



METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Sr. Director: La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una inflamación crónica del hígado de etiología desconocida que se asocia a la presencia de títulos altos de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia, y que suele afectar a mujeres¹. Son frecuentes las manifestaciones extrahepáticas, entre ellas las manifestaciones articulares en forma de artritis, que ocasionalmente reúnen criterios de artritis reumatoidea (AR)², así como su asociación a otras enfermedades autoinmunitarias, en especial la tioriditis³. Presentamos el caso de una paciente con criterios de HAI y AR cuyas manifestaciones articulares no respondieron al tratamiento convencional y sí a la administración de metotrexato, que también controló la HAI.

Mujer de 36 años de edad a quien, en febrero de 1995, con 28 años, se le detectaron transaminasas elevadas sin colestasis. No tenía antecedentes de transfusiones ni consumo de alcohol o drogas intravenosas, y las transaminasas se normalizaron espontáneamente. A los 31 años se le diagnosticó de hipotiroidismo autoinmunitario. En mayo de 1999 se apreció nuevamente un ascenso de la aspartatoaminotransferasa (76 U/l; valor normal [VN] < 37) y la alaninaaminotransferasa (160 U/l; VN < 40), con bilirrubina, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa normales. También se determinaron las inmunoglobulinas G (3.529 mg/dl), A (249 mg/dl) y M (245 mg/dl), y el hierro (69 µg/dl). Las serologías de los virus de la hepatitis A, B, C, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr fueron negativas. La cifra de anticuerpos antinucleares era de 1/320, con patrón moteado; los anticuerpos antimicrosomales hepáticos, antimitocondriales y antimúsculo liso fueron negativos; α₁-antitripsina de 50 mg/dl y ceruloplasmina de 46 mg/dl. La ecografía hepática fue normal. En la biopsia hepática se apreciaron espacios porta muy ensanchados con presencia de algunos septos fibrosos periportales; infiltrado inflamatorio linfocitario, que formaba acumulaciones linfoides y con algunas células plasmáticas que provocaba necrosis erosiva periportal. Al excluir otras etiologías se estableció el diagnóstico de HAI tipo 1. La paciente alcanzó un total de 20 puntos al aplicar los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunitaria⁴. En noviembre de 2000 se inició tratamiento con 50 mg de azatioprina y 30 mg de prednisona al día. Dos meses después la bioquímica hepática se había normalizado y, se apreció asimismo un descenso de las cifras de inmunoglobulina G. En noviembre de 2002, estando en tratamiento con 50 mg/día de azatioprina y 5 mg/día de prednisona, la paciente refirió dolor y tumefacción en las muñecas y articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, de forma bilateral y simétrica, con rigidez de más de 1 h de duración. En las pruebas complementarias se detectó un factor reumatoide de 55 UI/ml (VN < 14), y en la radiografía de las manos se observó osteoporosis de carpos. Se estableció el diagnóstico de AR y se indicó tratamiento con hidroxilcloroquina en dosis de 200 mg cada 12 h, con mejoría inicial que no se mantuvo en los meses siguientes. En mayo de 2003, ante la persistencia de las manifestaciones articulares, se retiró la azatioprina y se inició tratamiento con 10 mg a la semana de metotrexato, asociado a 7,5 mg/día de prednisona y 200 mg de hidroxilcloroquina, con lo que se obtuvo una notable mejoría. Ocho meses más tarde la enferma se encontraba en remisión, tanto de su patología hepática como articular.

En los pacientes afectados de HAI que requieren tratamiento, los corticoides, solos o asociados a azatioprina, son el tratamiento de elección⁵. Lógicamente, en los pacientes en los que no se consigue la remisión, o que desarrollan toxicidad o intolerancia a estos fármacos, se recomienda la utilización de otros tratamientos. Éstos incluyen, fundamentalmente, el uso de ciclosporina, tacrolimus o micofenolato de mofetilo⁵. En la revisión de la bibliografía sólo hemos encontrado 2 casos que, al igual que el nuestro, mostraron buena respuesta al metotrexato^{6,7}. Dentro de las manifestaciones extrahepáticas de la HAI, la articular es una de las más frecuentes. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta manifestación no reúne criterios de AR, como en la paciente que presen-

