

Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune

MAYCOS LEANDRO ZAPATA MUÑOZ¹, PAULA ANDREA MEDINA PIEDRAHÍTA¹,
GONZALO CORREA ARANGO², JUAN CARLOS RESTREPO GUTIÉRREZ²

RESUMEN

LA HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) es una enfermedad crónica, progresiva, más frecuente en mujeres y de etiología desconocida, caracterizada histológicamente por infiltrado de células mononucleares en el tracto portal y bioquímicamente por hipertransaminasemia e hipergamaglobulinemia y por la presencia de autoanticuerpos específicos para el hígado.

La respuesta al tratamiento inmunosupresor es generalmente buena y la resolución tanto bioquímica como histológica de la inflamación se logra en el 87% de los pacientes en tres años después de haber iniciado dicho tratamiento. Diversos estudios han demostrado que, en ausencia de tratamiento, la enfermedad lleva rápidamente a fibrosis y la tasa de mortalidad es mayor del 80% a los cinco años del diagnóstico. Por el contrario, si el paciente ya presenta cirrosis hepática el tratamiento disminuye la respuesta inflamatoria y la progresión histológica de la fibrosis. La expectativa de vida de los pacientes que responden al tratamiento excede el 90% a los 10 años y es de 80% a los 20 años; sin embargo, 10-15% no tienen respuesta adecuada o satisfactoria al tratamiento médico. En este artículo se revisan el tratamiento estándar y las nuevas opciones para el manejo de esta enfermedad.

¹ Estudiantes de Medicina de la Universidad de Antioquia (U de A), Medellín, Colombia; integrantes del grupo de Gastrohepatología de la U de A.

² Profesor titular grupo de Gastrohepatología de la U de A.
Correspondencia: maycosz@yahoo.com, pollmedina@hotmail.com

Recibido: mayo 22 de 2006
Aceptado: julio 04 de 2006

PALABRAS CLAVE

HEPATITIS AUTOINMUNE
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

AUTOIMMUNE HEPATITIS IS A CHRONIC, progressive disease, more frequent in women than in men, and of unknown etiology. Histologically, it is characterized by mononuclear cell infiltration in the portal tract, and biochemically by elevation of transaminases, hypergammaglobulinemia, and the presence of liver specific autoantibodies. Response to immunosuppressive treatment is generally good and the resolution of inflammation, both biochemically and histologically, is achieved in 87% of patients in 3 years after immunosuppressive treatment is started. Several studies have shown that in the absence of treatment the disease progresses rapidly to fibrosis, and the mortality rate is higher than 80% in the 5 years following diagnosis in untreated patients. Nevertheless, even if the patient has liver fibrosis, treatment decreases the inflammatory response and the histological progression of fibrosis. Life expectancy of patients who respond to treatment exceeds 90% at 10 years, and is 80% at 20 years; however, 10-15% of patients do not have satisfactory response to medical treatment. Standard treatment and new therapeutic options are reviewed in this article.

KEY WORDS

AUTOIMMUNE HEPATITIS
IMMUNOSUPRESOR TREATMENT

CONCEPTOS HISTÓRICOS

LA HAI FUE DESCRITA INICIALMENTE hace 50 años por Waldenström, médico sueco, cuando se consideraba que era una enfermedad viral activa crónica, concepto que después fue descartado y se estableció como una enfermedad secundaria a la pérdida de la tolerancia inmunológica y se la llamó "hepatitis lupoide" o "hepatitis crónica activa autoinmune", hasta el final de los años 80. A principios de los años 70 se demostró que la enfermedad podía ser controlada con terapia inmunosupresora¹ y se la denominó "hepatitis no virus A, no virus B, que responde a esteroides.

Además de lo anterior, se consideraban como criterios diagnósticos una marcada elevación de las aminotransferasas, la duración de los síntomas mayor de seis meses y la biopsia hepática compatible. Después del descubrimiento de la hepatitis C en 1989, se comprobó que muchos de los pacientes con diagnóstico de HAI tenían en realidad una infección por el virus C. Al principio de la década del 90 muchos patólogos decidieron discontinuar el uso del nombre "hepatitis crónica activa" y utilizar otras descripciones histológicas.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

SE CONSIDERA QUE EN INDIVIDUOS con predisposición genética, factores externos como virus, medicamentos o tóxicos desencadena la respuesta autoinmune.²

La susceptibilidad genética para la HAI tipo 1 se ha visto asociada con el HLA, especialmente con el DR3 (DRB1*0301) y DR4 (DRB1*0401), y para la de tipo 2 con el DR7.³

