

# Tacrolimus como tratamiento efectivo en segunda línea en la hepatitis autoinmune: Estudio multicéntrico nacional

Carlos Ferre Aracil <sup>1</sup>, Mar Riveiro-Barciela <sup>2</sup>, María Trapero Marugán <sup>1</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvez <sup>3</sup>, Laura-Patricia Llovet <sup>4</sup>, Luis Téllez <sup>5</sup>, Yolanda Sánchez Torrijos <sup>6</sup>, Fernando Díaz Fontenla <sup>7</sup>, Magdalena Salcedo Plaza <sup>7</sup>, Patricia Álvarez-López <sup>2</sup>, Manuel de la Mata <sup>3</sup>, María-Carlota Londoño <sup>4</sup>, Beatriz Tormo Lanseros <sup>1</sup>, Rafael Bañares Cañizares <sup>7</sup>, José Luis Calleja <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.  
<sup>2</sup> Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona; CIBERhd.  
<sup>3</sup> Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC, CIBERhd.  
<sup>4</sup> Servicio de Hepatología / Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS, CIBERhd.  
<sup>5</sup> Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. IRYCIS. CIBERhd.  
<sup>6</sup> UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.  
<sup>7</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.



## Introducción y objetivos:

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica del hígado con riesgo de progresión a fallo hepático, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Una proporción significativa de los pacientes presentan intolerancia o no responden adecuadamente a los tratamientos recomendados en primera línea (esteroides y tiopurinas). Hasta el momento, la evidencia en nuestro medio sobre el uso de tacrolimus como tratamiento de segunda línea es muy escasa. El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del tacrolimus como tratamiento de segunda línea en pacientes con HAI, en un entorno de práctica clínica real.

## Material y métodos:

Estudio retrospectivo y multicéntrico nacional que incluyó pacientes tratados durante al menos tres meses con tacrolimus como tratamiento de segunda línea de la HAI, entre 2000 y 2018. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y elastográficas. La efectividad del tratamiento fue definida como la normalización de los niveles de transaminasas y de IgG.

## Resultados:

Se incluyeron 23 pacientes tratados con tacrolimus en el análisis final. El 83% fueron mujeres con una edad mediana de 48 años (IQR 13). Las características basales de la población de estudio se resumen en la [TABLA 1]. El 13% recibió tacrolimus por toxicidad o intolerancia de los tratamientos previos mientras que los restantes pacientes lo recibieron debido a la ausencia de eficacia de los mismos (el 100% había recibido prednisona o budesonida, el 96% tiopurinas, el 22% micofenolato de mofetilo y un paciente ciclosporina). La mediana de tiempo recibiendo tacrolimus fue de 16 meses (IQR 20). Los tratamientos concomitantes administrados junto a tacrolimus se reportan en la [TABLA 2]. Únicamente un 9% de los pacientes no recibió ningún tratamiento concomitante. El tratamiento con tacrolimus fue efectivo en 18 pacientes (78%; IC95%: 55.20 - 91.92 %). La respuesta se mantuvo en el 100% de los casos con una mejoría significativa de todas las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT y FA) y de la IgG durante todo el seguimiento [TABLA 2]. En los valores de elastografía (disponibles sólo en 9 pacientes), también se apreció una mejoría (17.8 vs 8.1 kPa), si bien estas diferencias no fueron significativas (p=0.1). Tan solo se retiró el tacrolimus en un paciente al tercer mes debido a neuropatía y ototoxicidad graves. En el 83% de los pacientes no se reportó ningún efecto adverso significativo y tampoco hubo diferencias significativas entre los niveles de creatinina basales y los del último seguimiento. Los pacientes respondedores tuvieron significativamente mayor edad que los no respondedores (41 ± 13 vs. 27 ± 10 años; p = 0.049). No se encontraron diferencias significativas al comparar los niveles objetivo de tacrolimus (mayores o menores de 5 ng /mL) entre respondedores y no respondedores (p=0.5).

## CONCLUSIÓN

Tacrolimus es un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con HAI no respondedores o intolerantes a los tratamientos clásicos de primera línea.

CARACTERÍSTICAS BASALES Y COMORBILIDADES	
Sexo femenino	19 (83%)
Edad actual, años	48 (± 13)
Hipertensión arterial	3 (13%)
Diabetes mellitus	7 (30%)
Obesidad (IMC > 30 kg / m²)	2 (9%)
Anticuerpos VHC (RNA VHC negativo)	1 (4%)
Estado VHB:	
- VHB pasado	2 (9%)
- Vacunado	2 (9%)
- Todos los marcadores serológicos negativos	19 (82%)
Otras comorbilidades autoinmunes	7 (30%)
DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE	
Edad al diagnóstico de la HAI	43 (± 19)
Presentación clínica:	
- Asintomática (alteraciones analíticas)	6 (29%)
- Hepatitis aguda	11 (52%)
- Hepatopatía crónica compensada	3 (14%)
- Hepatopatía crónica descompensada	1 (5%)
Biopsia hepática disponible al diagnóstico:	
- Infiltrado linfoplasmocitario	19 (100%)
- Hepatitis de la interfase	8 (42%)
- Rosetas hepatocitarias	3 (16%)
- Emperipolesis	1 (5%)
- Grado de fibrosis F3-F4 (METAVIR)	5 (26%)
Algún autoanticuerpo positivo	17 (74%)

TABLA 1

TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS JUNTO A TACROLIMUS			
Tiopurinas		6 (26%)	
Micofenolato de mofetilo		6 (26%)	
Esteroides (incluyendo budesonida)		16 (70%)	
Ninguno		2 (9%)	
VARIABLES DURANTE EL TRATAMIENTO			
	Al inicio	Al final	<i>p</i>
AST	81 [175]	43 [29]	<b>0.0002</b>
ALT	139 [152]	47 [73]	<b>0.003</b>
GGT	120 [276]	60 [70]	<b>0.006</b>
FA	113 [139]	92 [87]	<b>0.002</b>
Bilirrubina	1 [2.47]	0.76 [0.6]	0.08
Plaquetas	208,913 (95,399)	202,478 (95,613)	0.2
INR	1.05 [0.2]	1.02 [0.16]	0.4
IgG	1906 (1242)	1501(1124)	<b>0.02</b>
Creatinina	0.73 (0.16)	0.79 (0.18)	0.9
Fibroscan	17.8 [16.5]	8.1 [3.7]	0.1

TABLA 2