tamos. La azatioprina se ha utilizado en el tratamiento de la AR; sin embargo, no figura entre los tratamientos de elección, y en nuestra enferma fue incapaz de controlar los síntomas articulares, a pesar de su asociación a antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos y dosis bajas de esteroides. Fue por este motivo por el que decidimos utilizar un fármaco que se hubiera mostrado eficaz tanto en la HAI como en la AR. La ciclosporina A podría haber sido una primera elección. Malekzadeh et al⁸ trataron a 19 pacientes, de los cuales 9 no habían recibido otro tratamiento previo, durante 26 semanas, con resultados prometedores. La dosis utilizada se situó entre 2 y 5 mg/kg de peso y día, siendo esta dosis similar a la utilizada en el tratamiento de la AR. No obstante, los efectos adversos asociados a la utilización de ciclosporina no son desdeñables. De hecho, en el estudio de Malekzadeh et al su aparición obligó a interrumpir el tratamiento en el 16% de los casos. Por otra parte, se trata de una medicación que debe administrarse cada 12 h, lo cual supone incomodidad para el paciente, que presenta interacciones con una gran cantidad de fármacos, que utilizada de forma crónica puede provocar insuficiencia renal y que, por último, aunque no de menor interés, tiene un elevado coste, de tal manera que el tratamiento, para una persona de 60 kg, oscilaría entre 3,62 y 9,06 € diarios. El metotrexato, por otra parte, es un antimetabolito que interfiere con la síntesis del ADN, con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, que, además de ser de elección en el tratamiento de la AR, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de diferentes patologías hepáticas, como la cirrosis biliar primaria, la granulomatosis hepática o la colangitis esclerosante⁹. En general, es un fármaco bien tolerado, aunque no exento de efectos adversos¹⁰. Uno de ellos es la aparición de fibrosis e incluso cirrosis hepática. Posiblemente el temor a este efecto colateral haya limitado su uso en diversas enfermedades hepáticas. Sin embargo, hoy día se sabe que no es tan frecuente como se pensaba en un principio¹¹. Por otra parte, es de fácil administración, tan sólo una vez a la semana. Su coste, a la dosis de 7,5-10 mg a la semana, sería de 0,03-0,04 € al día. En la revisión que hemos realizado de la bibliografía, utilizando como palabras clave «hepatitis autoinmune», «tratamiento» y «metotrexato», sólo hemos encontrado 2 artículos en los que se refiera la utilización de metotrexato en la HAI^{7,8}. En ambos casos, la evolución de los pacientes fue favorable. Creemos que la publicación de este tercer caso, el primero en la bibliografía en español, a falta de ensayos clínicos controlados, puede aportar una experiencia a otros clínicos no sólo para el tratamiento de pacientes que, como la nuestra, tengan manifestaciones articulares prominentes, sino también en aquéllos con formas refractarias al tratamiento convencional.

N. ORTEGO CENTENO^a, J. SALMERÓN ESCOBAR^b,
J.L. CALLEJAS RUBIO^a, J. PARRA RUIZ^a
y M.N. BENTICUAGA MARTÍNEZ^a

^aUnidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna B. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.
^bServicio de Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334: 897-903.
2. Ichijima K, Fukui H. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002; 37:617-25.
3. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Baggenstoss AH, Taswell HF. Autoimmune features as determinants of prognosis in steroid-treated chronic active hepatitis of uncertain etiology. *Gastroenterology* 1983;85:713-7.
4. Álvarez 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;31:929-38.
5. Czaja AJ. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7-13.
6. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990-3.
7. Venkataramani A, Jones MB, Sorrell MF. Methotrexate therapy for refractory chronic active autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3432-4.

8. 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;46:1321-7.
9. Dufour JF, Kaplan MM. Methotrexate therapy and liver disease. *N Engl J Med* 1996;335:898-9.
10. Sharma A, Provenzale D, McKusick A, Kaplan MM. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:266-70.
11. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3150-6.