

CAPÍTULO

2

HEPATITIS

Nelia Hernandez¹
Daniela Chiodi¹.

1- Unidad Académica Gastroenterología, UdelaR

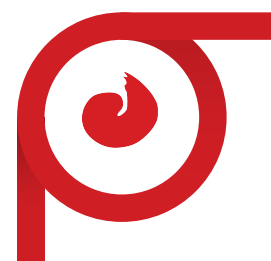
Resumen | Abstract

La hepatitis inmunomediada es uno de los tantos eventos adversos inmuno-relacionados que pueden presentarse en los pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control inmunológico. Se presenta mayoritariamente con daño hepatocelular, con elevación de aminotransferasas en rango variable, con o sin elevación de bilirrubina; en general luego del segundo o tercer ciclo de tratamiento. Puede, con menor frecuencia, manifestarse con daño colestásico. Para su diagnóstico es indispensable descartar otras causas de injuria hepática, suspender el tratamiento y evaluar la respuesta. El desarrollo de una falla hepática es raro. La indicación, dosis y duración del tratamiento con corticoides son controversiales. En casos bien seleccionados puede considerarse la reintroducción del inhibidor.

Immune-mediated hepatitis is one of the numerous immune-related adverse events that can occur in patients treated with immune checkpoint inhibitors. It most commonly presents as hepatocellular injury, with varying increases in aminotransferase levels, often accompanied by elevated bilirubin, typically after the second or third treatment cycle. Less commonly, it might manifest with a cholestatic pattern. To diagnose, it is essential to rule out other causes of liver injury, discontinue the immune checkpoint inhibitor involved, and evaluate the patient's response. A fatal outcome is rare. The decision to use corticosteroids, including the proper dose and duration, remains a topic of debate, and re-administration of ICIs may be considered in well-selected cases.

Palabras clave:

Hepatitis inmunomediada; Inmunoterapia; DILI; Inhibidores de puntos de control inmunitario



Introducción

La activación de los linfocitos T como consecuencia del tratamiento con un inhibidor del punto de control inmunológico (IPCI) puede provocar una gran variedad de eventos adversos inmunomediados, y el hígado es uno de los órganos que puede ser afectado. La hepatitis inmunomediada (HIM) secundaria al uso de IPCI corresponde a un DILI indirecto ya que, a diferencia de las formas intrínsecas o idiosincráticas, la toxicidad es consecuencia del mecanismo de acción del fármaco (el efecto buscado y el evento adverso comparten el mecanismo).¹ Las incidencias reportadas de lesión hepática por IPCI varían según se considere cualquier grado de elevación o sólo las formas con elevación de ALT superiores a 5 VVN, del tipo de IPCI utilizado y si se trata de monoterapia o una combinación. En un reciente metaanálisis que incluyó más de 64000 pacientes, la incidencia de elevación de ALT de cualquier grado en pacientes tratados con IPCI fue cercana al 5%, sin diferencia significativa según el tipo de inhibidor. Sin embargo, este porcentaje fue de 0.67% cuando se consideraron únicamente las elevaciones grado 3 o más, con mayor riesgo en pacientes tratados con un régimen que incluya anti CTLA-4.² En el estudio de cohorte retrospectivo de Parlati L y cols³, la incidencia de hepatitis grado 3/4 secundaria a DILI por IPCI representó un 2% de los pacientes tratados. Si bien se han identificado algunos probables factores de riesgo como el sexo femenino, una edad más joven, el uso de combinaciones de IPCI o la existencia de enfermedades autoinmunes previas, es importante subrayar que la presencia de estos factores no debe impedir el uso de estos tratamientos sino orientar al clínico en cuanto al riesgo y personalizar la monitorización.⁴

En el registro uruguayo prospectivo de hepatotoxicidad, donde desde 2011 se registran todas las toxicidades hepáticas reportadas voluntariamente por los médicos tratantes, que cumplen con un estricto protocolo de descarte, existen siete casos adjudicados a IPCI (datos no publicados). Dado que el número resulta pequeño para realizar estadística, las principales características de esta población se describen en la Tabla 1.

