia canadiense en múltiples centros con TAC y MMF en pacientes con HAI refractarios a tratamiento convencional	MMF o TAC o TAC+MMF en pacientes refractarios a esteroide con o sin AZP	Remisión clínica y bioquímica	16 pacientes 19-77 años. 3pxs tx con TAC, 11 con MMF y 2 con combinación TAC+MMF	Gpo MMF: Remisión completa 64%. Adversos en 5/16pxs. Generales: remisión completa 50%, remisión parcial 12.5%, recaída 25%, sin respuesta 12.5%	MMF es efectivo y bien tolerado en pxs con HAI que no responden o son intolerantes al tx convencional
Aquel BA, et al.	Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis	J Clin Gastroenterol; 2004 38(9): 805-809	Retrospectivo	Determinar la eficacia del tacrolimus en el Tx de HAI refractaria a esteroide	TAC posterior a tratamiento convencional (10 de 11 habían sido tratados con PDN y AZP)	Remisión clínica bioquímica e histológica	11 pacientes 44-84 años	10 de 11 alcanzaron remisión clínica y bioquímica. Sólo un paciente tuvo adversos por lo que se suspendió TAC. 7 biopsias mostraron mejoría del proceso inflamatorio	Tacrolimus es seguro, bien tolerado y la dosis baja de TAC induce remisión y permite disminuir dosis de esteroide en pxs refractarios con HAI
Van Thiel DH, et al.	Tacrolimus a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis : results of an open label preliminary trial	Am J Gastroenterol 1995; 90: 771-776	Prospectivo Abierto	Reportar la experiencia con TAC en el tratamiento de HAI	TAC como tratamiento primario	Remisión Bioquímica	21 pacientes 42.3 ± 3.7años	Remisión bioquímica en 75% en 3 meses. BUN y Creatinina se elevaron después de 1 año de tratamiento sin desarrollo de insuficiencia renal.	TAC puede utilizarse exitosamente en pacientes con HAI, la respuesta es rápida y sostenida.
Heneghan MA, et al.	Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis : potential role in remission induction	Gut 1999; 44(Suppl 1): A 61	Prospectivo Abierto	Reportar 7 casos en los que se utilizó TAC como tratamiento primario combinado con PDL.	TAC + dosis baja de PDL	Remisión clínica y bioquímica	7 pacientes 16-50 años	6 de los 7 pacientes tuvieron mejoría significativa en AST, bilirrubinas, albúmina y TP. La mejor respuesta se observó en pacientes con presentación aguda y datos de cirrosis	TAC a dosis bajas con PDL es bien tolerado, la respuesta es significativa en el primer mes, es sostenida y no hubo alteración renal

grupo multicéntrico canadiense que reporta sus resultados con tacrolimus y mofetil micofenolato.⁶⁶ El tacrolimus fue utilizado solo en 3 pacientes y en combinación con MMF en 2 pacientes más. De los 3 pacientes tratados exclusivamente con tacrolimus, 2 tuvieron remisión parcial y uno no tuvo respuesta al tratamiento. En el grupo combinado 1 tuvo remisión completa y otro remisión parcial. Los autores concluyen que la población estudiada con TAC no es suficientemente grande como para dar conclusiones significativas, pero que el perfil tóxico del tacrolimus puede hacerlo un candidato menos deseable para el tratamiento prolongado.

De lo anterior podemos concluir: 1) que el tacrolimus no ha sido evaluado en pacientes pediátricos por lo que no debe recomendarse su uso en esta población; 2) que puede ser eficaz para la inducción a la remisión tanto en pacientes vírgenes al tratamiento, así como en pacientes refractarios; y 3) que la evidencia es muy escasa como para sacar conclusiones significativas con respecto al uso de este medicamento en pacientes con HAI. Se necesitan estudios clínicos controlados para determinar su utilidad en estos pacientes.

Metotrexate y Ciclofosfamida

En el caso del metotrexate se encontraron 3 reportes de 1 caso cada uno y con ciclofosfamida se encontró un estudio controlado y un reporte de 3 casos. (Tabla 9)

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito cuyo mecanismo de acción es mediante el bloqueo de la dehidrofolato reductasa inhibiendo así la síntesis de purinas. Posee tanto efectos inmunosupresores como antiproliferantes.