Una hipótesis que explique el desarrollo de la autoinmunidad es la capacidad del hepatocito para expresar moléculas HLA tipo II, lo cual, por mecanismos todavía no entendidos, presenta péptidos antigénicos a la célula Th0, la conduce a su activación, estimula toda la respuesta inmune y lleva a la diferenciación hacia Th1 y Th2, los que mediarían la respuesta de tipo celular con daño por linfocitos T citotóxicos, y la humoral con formación de autoanticuerpos.³ Los autoanticuerpos señalados en la patogénesis son de gran importancia diagnóstica, como es el caso de los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos antimúsculo liso (SMA), los anticuerpos antimicrosomales tipo 1 del riñón y el hígado (LKM1) y los anticuerpos contra el antígeno específico del hígado (SLA).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

EL DIAGNÓSTICO REQUIERE la presencia de alteraciones bioquímicas, hallazgos histológicos y marcadores serológicos, así como la exclusión de enfermedades hepáticas de origen viral, metabólico, biliar, vascular o tóxico. Además, la asociación con el sexo femenino y con otras enfermedades autoinmunes concomitantes puede orientar al diagnóstico.

Bioquímicamente los hallazgos de la HAI son los de una lesión de predominio hepatocelular, con elevación variable de los niveles de aminotransferasas; dichos hallazgos pueden confundirse con los de procesos tóxicos, isquémicos, virales o alcohólicos. Además, en la mayoría de los pacientes, hay hipergamaglobulinemia superior a 2 g/dl.

Los autoanticuerpos permiten clasificar la HAI en tres tipos, a saber: tipo 1, por la presencia de ANA y/o SMA; tipo 2, si en ausencia de los anteriores se

detectan anticuerpos LKM1, y tipo 3, si se presentan anti SLA.

Los hallazgos histológicos consisten en necrosis de la placa limitante, expansión del tracto portal por un infiltrado mononuclear de predominio plasmocitario que rompe la placa limitante, y extensión del proceso inflamatorio dentro del lobulillo formando rosetas.^{4,5}

TRATAMIENTO

EL TRATAMIENTO ACEPTADO internacionalmente para la HAI se basa en el uso de corticosteroides y azatioprina, el cual lleva a la remisión en el 80% de los casos; para el 20% restante es necesario considerar otras opciones.⁶ Otras razones para recurrir a una terapia alterna son la intolerancia y los efectos adversos de los corticosteroides y/o de la azatioprina.

El tratamiento está indicado en pacientes que presentan AST/ALT con valores diez veces por encima del límite superior normal, o con valores cinco veces por encima de dicho límite acompañados de un nivel de gamaglobulina dos veces el valor de referencia. También se deben tratar los pacientes a quienes se les demuestre, mediante el examen histológico, inflamación hepática grave consistente en necrosis en puentes o compromiso inflamatorio multilobular. Los pacientes con estas alteraciones tienen una tasa de mortalidad del 40% en cuatro meses.⁷ Aquéllos con menor anormalidad histológica o de laboratorio tienen mejor pronóstico, y para ellos es importante evaluar el riesgo beneficio antes de empezar el tratamiento, debido a que no se han hecho los estudios controlados que permitan tomar decisiones.⁸ Los pacientes con cirrosis y compromiso inflamatorio demostrado bioquímica o histológicamente se deben tratar, porque tienen la misma respuesta que los pacientes sin cirrosis. La terapia no está indicada en los pacientes con cirrosis inactiva y complicaciones de

hipertensión portal pero que no tienen inflamación hepatocelular.¹

A continuación se describen los medicamentos utilizados en el manejo de la HAI y el esquema terapéutico sugerido.

Corticosteroides

El receptor intracelular para la prednisona y la prednisolona es el de los glucocorticosteroides unido a la proteína de choque térmico (HSP90). Al interactuar el medicamento con este receptor, se disocia la HSP90 y el complejo receptor-medicamento se transloca al núcleo, se une a los elementos de respuesta de glucocorticosteroides y bloquea el promotor de los genes que estimulan la transcripción de citoquinas. Además, estimula la producción del inhibidor kappa beta ($I\kappa\beta$) el cual inhibe el factor nuclear de transcripción kappa beta ($NF\kappa\beta$), disminuyendo aún más la transcripción de citoquinas. Dado que los corticosteroides tienen una vida media corta, la terapia tiene que ser continua; además, no inhiben de forma permanente la producción de autoanticuerpos por los linfocitos.⁸