Definiciones y conceptos relevantes

La injuria hepática tóxica (DILI por su acrónimo en inglés: Drug induced liver injury) hace referencia al desarrollo de una alteración del perfil hepático vinculado con un fármaco o hierba con una cronología compatible, luego de haber descartado causas alternativas que pudieran explicar la lesión. Con la finalidad de no realizar un sobrediagnóstico se convino en considerar DILI a partir de ALT igual o superior a 5 veces el valor superior normal o FA igual o superior a 2 (con GGT acompañando). En caso de bilirrubina superior a 2, se considera DILI a partir de ALT superior a 3 veces. El aumento aislado de BT o de GGT no es suficiente para diagnosticarlo. Una vez diagnosticado, la



relación entre la actividad de ALT y la actividad de FA definirá el patrón de presentación $[(ALT/VVN) / (ALP/VVN)]$: hepatocelular cuando es ≥ 5 o colestásico si es ≤ 2 . Valores entre 2 y 5 corresponden al patrón mixto.^{5,6}

A diferencia de lo que propone el sistema estandarizado usado en los estudios clínicos oncológicos para clasificar la severidad de los eventos adversos hepatológicos (Tabla 2): CTCAE (acrónimo en inglés de: Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁷, las guías hepatológicas defienden que la elevación aislada de las enzimas hepáticas no es un reflejo de la severidad de la hepatitis. Los criterios de gravedad en DILI se basan en la aparición de elementos de disfunción hepática como el aumento de la bilirrubina junto con el deterioro de la coagulación, el desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis o falla renal. En la tabla 3 pueden verse las dos clasificaciones que se utilizan.^{4,8}

Principales controversias

Las diferencias de concepto en las definiciones, descritas más arriba, traen como consecuencia una postura diferente al momento de plantear el manejo de esta complicación. Algunos criterios diagnósticos y, fundamentalmente terapéuticos, como el umbral exacto a partir del cual se debe iniciar la inmunosupresión, su dosis, la elección y criterio para indicar una segunda línea de tratamiento y la indicación de la re-exposición, son aspectos cruciales que presentan diferencias entre importantes sociedades científicas tales como la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) y la American Gastroenterology Association (AGA).

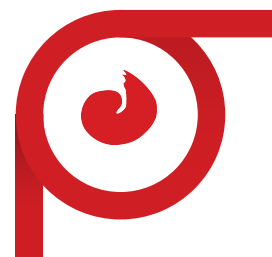
Como resumen, ASCO recomienda iniciar 0.5-1 mg/kg/día de prednisona para la hepatotoxicidad grado 2 e incrementar a 1-2 mg/kg/día para los casos grado 3. Sugiere iniciar micofenolato mofetil si no hay evidencia de mejoría en 3 a 5 días de tratamiento.⁹ Sin embargo, ESMO propone que la terapia corticoidea se implemente a partir de toxicidades grado 3.¹⁰ Las guías de la SITC, bastante alineadas con ASCO le dan más énfasis a la histología hepática antes de escalar a una segunda línea de tratamiento.¹¹ Por último la AGA, una sociedad con un enfoque más hepatológico, aconseja tener más información en cuanto a otras causas de alteración de enzimas y favorece el uso de la biopsia hepática en ese sentido.¹² Desde un punto de vista hepatológico, para la indicación de corticoides no es suficiente el aumento de las enzimas hepáticas si se mantiene una bilirrubina y una crasis normales.⁵ El uso de prednisona con o sin otro inmunosupresor debe ser considerado cuando la función esta alterada (bilirrubina superior a 2 o INR por encima de 1.5).¹³

Tal como sucede con la toxicidad hepática por cualquier medicación o hierba, luego de una hepatotoxicidad por IPCI lo más aconsejable es evitar la reexposición.^{5,8} Sin embargo, para muchos de estos pacientes con patología oncológica, las estrategias terapéuticas son limitadas y, en ocasiones, la reintroducción es la única estrategia viable. La experiencia clínica en este contexto sugiere que la reintroducción tiene un rango de recurrencia de la hepatitis que se encuentra entre 22 y 31%.^{14,15,16}

En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha, 8 de 23 pacientes con hepatitis inmunomediada grado 3/4, experimentaron recurrencia. Con la excepción de un paciente, el resto experimentó una hepatitis de severidad similar a la inicial y dos casos asociaron colitis inmunomediada.⁹ El uso concomitante de corticoides no se vio asociado con una menor tasa de recurrencia. Con un diseño retrospectivo, Patrinely JR et al.¹¹ describen una cohorte de 66 pacientes con reexposición a IPCI luego de una hepatitis inmunomediada observando una tasa de recurrencia de 26%. No hubo muertes atribuibles a la recurrencia y la mayoría fueron leves. Datos similares son descritos por Hountdonjy L et al.¹⁰ que encuentran una tasa de recurrencia de 23% en 51 casos que vuelven a recibir el IPCI luego de desarrollar una hepatitis tóxica (37 pacientes con una hepatitis grado ≥ 3).

