REVISIÓN

Rev ACAD 2021; 36 (4): 254-258

¿QUÉ HACER SI NO HAY RESPUESTA A AZATIOPRINA EN HEPATITIS AUTOINMUNE?

WHAT TO DO IF THERE IS NO RESPONSE TO AZATHIOPRINE IN AUTOIMMUNE HEPATITIS?

A. Mancebo Martínez

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General de Albacete

RESUMEN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica caracterizada por la presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, histológicamente con cambios necroinflamatorios hepáticos y respuesta al tratamiento con inmunosupresores. En Europa, el tratamiento estándar es prednisona asociada o no a azatioprina. Si el tratamiento de primera línea no es eficaz existen otras opciones terapéuticas. Los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente tacrolimus, son útiles en pacientes con HAI con refractariedad al tratamiento convencional. Mofetil micofenolato es un fármaco útil como terapia de segunda línea de los pacientes con HAI sobre todo en enfermos con intolerancia a la terapia convencional. Los inhibidores de la m-TOR podrían ser útiles en pacientes con intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina. Los fármacos biológicos infliximab y rituximab podrían ser útiles en pacientes con HAI e intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina. La principal utilidad de la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina son pacientes con HAI e intolerancia al tratamiento convencional con azatioprina.

PALABRAS CLAVE: hepatitis autoinmune, terapia farmacológica, micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, inhibidores m-TOR.

TRABAJO ENVIADO: 12/05/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 15/12/2021

CORRESPONDENCIA:

Antonio Mancebo Martínez
Dirección Responsable de la correspondencia:
Hospital General de Albacete
Calle Hermanos Falcó 37, 02008, Albacete
antonio_mm92@hotmail.com

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis (HAI) is a chronic liver disease characterized by the presence of hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies, histologically with hepatic necroinflammatory changes and response to treatment with immunosuppressants. In Europe, the standard treatment is prednisone associated or not with azathioprine. If first-line treatment is not effective, there are other therapeutic options. Calcineurin inhibitors, mainly tacrolimus, are useful in patients with HAI who are refractory to conventional treatment. Mycophenolate mofetil is a useful drug as a second-line therapy in patients with HAI, especially in patients

with intolerance to conventional therapy. Inhibitors of m-TOR could be useful in patients with intolerance or lack of response to conventional therapy and rescue with MMF or calcineurin inhibitors. The biologic drugs infliximab and rituximab could be useful in patients with HAI and intolerance or lack of response to conventional therapy and rescue with MMF or calcineurin inhibitors. The main utility of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine are patients with HAI and intolerance to conventional treatment with azathioprine.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, drug therapy, mycophenolate, tacrolimus, cyclosporine, m-TOR inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La HAI se define como una enfermedad hepática crónica que suele caracterizarse por la presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, asociación con los HLA DR3 o DR4, histológicamente con cambios necroinflamatorios hepáticos y una respuesta favorable al tratamiento con inmunosupresores [1].

El tratamiento de la HAI tiene como objetivo principal la remisión completa de la enfermedad, evitando su progresión. Estudios realizados en los años 70 y 80 permitieron desarrollar unos esquemas de tratamiento y demostraron que los pacientes con HAI moderada-grave tenían un mal pronóstico que mejoraba tras recibir tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, en los casos asintomáticos leves está controvertido el tratamiento debido a los efectos adversos de los inmunosupresores, no habiéndose establecido una clara mejoría de los síntomas, siendo la supervivencia de estos pacientes sin tratamiento del 67-90% en 10 años [1,2]. Actualmente, en Europa la pauta recomendada de tratamiento inicial consiste en 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o prednisolona, que suele conseguir una rápida remisión. Tras dos semanas se agrega 1-2 mg/kg/día de azatioprina (AZA), permitiendo el descenso de glucocorticoides y, consiguientemente, sus efectos adversos [1]. Mientras, las guías americanas aprueban iniciar el tratamiento con dosis altas de prednisona en monoterapia (40-60 mg/día, en pauta descendente en las 4 semanas siguientes hasta 20 mg/día) o combinar prednisona (30 mg/día descendiendo a 10 mg en las 4 semanas posteriores) con azatioprina (50 mg diarios o 1-2 mg/kg/día) [3]. Cuanto mayor es la dosis de mantenimiento de los glucocorticoides mayor es el riesgo de aparición de efectos secundarios (osteoporosis, hipertensión, síndrome de Cushing, hiperglucemia, hirsutismo, retraso en la cicatrización de heridas, acné). La budesonida (corticoide con primer paso hepático y, por ello, asociada con un menor número de efectos adversos) es otra opción terapéutica; sin embargo, no se debe administrar en pacientes cirróticos debido a su metabolismo hepático. Además, un 25% de los pacientes retoman el tratamiento con prednisona debido a una respuesta insuficiente a budesonida [4]. A pesar de recibir el tratamiento estándar, en el 40% de los pacientes ocurre una progresión la fibrosis hepática, con un incremento del riesgo de cirrosis hepática. Los pacientes cirróticos presentan una supervivencia del 61,9% a los 10 años. Además, tienen un aumento en la incidencia de carcinoma hepatocelular y riesgo de descompensación de la hepatopatía y trasplante hepático. A pesar de ello, se ha observado una recurrencia de la enfermedad de hasta el 36% en los 5 años posteriores al trasplante [4].