La prednisona se convierte en el hígado en prednisolona cuya forma libre es el metabolito responsable de la acción terapéutica y de los efectos secundarios. Cualquier factor que afecte la conversión de prednisona en prednisolona (por ejemplo, la enfermedad hepática avanzada) o potencie la presencia del metabolito libre (hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia) altera la respuesta terapéutica e incrementa la toxicidad del medicamento; no obstante, en los pacientes cirróticos el efecto terapéutico no se altera por la disminución en la conversión.⁷

En ciertos grupos poblacionales es muy importante la prevención de los efectos adversos de los corticosteroides por lo que se deben tener en cuenta rigurosamente las complicaciones causadas

por estos medicamentos. Así, por ejemplo, en las mujeres posmenopáusicas se debe suplementar el calcio y administrar bifosfonatos y vitamina D, pero la necesidad de estos cuidados especiales no es una razón para modificar el esquema de la terapia con corticosteroides.⁷

Azatioprina

La azatioprina es un antagonista de las purinas que bloquea la proliferación de linfocitos. En el organismo puede ser metabolizada por dos vías, que involucran dos enzimas: la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT) y la tiopurina-metil-transferasa (TPMT).⁹

En la sangre la azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina, la cual a su vez se convierte en 6-tioguanina por la enzima HPRT. La 6-tioguanina es el metabolito activo que interfiere con la síntesis de purinas dentro del ciclo celular, y por lo tanto limita la proliferación de los linfocitos T y B;⁷ además, es la que ocasiona los efectos adversos. Parte de la 6-mercaptopurina es detoxificada por la TPMT.

La TPMT es codificada por un gen muy polimórfico localizado en el cromosoma 6 (6p22.3). De las más de 20 mutaciones que se han encontrado en este gen, sólo se conocen 5 que puedan llevar a un fenotipo de deficiencia de la TPMT.⁹ Los pacientes con actividad disminuida de la TPMT acumulan grandes cantidades de 6-tioguanina-nucleotidasa, por lo que requieren dosis bajas de azatioprina para no llegar a efectos tóxicos; los pacientes que tienen gran actividad requieren altas dosis para un adecuado control de la enfermedad.⁹ El genotipo de la TPMT se relaciona muy bien con el fenotipo y por lo tanto con la capacidad de responder a la azatioprina; es así como los pacientes con baja actividad de la TPMT son intolerantes a la azatioprina por lo que muestran efectos adversos; los pacientes con alta actividad de la TPMT necesitan continuar con corticosteroides para el control de

la enfermedad. El complejo mecanismo farmacológico de la azatioprina lleva a cuestionar la utilidad de la determinación genotípica de la TPMT en pacientes con HAI; existen métodos para hacer la valoración genotípica y fenotípica, pero son largos y costosos y no son viables al evaluar la relación costo/beneficio. En conclusión, se recomienda seguir tratando a los pacientes con azatioprina con una monitorización frecuente de los recuentos celulares sanguíneos para detectar sus efectos adversos, aunque se debe recordar que la leucopenia y la trombocitopenia son frecuentes en los pacientes con HAI.⁹

Generalmente se combina la azatioprina con la prednisona para aminorar los efectos colaterales de ésta; sin embargo, hay evidencias de que después de lograr la remisión sostenida de la HAI con la terapia combinada, se puede mantener la remisión con dosis de azatioprina de 2 mg/kg/d, la cual puede ser disminuida luego a 1 mg/kg/d, en cuanto se demuestre que continúa la remisión.¹⁰ como sucede con los corticosteroides, la azatioprina también tiene efectos adversos como la supresión de la médula ósea, síntomas inespecíficos como náuseas, vómito, brotes cutáneos, diarrea, debilidad y cefalea, los cuales desaparecen al suspender el tratamiento.¹⁰ En modelos animales el uso de azatioprina se ha asociado con anormalidades esqueléticas, paladar hendido, reducción del tamaño del timo y supresión de la médula ósea fetal.¹¹ Aunque los efectos teratogénicos sólo se encontraron en modelos animales y con dosis muy altas, se recomienda en lo posible no utilizarla en mujeres durante la gestación.

Esquema tradicional

El esquema de tratamiento más aceptado para la HAI es la combinación de prednisona y azatioprina, cuya efectividad equivale a la de dos veces la dosis de prednisona como monoterapia (Tabla N° 1).¹² Los pacientes candidatos para monoterapia con

prednisona son aquéllos con pancitopenia grave o con cáncer activo;⁷ igualmente, las mujeres que están en embarazo o que piensan estarlo.