A pesar de enfrentar el mismo problema, existen diferencias significativas entre los enfoques que adoptan las diferentes sociedades oncológicas, fundamentalmente en la indicación de los corticoides, las dosis, el criterio para definir la falta de respuesta, la oportunidad de una segunda línea de tratamiento y, finalmente la reintroducción. Sin olvidar que los criterios para definir la toxicidad y su gravedad son diferentes a los que, expertos en enfermedad hepática, y particularmente en hepatotoxicidad, proponen.

Con estas controversias en mente y la escasa evidencia científica con fuerte poder estadístico que existe para tomar posturas contundentes al momento de proponer algoritmos, dejamos una propuesta que entendemos contempla varias posturas. Nos interesa dejar plasmado que debemos trabajar en equipos multidisciplinarios donde el oncólogo y el hepatólogo discutan la situación particular de cada paciente y definan una metodología que priorice al paciente y que genere experiencia para definir mejores algoritmos.



Paraclínica a solicitar al inicio y luego de cuantos ciclos

Antes de iniciar la inmunoterapia se recomienda tener una valoración que descarte una patología hepática de base, más allá del eventual compromiso hepático de la patología oncológica que se pretende tratar. Se debería disponer de hepatograma, crasis, serología VHB (antígeno HBs y anticore del virus B) y Elisa para VHC además de una ecografía o TC abdominal que describa la morfología hepática, el tamaño del bazo y la permeabilidad y medidas del sistema portal.

Previo a cada ciclo, y durante todo el período que dure el tratamiento, es recomendable tener un hepatograma, que debe ser revisado antes de la administración del siguiente ciclo. En caso de detectar una elevación ≥ 5 VVN de la ALT o ≥ 2 VVN de la FA deben realizarse estudios dirigidos a evaluar la función (estudio de la coagulación) y a descartar causas alternativas (hepatitis virales A, B, C y E; CMV y Epstein Barr; ANA y ASMA; ecografía o TC abdominal). Se recomienda la realización de una colangioresonancia en los pacientes que se presentan con un patrón colestásico, por la eventualidad de una colangitis inmunorelacionada. En casos seleccionados podría ser de utilidad la realización de una biopsia hepática por lo que es aconsejable, cuando se trata de una forma moderada/severa o frente a una evolución inesperada, contar con la evaluación y opinión de un hepatólogo.



Manejo y recomendaciones

En la Figura 1 se describe el algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI. La primera decisión es la interrupción de la terapia cuando los valores de ALT superan las 5 veces el valor normal o los de FA están por encima de 2 veces y controlar la evolución con hepatograma y crasis en 3 a 7 días. Si aparece hiperbilirrubinemia o deterioro de la coagulación se deben iniciar corticoides vía oral (0.5-1 mg/k) y continuar controlando la evolución cada 5 a 7 días (acortando o prologando este período según gravedad y respuesta). La falta de respuesta o la peoría luego de iniciada la terapia con corticoides puede requerir de una segunda línea de inmunosupresión con micofenolato o azatioprina. En los casos donde se comprobó una colangitis inmunorelacionada es aconsejable asociar ácido ursodeoxicólico (10 a 15 mg/k/peso) a la terapia corticoidea. La monoterapia con ácido ursodeoxicólico en pacientes con una presentación colestásica puede ser una alternativa viable a los esteroides pero aún se necesita más evidencia.¹⁷

Hay evidencia creciente de que la reexposición tiene, a diferencia de lo esperado, una relativa baja tasa de recurrencia y una gravedad similar al primer episodio. Sin embargo, los riesgos de recurrencia de la enfermedad hepática o de aparición de un nuevo evento inmunorelacionado, deben ser cuidadosamente balanceados con el beneficio oncológico de reinstalar la terapia. Esto subraya, una vez más, la importancia de la atención y discusión multidisciplinaria que requieren estos pacientes.

Tabla 1. Descripción de los casos de toxicidad hepática por IPCI en el Registro Uruguayo de Hepatotoxicidad.

	SEXO	EDAD	FECHA	IPCI	Patología oncológica	Patrón	Severidad	CTCAE
1	F	40	2025	Nivolumab/ipilimumab	Melanoma Mtx	Hepatocelular	Leve	Grado 3
2	F	60	2024	Pembrolizumab	Ca de riñón Mtx	Hepatocelular	Leve	Grado 4
3	F	65	2024	Nivolumab/ipilimumab	Ca de riñón Mtx	Hepatocelular	Fatal	Grado 4
4	M	73	2024	Durvalumab	Ca pulmón	Hepatocelular	Severo	Grado 4
5	M	56	2020	Nivolumab/ipilimumab	Melanoma Mtx	Hepatocelular	Moderado	Grado 4
6	M	61	2019	Nivolumab/ipilimumab	Ca riñón	Hepatocelular	Moderado	Grado 4
7	M	86	2016	Pembrolizumab	Melanoma	Mixto	Leve	Grado 3

Mtx: Metastasio.