Se encontraron solamente 3 reportes de caso aislados en pacientes adultos.^{71 72 73} No hay reportes publicados en población pediátrica. En 2 casos se utilizó MTX por HAI refractaria a tratamiento o por recaída al intentar disminuir la dosis de esteroide en un paciente alérgico a AZP. En ambos casos se observó remisión clínica y bioquímica, así como mejoría histológica. El tercer caso es una paciente de 36 años con un síndrome de sobreposición con artritis reumatoide en quien se utilizó MTX como parte del tratamiento de AR y se encontró remisión completa de la HAI a los 8 meses de iniciado el tratamiento. La evidencia sugiere que el MTX podría tener un papel en el tratamiento de la HAI. Se necesitan estudios piloto y ensayos controlados para determinar su utilidad real y su potencial toxicidad.

La ciclofosfamida es un profármaco citotóxico que se metaboliza en mostaza fosforamida y otros metabolitos activos. Es por tanto un agente alquilante que causa ruptura, enlaces cruzado y falla en la síntesis del ADN. Así mismo inhibe la proliferación de linfocitos. En 1979, Gilmore⁷⁴ publicó un estudio controlado con el uso de ciclofosfamida en 10 pacientes con HAI. Encontró que el tratamiento de CFS junto con prednisolona puede ser efectivo (resultados no significativos), pero los riesgos de toxicidad fueron mayores que los beneficio. Desde entonces, se han reportado solamente 3 pacientes tratados exitosamente con CFS por tiempo prolongado⁷⁵. Se indujo remisión con CFS en combinación con PDN en todos los casos. La remisión se mantuvo con dosis bajas de esteroide y CFS en días alternos. Ningún paciente tuvo recaída o efectos adversos serios en un periodo de observación acumulado de 12 años. Los resultados contradictorios en cuanto a la toxicidad de la ciclofosfamida en ambos estudios se debe a la dosis mas alta y a su uso continuo en el primer estudio (3mg/kg vs. 1-1.5mg/kg). Sin embargo, varios autores coinciden en que el perfil tóxico de la CFS la hace un pobre candidato para investigaciones futuras.

La experiencia con estos dos medicamentos es anecdótica. Aparentemente ambos pueden tener un lugar en el tratamiento de la HAI. Sin embargo, hacen falta estudios piloto y

Tabla 9.
Artículos sobre tratamiento con Metotrexate y Ciclofosfamida

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Burak KW, et al.	Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate	J Hepatol 1998; 29: 990-993	Reporte de caso	Primer reporte de caso de MTX usado exitosamente en el Tx de HAI refrataria a Tx convencional	MTX Después de PDL y AZP	Mejoría clínica, bioquímica e histológica	Femenino de 52 años	Remisión clínica, bioquímica e histológica	El Mtx pudiera tener un rol en el Tx de HAI refrataria a Tx.
Venkataramani A, et al.	Methotrexate therapy for refractory chronic active autoimmune hepatitis	Am J Gastroenterol 2001;96(12):3432-3434	Reporte de 1 caso	Reportar el caso de un masculino de 59 años con HAI (auto anticuerpos negativos) alergico a AZP con múltiples recaídas al intentar disminuir dosis de esteroide. Se utilizó MTX	MTX por múltiples recaídas con PDN y alergia a AZP	Mejoría clínica, bioquímica e histológica	Masculino de 59 años	Remisión bioquímica en 4 meses, a los 7 meses se disminuyó dosis de esteroide. Biopsia de control con hepatitis mínimamente activa y sin progresión de fibrosis	MTX debe considerarse como alternativa en el tx de HAI como ahorrador de esteroides
Ortega-Centeno N, et al.	Metotrexato en el tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria	Gastroenterol Hepatol 2004;27(5)344-345	Carta al editor. Reporte de 1 caso	Reportan el caso de una paciente con HAI y AR en quien se usó MTX para el Tx de la AR por falta de respuesta al Tx convencional y tuvo remisión de la HAI	MTX posterior a Tx con PDN y AZP. Inició post con Dx de AR sin resp. a Tx convencional por lo que se suspendió AZP y se inició MTX	Remisión bioquímica y clínica	Fem de 36 años	8 meses posterior a iniciado el Tx con MTX la paciente se encontró en remisión tanto de la AR como la HAI	MTX pudiera tener un papel en el tx de HAI

Tabla 9. continúa...