Tabla N° 1
ESQUEMA TRADICIONAL DE TRATAMIENTO DE LA HAI

Duración en semanas	Terapia combinada		Monoterapia
	Prednisona mg/d	Azatioprina mg/d	Prednisona mg/d
1	30	50	60
1	20	50	40
2	15	50	30
Mantenimiento	10	50	20

Tomado de la referencia 7.

El tratamiento de los niños es similar al de los adultos, aunque no ha sido suficientemente evaluado. Si se quiere reducir los efectos deletéreos en el crecimiento lineal, el desarrollo óseo y la apariencia física, se puede utilizar prednisona 2 mg/kg/d e introducir tempranamente la azatioprina para utilizar dosis bajas de prednisona.⁷

El tratamiento se continúa a dosis plenas hasta obtener la remisión (desaparición de los síntomas o normalización de los indicadores bioquímicos e histológicos de inflamación hepática), hasta que haya falla terapéutica (empeoramiento clínico o histológico) o hasta que se presente la toxicidad por los medicamentos.¹³ En el caso de remisión, se disminuyen lentamente los inmunosupresores, vigilando cuidadosamente que no se presente alteración clínica o bioquímica.

Los pacientes que no hayan logrado la remisión después de tres años de tratamiento son candidatos para un régimen con dosis bajas de inmunosupresores que controlen las manifestaciones clínicas.⁷

Diversos estudios han tratado de definir cuál debe ser la duración del tratamiento con corticosteroides. En uno de ellos se sugiere continuar con dosis bajas de inmunosupresores hasta por cuatro años, sin evidenciar signos de descompensación clínica o de recurrencia y sin necesidad de trasplante hepático.¹⁴ Sin embargo, otro ensayo clínico demostró remisión sostenida con la terapia corticosteroide, incluso después de haberla discontinuado, proponiendo hacer un esfuerzo para retirar el tratamiento a largo plazo.¹⁵

Pueden ocurrir recaídas hasta en un 70% de los pacientes después de suspender la medicación y si se los trata nuevamente, lo más probable es que remitan con una terapia estándar.⁷

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Ciclosporina A

La ciclosporina A es un fármaco que se une a la ciclofilina e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo que se traduce en una limitación en la transcripción de la interleuquina 2 (IL-2) y, por lo tanto, de toda la cascada subsiguiente debida a las acciones de esta citoquina, entre las que se incluye promover el ciclo celular y la proliferación de células del sistema inmune. Se utiliza en dosis de 5-6 mg/kg/d.¹⁶

El uso de ciclosporina no ha sido estandarizado y son pocos los trabajos sobre su eficacia en comparación con los demás tratamientos inmunosupresores; sin embargo, según algunos estudios, si se utiliza ciclosporina A como terapia inicial induce remisión de la fibrosis en la HAI¹⁷ e igualmente se observa remisión cuando se formula como microemulsión (pequeñas dosis: 2-3 mg/kg/d), con pocos efectos adversos y ausencia de

nefrotoxicidad.¹⁶ La ciclosporina A también ha demostrado eficacia en niños con HAI.¹⁸

Tacrolimus

Es un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*, el cual actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T CD4. Comparado con la ciclosporina, es mejor inhibidor de la calcineurina y produce menos efectos adversos.¹⁹ Se une a inmunofilinas intracelulares del linfocito e inhibe la capacidad fosfatasa de la calcineurina necesaria para la transcripción génica de las citoquinas, útiles para la activación del linfocito T. Muchos de los efectos adversos asociados con el tacrolimus dependen de la dosis y se correlacionan con su nivel sérico. Los efectos secundarios más comunes son: temblores, cefalea e hipercalcemia; otros, raramente observados pero muy graves, son: nefrotoxicidad, neurotoxicidad e incremento en el riesgo de neoplasia.¹⁹

Aunque en un ensayo clínico de tratamiento por tres meses se encontró disminución de los niveles de bilirrubina y aminotransferasa,²⁰ el tacrolimus es costoso y tiene alto potencial tóxico. En trabajos recientes se ha utilizado, con resultados satisfactorios, como terapia alternativa para pacientes refractarios al tratamiento convencional;¹⁹ sin embargo, es necesario realizar más estudios para aceptarlo como tratamiento de la HAI.