Tabla 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

	Basal normal	Basal patológico
Grado 1	AST o ALT <3 VVN bilirrubina >1 - 1.5 x VVN	AST o ALT <3 VVB bilirrubina >1 - 1.5 x VVB
Grado 2	AST o ALT 3.0 - 5.0 x VVN bilirrubina >1.5 - 3.0 x VVN	AST o ALT 3.0 - 5.0 x VVB bilirrubina >1.5 - 3.0 x VVB
Grado 3	AST o ALT >5.0 - 20.0 x VVN bilirrubina >3.0 - 10.0 x VVN	AST o ALT >5.0 - 20.0 x VVB bilirrubina >3.0 - 10.0 x VVB
Grado 4	AST o ALT >20.0 x VVN bilirrubina >10.0 x VVN	AST o ALT >20.0 x VVB bilirrubina >10.0 x VVB

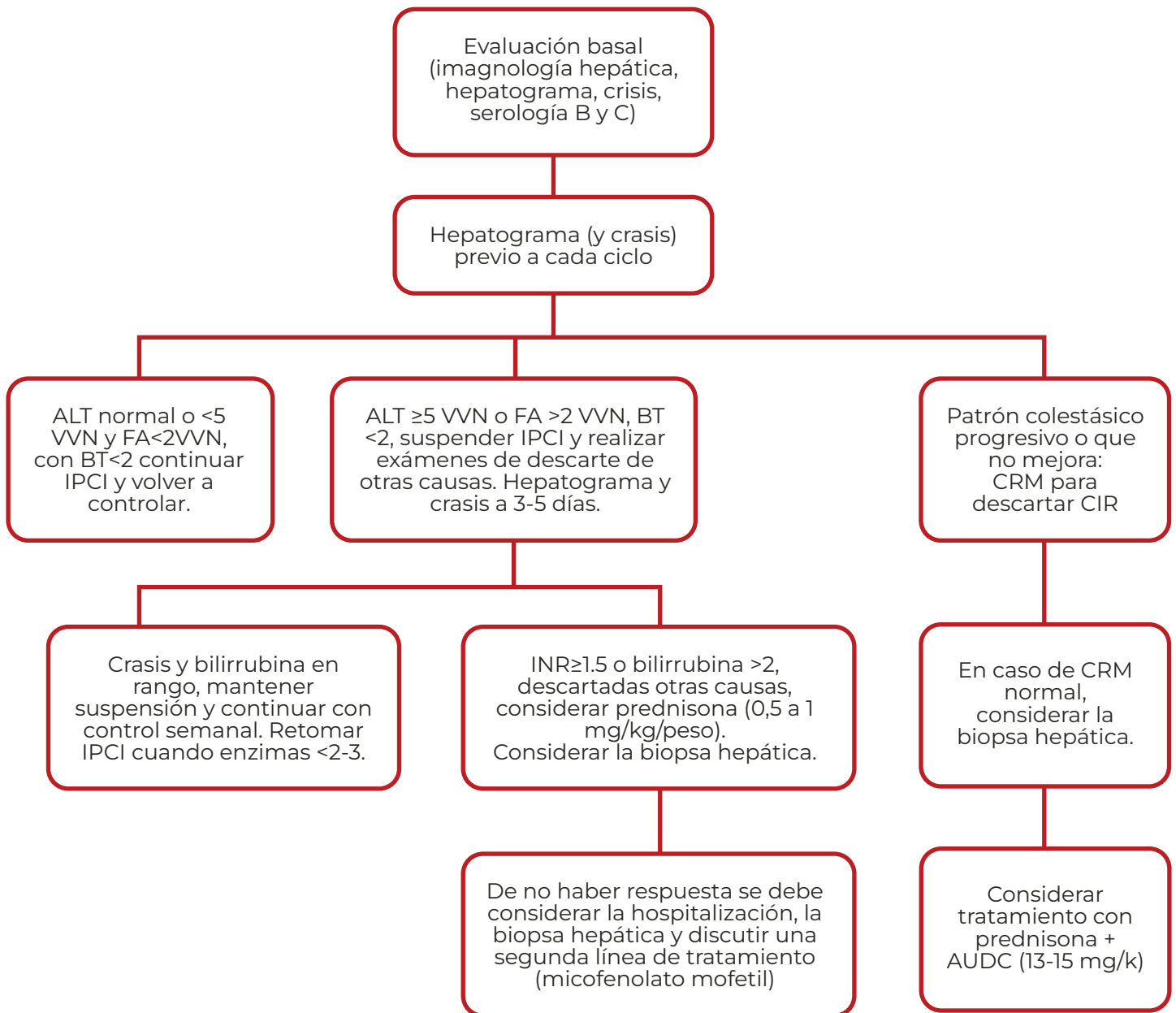
VVN: veces sobre el valor máximo normal
VVB: veces sobre el valor basal del paciente

Tabla 3. Severidad de la toxicidad hepática según la visión hepatológica

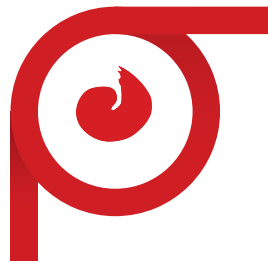
	US Drug-Induced Liver Injury Network	International DILI Expert Working Group
Leve	ALT o FA elevada, con BT <2.5 mg/dl e INR <1.5	ALT o FA elevada, con BT <2.5 mg/dl e INR <1.5
Moderado	ALT o FA elevada, con BT ≥2.5 mg/dl e INR ≥1.5	ALT ≥5 o FA ≥2, y BT ≥2 VVN, o hepatitis sintomática
Moderado Severo	ALT, FA, BT elevadas y hospitalización o prolongación de hospitalización por la DILI	-----
Severo	ALT o FA elevada, con BT ≥2.5 mg/dl y, al menos, uno de los siguientes criterios: - Falla hepática (INR >1.5, ascitis o encefalopatía) - Falla de otro órgano por DILI	ALT ≥5 o FA ≥2 y BT ≥2 VVN o hepatitis sintomática y uno de los siguientes criterios: - INR ≥1.5, ascitis o encefalopatía, duración de la enfermedad <26 semanas, sin cirrosis - Falla de otro órgano por DILI
Fatal	Muerte o trasplante hepático por DILI	Muerte o trasplante hepático por DILI

BT: bilirrubina total
Fig 1. Algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI.
VVN: veces sobre el valor normal, CRM: colangiografía, CIR: colangitis inmunorelacionada, AUDC: ácido ursodeoxicólico

Fig. 1. Algoritmo sugerido en caso de elevación de las enzimas hepáticas durante la terapia con IPCI.



VVN: veces sobre el valor normal, CRM: colangiorensonancia, CIR: colangitis inmunorelacionada, AUDC: ácido ursodeoxicólico



Bibliografía

1. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381:264-273.
2. Zheng C, Huang S, Lin M, Hong B, Ni R, Dai H, Lin X, Yang J. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: What is Currently Known. *Hepatol Commun*. 2023 Feb 20;7(3):e0063. doi: 10.1097/HC9.0000000000000063.
3. Parlati L, Sakka M, Retbi A, et al. Burden of grade 3 or 4 liver injury associated with immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep*. 2023 Aug 12;5(12):100880. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100880.
4. Dara L, De Martin E. Immune-Mediated Liver Injury From Checkpoint Inhibitor: An Evolving Frontier With Emerging Challenges. *Liver Int*. 2025;45(2):e16198. doi:10.1111/liv.16198
5. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
8. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714-68. Epub 2018/02/15.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119–iv142.
11. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
12. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, et al. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1384–1393.
13. Riveiro-Barciela M, Carballal S, Díaz-González Á, et al. Management of liver and gastrointestinal toxicity induced by immune checkpoint inhibitors: Position statement of the AEEH-AEG-SEPD-SEOM-GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47(4):401-432. doi:10.1016/j.gastrohep.2023.10.009.

14. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, et al. Retreatment with Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Mar;21(3):732-740. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.050. Epub 2022 Apr 26.
15. Hountondji L, Ferreira De Matos C, Lebossé F, et al. Clinical pattern of checkpoint inhibitor-induced liver injury in a multicentre cohort. *JHEP Rep*. 2023 Mar 7;5(6):100719. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100719.
16. Patrinely JR Jr, McGuigan B, Chandra S, et al. A multicenter characterization of hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2021 Feb 8;10(1):1875639. doi: 10.1080/2162402X.2021.1875639.
17. Hountondji L, Faure S, Palassin P, et al. Ursodeoxycholic Acid Alone Is Effective and Safe to Treat Cholestatic Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury. *Liver Int*. 2025;45(5):e70073. doi:10.1111/liv.70073.