Autor	Título (Sin Traducir)	Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Fármacos estudiados	Variables de desenlace	No. De Pacientes y edades	Resultados	Conclusiones
Kanzler S, et al	Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis : report of three cases	Z Gastroenterol 1997; 35:571-578	Reporte de casos	Reportar 3 casos de tratamiento inmunosupresor exitoso con CFS en combinación con esteroide en pacientes con HAI severa.	CFS + PDN Se escogió la terapia alternativa con CFS ya sea por respuesta incompleta al tx convencional o por adversos graves con AZP.	Remisión clínica, bioquímica e histológica	3 pacientes 58 años 42 años 38 años	Se obtuvo remisión en los 3 casos sin encontrara efectos adversos.	Se propone la CFS como alternativa a la AZP en pacientes con HAI intolerantes o con adversos severos.
Gilmore IT, et al	Controlled trial of cyclophosphamide in active chronic hepatitis.	Br Med J 1979; 1(6171):1120-21	Prospectivo Aleatorizado Doble ciego	Reportar los riesgos y beneficios del tratamiento de HAI con CFS	CFS + PDL Vs CFS + Placebo Todos después de recaída con PDL sola	AST	10 pacientes No especifica edades	No hubo diferencia significativa entre los 2 tratamientos en cuanto a severidad de recaída o remisión	El tratamiento con CFS parece no ser superior a placebo y los riesgos de toxicidad son mayores al beneficio

estudios controlados para determinar su utilidad real en el tratamiento de la HAI, particularmente en población pediátrica.

V. CONCLUSIONES

El tratamiento con esteroides, solos o en combinación con azatioprina constituyen la piedra angular del tratamiento de la HAI. Se ha propuesto una gran variedad de medicamentos para aquellos pacientes que no respondan satisfactoriamente al tratamiento convencional, aquellos que presenten falla terapéutica, o que desarrollen toxicidad o intolerancia a los efectos adversos. En su mayoría, la evidencia del beneficio con estas terapias alternativas se basa en poblaciones muy pequeñas y a menudo heterogéneas de pacientes. Más aún, la mayoría de los estudios controlados se realizaron antes del descubrimiento de la hepatitis C, y el diagnóstico de HAI en ellos no sigue los criterios propuestos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune.

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: la eficacia del tratamiento convencional es de aproximadamente el 80%, lo que significa que un solo centro debería tener solamente 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 comparando el tratamiento convencional con terapias alternativas lo que crearía ciertos problemas éticos; 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.

De la revisión podemos concluir que los esteroides son efectivos para inducir y mantener la remisión de la enfermedad en niños y adolescentes, pero que por su perfil tóxico el esquema preferido es el combinado. En segundo lugar, el fármaco más estudiado en niños es la ciclosporina, la cual ha demostrado ser segura y efectiva para el tratamiento de hepatitis autoinmune en dicha población. Parece existir evidencia suficiente para justificar la realización de ensayos clínicos controlados comparando el tratamiento convencional contra ciclosporina, al menos en cuanto a la inducción a la remisión, ya que ningún artículo menciona su uso a largo plazo. De los demás medicamentos, ninguno ha sido probado en niños. Existe cierta experiencia con el uso de metotrexate en niños con HAI. En el Instituto Nacional de Pediatría existe una pequeña población de pacientes en quienes se ha venido utilizando el medicamento aparentemente con buenos resultados (información no publicada), aunque en la literatura se encuentren sólo 3 reportes de casos en pacientes adultos.

Por tanto, en el momento actual no existe información suficiente para recomendar el uso de esquemas de tratamiento distintos al estándar en pacientes pediátricos con HAI. Se deben realizar más estudios clínicos con ciclosporina, ya que en un futuro incluso podría cambiar el paradigma del esquema convencional. El uso de tratamientos alternativos debe reservarse exclusivamente para pacientes que no respondan o desarrollen toxicidad importante con el esquema convencional.