Ácido ursodeoxicólico

El ácido ursodeoxicólico es un ácido biliar hidrófilo que se usa en el tratamiento de varias enfermedades crónicas colestásicas del hígado, entre ellas la cirrosis biliar primaria, para la cual es el tratamiento de elección. Entre sus efectos se encuentra la protección de los colangiocitos contra los efectos tóxicos de los ácidos biliares, es antiapoptótico y cumple un importante papel inmunomodulador.^{21,22} Esta sustancia atenúa la respuesta inmune y es útil

en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes por su capacidad de reducir la expresión de HLA clase I y la producción de inmunoglobulina, de inhibir la IL-2, la IL-4 y la producción de interferón γ , de inhibir la sintetasa de óxido nítrico y reducir la producción de especies reactivas de oxígeno.⁷

Hay evidencias de que el uso del ácido ursodeoxicólico (600 mg/d por dos años) mejora los niveles de transaminasas y tiene acciones citoprotectoras e inmunomoduladoras que pueden ser beneficiosas en el paciente con HAI,²³ por lo que se logra la mejoría clínica, histológica y de laboratorio.²⁴ Sin embargo, un estudio reciente no recomienda su uso como monoterapia para los pacientes con HAI, aunque la actividad inflamatoria histológica sea leve.²⁵

Deflazacort

Es una oxazolina derivada de la prednisolona con acción tanto antiinflamatoria como inmunosupresora. Su principal ventaja sobre la prednisolona es la menor incidencia de los efectos adversos atribuidos a los esteroides, especialmente los relacionados con el crecimiento de los niños, los efectos cosméticos, el desarrollo de diabetes y la osteoporosis.²⁶

Dada la necesidad de un tratamiento a largo plazo para mantener la remisión de la HAI, el deflazacort es una alternativa a la prednisona, como lo demuestra un estudio en el cual este medicamento mantuvo la remisión durante los 26 meses de seguimiento en quince pacientes tratados, sin desarrollar diabetes u osteoporosis; sin embargo, se requieren nuevas investigaciones para definir la utilidad del deflazacort en la terapia de la HAI.²⁷

Budesonida

Es un corticosteroide de segunda generación caracterizado por tener alta depuración hepática de primer paso y cuyos metabolitos tienen

actividad similar a la de los glucocorticoides.⁷ Se han realizado ensayos en pacientes con HAI dependientes del tratamiento tradicional,²⁸ demostrando alta frecuencia de falla en el tratamiento. En un estudio europeo de pacientes con HAI no grave, se encontró que la mayor ventaja de la budesonida sobre la prednisona es la preservación de la densidad ósea.²⁸

Micofenolato de mofetilo (MMF)

Es un medicamento derivado del ácido micofenólico; el MMF se usó inicialmente para el manejo de los pacientes trasplantados de corazón, riñón o hígado. Una vez administrado, el MMF se convierte en ácido micofenólico que es su principio activo. Este ácido es un inhibidor no competitivo de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa, bloqueando la síntesis de las purinas necesarias para la formación de ADN de los linfocitos T y B. Es un medicamento bien tolerado, cuyos principales efectos secundarios son la leucopenia y la diarrea. A diferencia de los inhibidores de la calcineurina, el MMF no tiene efectos neurotóxicos ni nefrotóxicos.^{29,30} Aunque el MMF se ha utilizado para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la colitis ulcerativa, hay muy pocos estudios prospectivos para el tratamiento de la HAI refractaria, los cuales muestran una buena respuesta histológica y clínica;⁶ aunque los ensayos se hicieron con muy pocos pacientes, el MMF aparenta ser muy seguro y efectivo cuando no está indicada la terapia estándar. Este medicamento no debe utilizarse en mujeres embarazadas y uno de sus problemas principales es su alto costo.⁶

Trasplante hepático

Diversos estudios demuestran la importancia del tratamiento de la HAI con el fin de evitar la progresión hacia cirrosis. La fibrosis hepática progresa en una minoría de los pacientes con HAI que responden adecuadamente al tratamiento y

esta progresión está asociada con el HLA DR3/DR4 y se refleja en un incremento del índice de actividad histológica de al menos dos puntos durante el tratamiento. En un estudio en el que se compararon pacientes con HAI a los que se les hizo trasplante hepático con los que no lo requirieron, se concluyó que aquéllos en quienes hubo una reducción de al menos el 50% de las aminotransferasas con la terapia inicial tienen un excelente pronóstico a largo plazo y que el trasplante hepático es una alternativa terapéutica eficaz cuando la HAI es refractaria a la terapia inmunosupresora, cuando desarrollen insuficiencia hepática. En la actualidad la supervivencia a 10 años del paciente trasplantado de hígado es del 75%.³¹ Después del trasplante hepático la tasa de recurrencia de la enfermedad es menor del 20%, lo que no debe afectar la decisión de trasplantar, pero sí puede influir en la decisión de no suspender los esteroides en el postrasplante.³²