La remisión completa la alcanzan del 65-80% de los pacientes diagnosticados de HAI entre los 18 meses y los 3 años de tratamiento. Dicha remisión se define como la resolución completa de los síntomas, la normalización de los niveles séricos de aminotransferasas, bilirrubina y gamma-globulinas y la mejora histológica del hígado [1]. Una vez alcanzada la remisión completa durante dos años, el tratamiento inmunosupresor se ha de mantener al menos durante otros tres años. Después se puede intentar retirar el tratamiento pero la mayoría sufren una recaída dentro de los 12 primeros meses [3]. La biopsia de seguimiento previa a la interrupción del tratamiento no parece eficaz para predecir una remisión estable sin tratamiento en pacientes que habían mantenido durante 24 meses una remisión bioquímica completa. El fracaso del tratamiento se produce en torno a un 10% de los pacientes tratados con corticoides. Este condiciona un progreso en la actividad bioquímica e histológica que desencadena un empeoramiento en el estado del paciente que puede evolucionar a una cirrosis o insuficiencia hepática. Esta situación es especialmente preocupante en los fallos hepáticos agudos, si durante la primera semana de tratamiento con dosis altas de corticosteroides intravenosos (≥ 1 mg/kg/día) no hay una respuesta adecuada. Los pacientes también pueden presentar una respuesta incompleta determinada por la mejoría de algunos de los parámetros clínicos, histológicos y bioquímicos, sin alcanzar una remisión completa. En estos casos se plantea utilizar dosis elevadas de corticoides o pasar a una segunda línea de tratamiento con otros inmunosupresores (habitualmente mofetil micofenolato (MMF) o inhibidores de la calcineurina) [1].

Rev ACAD 2021; 36 (4): 254-258

Tratamiento de segunda línea

6-Mercaptopurina (6-MP)

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con azatioprina (AZA) presentan intolerancia al fármaco, siendo la intolerancia digestiva la forma más frecuente de presentación. La AZA es un profármaco que se transforma en 6-MP mediante un mecanismo no enzimático [5]. Por lo tanto, a pesar de compartir ruta metabólica y presentar unas características bioquímicas muy parecidas, la tolerancia difiere entre los dos fármacos [6,7]. Por este motivo, la 6-MP puede ser una alternativa eficaz y segura en el manejo de estos pacientes. A este respecto, datos recientes demuestran que el 75% de los pacientes intolerantes a AZA toleran el tratamiento con 6-MP, siendo además eficaz en aquellos pacientes en los que la indicación es intolerancia a AZA. Sin embargo, aquellos pacientes sin respuesta a AZA parecen no beneficiarse de 6-MP [8].

Micofenolato de Mofetilo (MMF)

Es un fármaco que actúa inhibiendo la proliferación de linfocitos B y T mediante el bloqueo de la síntesis de nucleótidos purínicos a través de la inhibición de la enzima inosina-monofosfato deshidrogenasa [9]. MMF habitualmente se utiliza como fármaco en segunda línea en pacientes que han presentado efectos adversos a AZA o que son intolerantes al fármaco. Asimismo, también se ha utilizado en pacientes que no presentan respuesta adecuada al tratamiento convencional.

La tasa de respuesta terapéutica varía en función de la indicación. En este sentido, aquellos pacientes que reciben el fármaco por toxicidad/intolerancia a AZA tienen una tasa de respuesta sensiblemente superior a aquellos que lo reciben por falta de respuesta al tratamiento en primera línea [10,11].

En términos de seguridad y efectos adversos, es un fármaco bien tolerado, con una tasa de efectos adversos del 14% y de suspensión terapéutica del 8% [11].

Anticalcineurínicos

En este grupo de fármacos inhibidores de calcineurina destacan dos: ciclosporina A y tacrolimus.

La ciclosporina A (CyA) inhibe la activación de las células T mediante la unión intracelular con ciclofilina-1, formando un complejo denominado ciclosporina-ciclofilina. El complejo resultante inhibe la calcineurina, inhibiendo asimismo el NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-cells), impidiendo así la producción de diferentes interleucinas (TNFa, IFN-g, etc). Asimismo, producen una inhibición de la activación de linfocitos T reguladores mediante la reducción de IL-2 [12]. Se dispone de poca información de la utilidad de CyA en población adulta con hepatitis autoinmune, siendo la mayor parte de la información referente a población pediátrica, antiguos, con limitado número de pacientes y con seguimientos cortos [13].

El tacrolimus se une a la inmunofilina FKBP12 formando un complejo inhibidor de calcineurina, inhibiendo así la vía NF-AT, con unas consecuencias similares a la ciclosporina. Asimismo, inhiben la activación de Treg mediante la reducción de IL-2, de manera similar a la CyA. El tacrolimus se ha demostrado como una alternativa eficaz en segunda línea para el tratamiento de pacientes con respuesta incompleta -o sin respuesta- a la primera línea. De hecho, estos datos se ven refrendados por dos metanálisis en los que se objetivo una mejoría o normalización de las transaminasas comprendido entre el 75 y 94% [14,15]. En términos de seguridad, si bien es un fármaco seguro, requiere monitorización periódica de niveles plasmáticas y especial vigilancia del perfil de efectos adversos, especialmente desde el punto de vista neurológico y renal.

Otros fármacos

Existen otros fármacos potencialmente eficaces en el contexto de la hepatitis autoinmune, sin embargo, de momento no se dispone de suficiente información como para poder recomendarlos de forma generalizada.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana es el CD20 de los linfocitos B. Si bien es notorio que la hepatitis autoinmune está mediada por linfocitos T [16], se ha demostrado en modelo animal la importancia de las células B en la reducción de la proliferación de linfocitos T y en la presentación de autoantígenos a células T CD8 [17].

Si bien existe poca información respecto al uso de anti-CD20 en el contexto de HAI, existen dos trabajos que muestran como este fármaco es potencialmente eficaz en términos de inducción de respuesta y mejoría de transaminasas, con baja tasa de recaída. Además, la incidencia de efectos adversos graves fue reducida [18,19].

Infliximab

Al igual que rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico, aunque su diana es el TNF-a. Tradicionalmente son fármacos cuyo uso se ha deses-

timado en el contexto de HAI debido a su conocido riesgo de DILI-HAI [20]. Sin embargo, datos recientes muestran que puede ser un fármaco útil induciendo respuesta y manteniendo el control de la enfermedad en pacientes con HAI de difícil manejo [21]. A pesar de estos prometedores resultados, estos se ven limitados por un aumento de incidencia de complicaciones infecciosas identificados en 7 de los 11 pacientes incluidos [22], requiriendo la suspensión del fármaco en 4 de ellos.

Tioguanina

Esta molécula se transforma en 6-tioguanina (6-TGN), el metabolito activo de AZA. La 6-TGN es la molécula responsable del efecto inmunosupresor de AZA, pero también de su toxicidad medular. Sin embargo, el bypass de las etapas metabólicas previas de esta ruta, evitando por lo tanto la formación de metabolitos intermedios, potencialmente disminuye la incidencia de gran parte de los efectos adversos e intolerancia asociados a AZA y 6-MP.

Los resultados de este fármaco son prometedores, induciendo una respuesta sostenida en el 67-85% de los pacientes con fracaso o intolerancia a tratamientos previos [23,24]. Sin embargo, es importante destacar que su uso podría verse limitado por la potencial hepatotoxicidad del fármaco, por lo que se requiere una cuidadosa monitorización a este respecto [16]. Además, se ha documentado la aparición de hiperplasia nodular regenerativa en algunos pacientes [23].

- ***Inhibidores de mTOR***

El mecanismo de acción de estos fármacos se sustenta en su actividad linfocitaria T, impidiendo la diferenciación de las células T e incrementando la proliferación de células T reguladoras [25]. Apenas se dispone de información respecto al uso de estos fármacos, siendo la HAI de novo post-trasplante hepático donde se dispone de más -aunque limitada- información respecto a su utilidad [26].

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente tacrolimus, son útiles en pacientes con HAI con refractariedad al tratamiento convencional. Su eficacia se ve lastrada por los frecuentes efectos adversos relacionados con el empleo crónico de estos fármacos.

Mofetil micofenolato es un fármaco útil como terapia de segunda línea de los pacientes con HAI. Su principal utilidad está en aquellos pacientes con intolerancia a la terapia convencional. Aunque se asocia a efectos secundarios, que incluyen la teratogenia, en general, es bien tolerado.

Aunque la experiencia actual es muy baja, los inhibidores de la m-TOR podrían ser útiles en pacientes con intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina.

Metotrexato no suele emplearse en el manejo de los pacientes con HAI refractaria por su potencial hepatotoxicidad.

Aunque la evidencia científica es muy limitada, los fármacos biológicos infliximab y rituximab podrían ser útiles en pacientes con HAI e intolerancia o ausencia de respuesta a la terapia convencional y al rescate con MMF o inhibidores de la calcineurina.

A falta de estudios comparativos con MMF, la principal utilidad de la 6 mercaptopurina y la 6-tioguanina son aquellos pacientes con HAI e intolerancia al tratamiento convencional con azatioprina.

BILBLIOGRAFÍA

1. Lohse AW, Chazouilleres O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63 (4): 971-1004.
2. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005; 42: 53–62.
3. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;72:671–722. doi:10.1002/hep.31065.
4. Liwinski T, Schramm C. Autoimmune hepatitis- update on clinical management in 2017. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017; 41 (6): 617-625.
5. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:329–39. doi:10.1007/BF02220605.
6. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SHC. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:654–61. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03925.x.
7. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott IDR. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:220–7. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03570.x.
8. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:445–

53. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.037.

9. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. J Hepatol 2011;55:636–46. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.032.

10. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:830–9. doi:10.1111/apt.15157.

11. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, Mitchell J, Weltman M, George J, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:1314–22. doi:10.1111/apt.15248.

12. Furukawa A, Wisel SA, Tang Q. Impact of Immune-Modulatory Drugs on Regulatory T Cell. Transplantation 2016;100:2288–300. doi:10.1097/TP.0000000000001379.

13. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 1999;94:241–8. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00807.x.

14. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, Mattos AA, Azeredo-Da-Silva ALF. A systematic review and meta-Analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:212–6. doi:10.1097/MEG.0000000000001019.

15. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, Ascha MS, Chedid A, Sanguankeo A, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol 2019;54:76–80. doi:10.1080/00365521.2018.1551498.

16. Doycheva I, Watt KD, Gulamhusein AF. Autoimmune hepatitis: Current and future therapeutic options. Liver Int 2019;39:1002–13. doi:10.1111/liv.14062.

17. Béland K, Marceau G, Labardy A, Bourbonnais S, Alvarez F. Depletion of B cells induces remission of autoimmune hepatitis in mice through reduced antigen presentation and help to T cells. Hepatology 2015;62:1511–23. doi:10.1002/hep.27991.

18. Burak KW, Swain MG, Santodomino-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. Can J Gastroenterol 2013;27:273–80. doi:10.1155/2013/512624.

19. Than NN, Schmidt D, Hodson J, Wawman R, Burak K, Botter M, et al. Rituximab treatment experience in patients with complicated type 1 autoimmune hepatitis in Europe and North America. J Hepatol 2018;68:S217–8. doi:10.1016/s0168-8278(18)30652-4.

20. Averbukh LD, Wu GY. Role of biologics in the development of autoimmune hepatitis: A review. J Clin Transl Hepatol 2018;6:402–9. doi:10.14218/JCTH.2018.00039.

21. Nedelkopoulou N, Vadamalayan B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Anti-TNFα treatment in children and adolescents with combined inflammatory bowel disease and autoimmune liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:100–5. doi:10.1097/MPG.0000000000001759.

22. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. J Hepatol 2013;58:529–34. doi:10.1016/j.jhep.2012.11.010.

23. Legué C, Legros L, Kammerer-Jacquet S, Jézequel C, Houssel-Debry P, Uguen T, et al. Safety and Efficacy of 6-thioguanine as a Second-line Treatment for Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:290–1. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.032.

24. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, de Boer YS, de Boer NKH, Mulder CJJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:761–7. doi:10.1111/apt.14939.

25. Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. Immunol Rev 2012;249:43–58. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x.

26. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. Am J Transplant 2005;5:1085–9. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00801.x.