Para nuestro conocimiento, esta es la primera revisión sistemática sobre el tratamiento de HAI en niños. Actualmente el Grupo Cochrane está llevando a cabo una revisión sobre la eficacia y riesgos del tratamiento de HAI con inmunosupresores. Sin embargo, esta revisión incluirá exclusivamente estudios en pacientes adultos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Terminology of Chronic Hepatitis. International Working Party Report. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):181-189
- ² Alvarez F, et al. International Hepatitis Group: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938
- ³ Baranov AA, et al. Autoimmune Hepatitis in Children. *Int Pediatr* 2003;18(1):23-29
- ⁴ Feld JJ, et al. Epidemiology of Autoimmune Liver Disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118-1128
- ⁵ Porta G. Autoimmune Hepatitis. *J Pediatr (Rio de Janeiro)* 2000;76(suppl.2):S181-S186
- ⁶ Ferreira A, et al. Hepatitis Autoimmune, experiencia de 10 años en el INP. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2002 jul-sep; Vol. XVI Núm. 61: 30-6*
- ⁷ Squires RH. Autoimmune Hepatitis in Children. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:225-230
- ⁸ Sciveres M, Maggiore G. Autoimmune Hepatitis: Half a Century with a Childhood Disease. *Ital J Pediatr* 2004;30:353-370
- ⁹ Czaja AJ, Fresse DK. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-496.
- ¹⁰ Czaja AJ. Diagnosis and Therapy of Autoimmune Liver Disease. *Med Clin North Am*. 1996 Sep; 80(5): 973-94
- ¹¹ García-Leyva J, et al. Anticuerpos y Fisiopatogenia de la Hepatitis Autoimmune. *Rev Invest Clin* 2003,55(5):577-582
- ¹² Donaldson PT, et al. Susceptibility to Autoimmune Chronic Active Hepatitis: Human Leukocyte Antigens DR4 and A1-B8-DR3 are Independent Risk Factors. *Hepatology* 1991;13(4):701-706
- ¹³ Cervantes, et al. Hepatitis Autoimmune asociada a anticuerpos IgM contra parvovirus B19. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2003 abr-jun; Vol XVI Núm. 64: 142-46*
- ¹⁴ Czaja AJ. Drug Therapy in the Management of Type I Autoimmune Hepatitis. *Drugs* 1999 Jan; 57: 49-68
- ¹⁵ Czaja AJ, Manns MP. The Validity and Importance of Subtypes of Autoimmune Hepatitis; a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1206-12011
- ¹⁶ Gregorio GV, et al. Autoimmune Hepatitis in Childhood: a 20 year experience. *Hepatology* 1997;25(3):541-547
- ¹⁷ Galoppo MC. Hepatitis Autoimmune en Pediatría. *MedUNAB* 2005 ;8(Supl 1): S43-44
- ¹⁸ Johnson PJ, McFarlane IG, et al. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005
- ¹⁹ Ebbson RL, Schreiber RA. Diagnosing Autoimmune Hepatitis in Children: is the International Autoimmune Hepatitis Group Scoring System Useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:935-940
- ²⁰ Carpenter HA, Czaja AJ. The Role of Histologic Evaluation in the Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis and its Variants. *Clin Liver Dis* 2002;6:397-417
- ²¹ Vergani D, Mieli-Vergani G. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 2002. 3a ed. Ed. BC Decker. pp 1007-1014.*
- ²² Czaja AJ. Treatment Strategies in Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6(3):799-824
- ²³ Dufour JF, et al. Reversibility of Hepatic Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;127:981-985
- ²⁴ Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased Fibrosis During Corticosteroid Therapy of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40:646-652
- ²⁵ Malekzadeh R, et al. Reversibility of Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis. *Am J Med* 2004;117:125-129
- ²⁶ Saadah OI, et al. Long-Term Outcome of Autoimmune Hepatitis in Children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1297-1302
- ²⁷ Heneghan MA, McFarlane IG. Current and Novel Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2002; 35(1):7-13.
- ²⁸ Cook GC, et al. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971; 40: 155-85
- ²⁹ Murray-Lyon IM, et al. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*. 1973; 1:735-7
- ³⁰ Soloway RD, 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

- ³¹ Arasu TS, et al. Management of Chronic aggressive hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 1979; 94(4): 514-22
- ³² Maggiore, et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984 Jun; 104 (6):839-44
- ³³ Czaja AJ. Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Sem Liver Dis* 2002;22(4):365-377
- ³⁴ Robinson AK, Dickersin K. Development of a Highly Sensitive Strategy for the Retrieval of Reports of Controlled Trials Using Pubmed. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 150-53
- ³⁵ Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12
- ³⁶ Kunkel H, et al. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30:564.
- ³⁷ Page AR, et al. Plasma cell hepatitis with special attention to steroid therapy. *J Dis Child* 1960;99:288
- ³⁸ Page AR, et al. Suppression of plasma cell hepatitis with 6-Mercaptopurine. *Am J Med* 1964;36:200-213
- ³⁹ Mistilis SP, et al. The treatment of Chronic Active Hepatitis with 6-Mercaptopurine and Azathioprine. *Australas Ann Med* 1967; 16:305-311
- ⁴⁰ Takenami T, et al. Therapeutic effects of azathioprine in combination with low dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type I. *Acta Med Oeayama* 2001; 55(6):341-347
- ⁴¹ Imanieh MH, et al. Comparison of Prednisolone alone and in combination with azathioprine regimens in treatment of autoimmune hepatitis: a prospective study. *Iran Med Sci* 2000; 25:67-71
- ⁴² Rumbo C, et al. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2002;35:391-398.
- ⁴³ Pratt DS, et al. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271-274
- ⁴⁴ De Boer NKH, et al. Promising treatment of autoimmune hepatitis with 6- thioguanine after adverse events on azathioprine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(4):457-461
- ⁴⁵ Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis:current therapeutic concepts. *Clin Immunother* 1994;1:413-429
- ⁴⁶ Danielsson A, et al. Oral Budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-590
- ⁴⁷ Audegay P, Signoret C. Hépatite auto-immune : intérêt du budesonide en cas d'intolérance à la prednisolone. *Presse Medicale* 1999 ;28(4):176
- ⁴⁸ Weigand J, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liv Int* 2005;25:927-934
- ⁴⁹ Czaja AJ, Lindor KD. Failure of Budesonide in a pilot study of treatment dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312-1316
- ⁵⁰ Rebollo Bernáñez J, et al. Deflazacort for long term maintenance of remission in type I autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:630-638
- ⁵¹ Hyams JS, et al. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:890-893
- ⁵² Alvarez F, et al. Short-term cyclosporine induces a remission in children. *J Hepatol* 1999; 30:222-227
- ⁵³ Debray D, et al. Efficacy of cyclosporine in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135(1):111-114
- ⁵⁴ Sciveres M, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209-217
- ⁵⁵ Malekzadeh R, et al. Cyclosporine A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321-1327
- ⁵⁶ Sherman KE, et al. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21:1040-1047
- ⁵⁷ Jackson LD, Song E. Cyclosporine in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune hepatitis. *Gut* 1995; 36: 459-461
- ⁵⁸ Senturk H. Treatment of corticosteroid-azathioprine resistant autoimmune hepatitis with cyclosporin A. *Indian J Gastroenterol* 1995; 14(3):110-111
- ⁵⁹ Launay V, et al. Traitement par la cyclosporine d'une hépatite auto-immune révélée par une insuffisance hépatocellulaire aiguë. *Arch Pediatr* 1997 ;4 : 40-43
- ⁶⁰ Fernandes NF, et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):241-248

-
- ⁶¹ Ben Halima N, 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) : 565-569
- ⁶² Perreux F, et al. Azathioprine-induced lung toxicity and efficacy of cyclosporine A in a young girl with type 2 autoimmune hepatitis. *J Ped Gastroenterol Nut* 2000 ; 31 : 190-192
- ⁶³ Richardson PD, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 371-375
- ⁶⁴ Devlin SM, et al. Mycophenolate Mophetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 321-325
- ⁶⁵ Schuppan D, et al. Successful treatment of therapy-refractory autoimmune hepatitis with mycophenolate mophetil. *Hepatology* 1998;28:A 1960
- ⁶⁶ Chatur N, et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the study of liver (CASL) experience mycophenolate mophetil and tacrolimus. *Liv int* 2005;25: 723-727
- ⁶⁷ Brunt EM, et al. Hystological changes after the use of mycophenolate mophetil in autoimmune hepatitis. *Hum Pathol* 2004;35(4):509-512
- ⁶⁸ Van Thiel DH, et al. Tacrolimus a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis : results of an open label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771-776
- ⁶⁹ Heneghan MA, et al. Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis : potential role in remission induction. *Gut* 1999; 44(Suppl 1): A 61
- ⁷⁰ Aquel BA, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*; 2004 38(9): 805-809
- ⁷¹ Burak KW, et al. Successful tratment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998; 29: 990-993
- ⁷² Venkataramani A, et al. Methotrexate therapy for refractory chronic active autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3432-3434
- ⁷³ Ortego-Centeno N, et al. Metotrexato en el tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(5)344
- ⁷⁴ Gilmore IT, et al. Controlled trial of cyclophosphamide in active chronic hepatitis. *Br Med J* 1979; 1(6171):1120-21
- ⁷⁵ Kanzler S, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis : report of three cases. *Z Gastroeneterol* 1997; 35:571-578