Metas de investigación en el tratamiento

Como sucede en otras enfermedades autoinmunes, la investigación para la HAI está orientada a la obtención de medicamentos con alta eficacia terapéutica y pocos efectos adversos o tóxicos, cada vez más selectivos en la regulación de la respuesta inmune. Con este propósito, en la actualidad se está trabajando con el manejo de las citoquinas como inmunomoduladoras, tales como el antígeno 4 soluble asociado al linfocito T citolítico (CTLA- 4 soluble) que se utiliza como atenuador de la respuesta inmune por su capacidad inhibidora de la coestimulación.⁷ Otro frente de trabajo es la terapia génica, que en el caso de la HAI está orientada a manipular genes que puedan contrarrestar la superproducción de ciertas citoquinas inflamatorias, limitar la fibrosis y promover la regeneración hepática.³³

El logro de nuevas terapias para la HAI requiere lo siguiente: 1. Desarrollar redes multicéntricas colaboradoras en la investigación clínica, que

incluyan pacientes con enfermedad bien definida para el estudio de la historia natural de la enfermedad y sigan protocolos que examinen nuevos frentes para el tratamiento y drogas de rescate. 2. Crear modelos animales pertinentes que definan blancos etiológicos, con fallas en la tolerancia inmune y vías patogénicas, para las cuales se puedan desarrollar intervenciones terapéuticas en sitios específicos.³⁴

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesores del grupo de Gastrohepatología por su incansable interés en enriquecer nuestro conocimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 7-13.
2. Jaeckel E. Animals models of autoimmune hepatitis. *Sem Liv Dis* 2002; 22: 325-337.
3. Vergani D, Mieli-Vergani G. Mechanisms of autoimmune hepatitis. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 589-593.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
5. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.
6. Oo YH, Neuberger J. Use of mycophenolate in the treatment of autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005; 25: 687-691.

7. Czaja AJ. Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Sem Liv Dis* 2002; 22: 365-377.
8. Almawi WY. Molecular mechanisms of glucocorticoid effects. *Modern Aspects of Immunobiology* 2001; 2: 78-82.
9. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, MacFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 441-447.
10. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.
11. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 387-394.
12. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975; 16: 876-883.
13. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999; 57: 49-68.
14. Seela S, Sheela H, Boyer JL. Autoimmune hepatitis type-I: safety and efficacy of prolonged medical therapy. *Liver International* 2005; 25: 734-739.
15. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002; 35: 890-897.
16. Mohamadnejad M, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Hagh-Azali S, Rakhshani N, Mohamad T et al. Impact of Immunosuppressive Treatment on Liver Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 547-551.
17. Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1321-1327.
18. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227.
19. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois D, DO et al. Efficacy of Tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *L Clin Gastroenterol* 2004; 38: 805-809.
20. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, 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.
21. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid: mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001; 35: 134-146.
22. Trauner M, Graziadei IW. Mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-996.
23. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999; 30: 1381-1386.
24. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 490-495.
25. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamaoto R, Ikeda H, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 20: 1-7.
26. Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 50: 317-333.
27. Rebollo Bernardez J, Cifuentes Mimoso C, Pinar Moreno A, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 630-638.
28. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1312-1316.

29. Sollinger H W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-232.
30. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325.
31. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver International* 2005; 25: 728-733.
32. Hayashi M, Keefe EB, Krams SM, et al. Allograft rejection after liver transplantation for autoimmune liver disease. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 208-214.
33. Touhy VK, Mathisen PM. Gene therapy for autoimmune diseases. In: Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U, eds. *Immunology and Liver*. Falk symposium 114. Dordrecht. The Netherlands: Kluwer Academic; 2000: 376-385.
34. Vierling J. Autoimmune liver disease. Action Plan for Liver Disease Research. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Liver Diseases, 2004. Available at: <http://www.niddk.nih.gov/fund/divisions/ddn/ldrb/topics.htm>.

La Revista Iatreia agradece su apoyo a las siguientes instituciones:

