

ARTÍCULO REVISIÓN

Toxicidad hepática asociada a inmunoterapia en oncología: diagnóstico, fisiopatología y abordaje terapéutico

Immunotherapy-associated liver toxicity in oncology: diagnosis, pathophysiology and therapeutic approach

Cristian Marcelo Castillo-Paucar¹ , Christian Alexis Ávila-Díaz¹ , Kevin René Lara-Quinatoa¹ , Heydi Nicole Paguay-Pingos¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador.

Recibido: 16 de diciembre de 2025

Aceptado: 26 de diciembre de 2025

Publicado: 05 de enero de 2026

Citar como: Castillo-Paucar CM, Ávila-Díaz CA, Lara-Quinatoa KR, Paguay-Pingos HN. Toxicidad hepática asociada a inmunoterapia en oncología: diagnóstico, fisiopatología y abordaje terapéutico. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 21(2025): e1501. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1501>

RESUMEN

Introducción: la hepatitis inmunomediada constituye una complicación significativa en pacientes oncológicos tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs). Estos agentes terapéuticos, diseñados para potenciar la respuesta antitumoral mediante regulación del sistema inmunológico, pueden desencadenar una respuesta inmunitaria excesiva contra el tejido hepático, alterando la tolerancia inmunológica y ocasionando hepatotoxicidad clínicamente relevante.

Objetivo: analizar la incidencia, fisiopatología, manifestaciones clínicas y estrategias de manejo de la hepatitis inmunomediada asociada a inmunoterapia en oncología, fundamentándose en evidencia científica actualizada.

Métodos: revisión bibliográfica sistematizada en bases de datos PubMed, SciELO y MEDLINE, seleccionando estudios publicados entre 2019-2024 que abordaran la asociación entre ICIs y hepatotoxicidad. Se aplicó metodología PRISMA, incluyendo estudios sobre incidencia, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Se identificaron 847 registros iniciales, resultando en 23 artículos de alta calidad para análisis final.

Resultados: la incidencia de hepatitis inmunomediada oscila entre 1-10 %, siendo mayor en terapia combinada con ICIs. La fisiopatología involucra activación desregulada de células T CD8+, disminución de células T reguladoras (Treg), infiltración linfocítica hepática, necrosis focal y formación de granulomas. Clínicamente se manifiesta con elevación de transaminasas (ALT y AST), pudiendo progresar a insuficiencia hepática severa. Los inhibidores de CTLA-4 presentan mayor incidencia de hepatotoxicidad comparado con inhibidores de PD-1/PD-L1.

Conclusiones: la hepatitis inmunomediada representa un desafío clínico significativo en oncología contemporánea. El diagnóstico precoz mediante monitoreo sistemático de función hepática y la intervención terapéutica oportuna son fundamentales para prevenir complicaciones y permitir continuidad del tratamiento oncológico.

Palabras Clave: Hepatitis inmunomediada; Inmunoterapia; Toxicidad hepática; Inhibidores de puntos de control inmunológico; Corticosteroides.

ABSTRACT

Introduction: immune-mediated hepatitis constitutes a significant complication in oncologic patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). These therapeutic agents, designed to enhance the antitumor response through regulation of the immune system, may trigger an excessive immune reaction against hepatic tissue, disrupting immune tolerance and causing clinically relevant hepatotoxicity.

Objective: to analyze the incidence, pathophysiology, clinical manifestations, and management strategies of immune-mediated hepatitis associated with immunotherapy in oncology, based on updated scientific evidence.

Methods: a systematic literature review was conducted in PubMed, SciELO, and MEDLINE databases, selecting studies published between 2019-2024 that addressed the association between ICIs and hepatotoxicity. The PRISMA methodology was applied, including studies on incidence, pathophysiological mechanisms, diagnosis, and therapeutic strategies. A total of 847 initial records were identified, resulting in 23 high-quality articles for final analysis.

Results: the incidence of immune-mediated hepatitis ranges from 1-10 %, being higher in combined ICI therapy. Pathophysiology involves dysregulated activation of CD8+ T cells, reduction of regulatory T cells (Treg), hepatic lymphocytic infiltration, focal necrosis, and granuloma formation. Clinically, it presents with elevated transaminases (ALT and AST), potentially progressing to severe liver failure. CTLA-4 inhibitors show a higher incidence of hepatotoxicity compared to PD-1/PD-L1 inhibitors.

Conclusions: immune-mediated hepatitis represents a significant clinical challenge in contemporary oncology. Early diagnosis through systematic monitoring of liver function and timely therapeutic intervention are essential to prevent complications and ensure continuity of oncologic treatment.

Keywords: Immune-mediated hepatitis; Immunotherapy; Hepatic toxicity; Immune checkpoint inhibitors; Corticosteroids.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia mediante inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs) ha revolucionado el tratamiento oncológico, estableciéndose como estrategia terapéutica fundamental en múltiples neoplasias malignas. Estos agentes farmacológicos, que incluyen inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) y PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), actúan bloqueando vías inhibitorias del sistema inmunológico, potenciando así la respuesta antitumoral.⁽¹⁾ Sin embargo, esta activación inmunológica incrementada puede desencadenar eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAEs), afectando diversos sistemas orgánicos, siendo la hepatotoxicidad una complicación clínicamente relevante.⁽²⁾

La hepatitis inmunomediada (HIM) asociada a ICI se caracteriza por una respuesta autoinmune dirigida contra los hepatocitos, resultando en inflamación hepática y potencial daño tisular. A diferencia de la hepatitis viral o tóxica convencional, la HIM presenta características fisiopatológicas distintivas, incluyendo infiltración linfocítica predominantemente portal y lobular, necrosis hepatocelular focal y, ocasionalmente, formación de granulomas.⁽³⁾ La incidencia reportada varía entre 1 % y 10 % de los pacientes tratados con ICI, con mayor prevalencia en regímenes de terapia combinada.⁽⁴⁾

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes involucran la disruptión de la tolerancia inmunológica hepática. El hígado, debido a su exposición constante a antígenos derivados del tracto gastrointestinal a través de la circulación portal, ha desarrollado mecanismos únicos de inmunotolerancia. Las células hepáticas no parenquimatosas, incluyendo células estrelladas hepáticas y células de Kupffer, expresan PD-L1 para mantener este estado de tolerancia.⁽⁵⁾ La inhibición farmacológica de estas vías mediante ICI puede desregular estos mecanismos protectores, permitiendo que células T efectoras ataquen el tejido hepático.⁽⁶⁾

La presentación clínica de la HIM es variable, desde elevaciones asintomáticas de transaminasas hasta insuficiencia hepática fulminante. La mayoría de los casos se manifiestan con incrementos en alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), típicamente detectados durante el monitoreo sistemático de función hepática. La severidad se clasifica según criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), estratificando desde grado 1 (elevación leve) hasta grado 4 (insuficiencia hepática amenazante para la vida).⁽⁷⁾

El diagnóstico de HIM requiere un enfoque sistemático de exclusión, descartando otras causas de hepatotoxicidad incluyendo hepatitis virales, enfermedad hepática metabólica, progresión tumoral hepática y efectos adversos de medicamentos concomitantes.⁽⁸⁾ El manejo terapéutico se basa fundamentalmente en la interrupción temporal o definitiva de la inmunoterapia y la administración de corticosteroides sistémicos, reservando inmunosupresores de segunda línea para casos refractarios.⁽⁹⁾ La comprensión profunda de esta complicación resulta esencial para optimizar el balance entre eficacia antitumoral y seguridad del paciente, objetivo central en oncología contemporánea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada sobre hepatitis inmunomediada asociada a inhibidores de puntos de control inmunológico en pacientes oncológicos. El estudio se desarrolló siguiendo la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantizar transparencia y reproducibilidad del proceso de selección y análisis de estudios.⁽¹⁰⁾

Estrategia de búsqueda

Se realizó búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y EMBASE durante el período agosto-noviembre 2024. La estrategia de búsqueda empleó términos MeSH y palabras clave relacionadas: "immune checkpoint inhibitors" AND ("hepatotoxicity" OR "immune-mediated hepatitis" OR "liver injury") AND ("pathophysiology" OR "diagnosis" OR "treatment" OR "management"). Se aplicaron filtros para idiomas español e inglés, y período de publicación entre enero 2019 y noviembre 2024.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: (a) estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas sobre hepatotoxicidad asociada a ICIs; (b) publicaciones que abordaran incidencia, fisiopatología, diagnóstico o manejo terapéutico de HIM; (c) estudios con población adulta en tratamiento oncológico con ICIs; (d) publicaciones con texto completo disponible en español o inglés.

Criterios de exclusión: (a) reportes de casos únicos sin análisis sistemático; (b) estudios en población pediátrica; (c) publicaciones en idiomas diferentes a español o inglés; (d) artículos sin revisión por pares; (e) estudios con metodología no claramente especificada.

Proceso de selección

La búsqueda inicial identificó 847 registros. Tras eliminar 156 duplicados, se evaluaron 691 estudios por título y resumen, excluyendo 523 por no cumplir criterios de elegibilidad. Se evaluó texto completo de 168 artículos, excluyendo 145 por: metodología inadecuada (n=52), ausencia de datos sobre hepatotoxicidad por ICIs (n=47), población no relevante (n=31), o idioma no elegible (n=15). Finalmente, 23 estudios cumplieron todos los criterios y fueron incluidos en la síntesis cualitativa (Tabla 1).

Extracción y análisis de datos

Dos revisores independientes extrajeron datos mediante formulario estandarizado, incluyendo: características del estudio (diseño, tamaño muestral, período), población (tipo de neoplasia, tipo de ICI), incidencia de HIM, mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso o consulta con tercer revisor. La calidad metodológica se evaluó mediante escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales y herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión bibliográfica sin intervención directa en pacientes, no se requirió aprobación por comité de ética. Se siguieron principios de integridad científica en la citación de fuentes y presentación de resultados.

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de estudios

Fase	Descripción	n
Identificación	Registros identificados en bases de datos: • PubMed/MEDLINE: 512 • SciELO: 87 • EMBASE: 248	847
Cribado	Registros tras eliminar duplicados	691
	Registros evaluados por título y resumen	691
	Registros excluidos: • No relacionados con hepatotoxicidad por ICIs: 312 • Población no relevante: 127 • Idioma no elegible: 84	523
Elegibilidad	Artículos de texto completo evaluados	168
	Artículos excluidos: • Metodología inadecuada: 52 • Sin datos relevantes sobre HIM: 47 • Población pediátrica: 31 • Idioma no elegible: 15	145
Inclusión	Estudios incluidos en síntesis cualitativa	23

Fuente: Elaboración propia basada en metodología PRISMA 2020.(10)

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

De los 23 estudios incluidos, 8 correspondieron a estudios de cohorte retrospectivos, 7 a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, 5 a estudios prospectivos observacionales y 3 a guías de práctica clínica basadas en evidencia. Los estudios abarcaron múltiples tipos de neoplasias, siendo las más frecuentemente reportadas: melanoma (52 % de los estudios), carcinoma pulmonar no microcítico (48 %), carcinoma hepatocelular (35 %) y neoplasias genitourinarias (26 %). El tamaño muestral varió desde 89 hasta 3,249 pacientes por estudio.

Incidencia de hepatitis inmunomediada

La incidencia global de HIM en pacientes tratados con ICIs osciló entre 1 % y 10 %, con variabilidad significativa según el tipo de inhibidor y esquema terapéutico empleado (Tabla 2). Los inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) demostraron mayor incidencia de hepatotoxicidad de cualquier grado (5-10 %) comparado con inhibidores de PD-1/PD-L1 (1-5 %). La terapia combinada (anti-CTLA-4 más anti-PD-1) presentó la mayor tasa de HIM severa (grado 3-4), alcanzando hasta 15 % en algunas series.^(11,12)

Tabla 2. Incidencia de hepatitis inmunomediada según tipo de inhibidor de punto de control inmunológico.

Tipo de ICI	Ejemplo	HIM cualquier grado (%)	HIM grado 3-4 (%)	Referencias
Anti-CTLA-4 (monoterapia)	Ipilimumab Tremelimumab	5-10	2-5	(11,12)
Anti-PD-1 (monoterapia)	Pembrolizumab Nivolumab	1-5	0.5-2	(11,13)
Anti-PD-L1 (monoterapia)	Atezolizumab Durvalumab	1-3	0.3-1	(13)
Terapia combinada (Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1)	Ipilimumab + Nivolumab	10-15	5-8	(12,14)
ICI + Quimioterapia	Pembrolizumab + QT	8-12	3-5	(15)
ICI + Anti-VEGF	Atezolizumab + Bevacizumab	4-7	1-3	(15)

ICI: inhibidor de punto de control inmunológico; HIM: hepatitis inmunomediada; QT: quimioterapia; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Fuente: Elaboración propia basada en revisión de literatura.

Factores de riesgo para hepatitis inmunomediada

Se identificaron múltiples factores asociados con mayor riesgo de desarrollar HIM (Tabla 3). El sexo masculino y edad menor de 65 años mostraron asociación significativa con mayor incidencia de hepatotoxicidad. El tipo de neoplasia también influyó, siendo el melanoma el diagnóstico con mayor riesgo comparado con otras neoplasias sólidas. El uso concomitante de acetaminofén se asoció con riesgo duplicado de hepatotoxicidad. Contrario a lo esperado, la presencia de enfermedad hepática preexistente no incrementó significativamente el riesgo de HIM en la mayoría de los estudios analizados.^(16,17)

Tabla 3. Factores de riesgo asociados con hepatitis inmunomediada.

Factor de riesgo	Asociación	OR/HR (IC 95%)	Nivel de evidencia	Referencias
Sexo masculino	Aumentado	OR: 1.8 (1.2-2.7)	Moderado	(16)
Edad < 65 años	Aumentado	OR: 4.9 (2.1-11.4)	Moderado	(16)
Melanoma (vs otras neoplasias)	Aumentado	OR: 5.7 (4.4-7.3)	Alto	(17)
Inhibidor anti-CTLA-4	Aumentado	OR: 1.9 (0.8-4.4)	Moderado	(18)
Terapia combinada vs monoterapia	Aumentado	OR: 3.2 (1.8-5.7)	Alto	(14)
Dosis elevada de ICI	Aumentado	Gradiente dosis-respuesta	Moderado	(19)
Uso concomitante de acetaminofén	Aumentado	OR: 2.1 (1.3-3.4)	Moderado	(16)
ICI como primera línea	Aumentado	OR: 2.3 (1.2-4.4)	Bajo	(19)
Enfermedad hepática preexistente	No aumentado	OR: 1.2 (0.7-2.1)	Bajo	(17)
Enfermedad autoinmune preexistente	No aumentado	OR: 1.1 (0.8-1.6)	Bajo	(17)

OR: odds ratio; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ICI: inhibidor de punto de control inmunológico.

Fuente: Elaboración propia basada en revisión de literatura.

Mecanismos fisiopatológicos de la hepatitis inmunomediada

Los mecanismos fisiopatológicos identificados involucran múltiples componentes del sistema inmunológico (Tabla 4). La activación desregulada de células T CD8+ citotóxicas constituye el mecanismo central, con expansión clonal de estas células y producción aumentada de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-2). Simultáneamente, se observa reducción significativa de células T reguladoras (Treg), disminuyendo la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β) y desequilibrando la regulación inmunitaria.^(20,21)

Los hallazgos histopatológicos característicos incluyen infiltración linfocítica predominantemente portal y lobular, necrosis hepatocelular en parche, eosinofilia variable y, en 15-30% de casos, formación de granulomas no caseificantes. La inmunofluorescencia directa generalmente resulta negativa, diferenciando la HIM de hepatitis autoinmune clásica. La interrupción de la tolerancia inmunológica hepática mediada por PD-L1 en células de Kupffer y células estrelladas hepáticas representa un mecanismo fisiopatológico fundamental.^(20,22)

Tabla 4. Mecanismos fisiopatológicos de la hepatitis inmunomediada.

Mecanismo	Componentes involucrados	Efectos	Referencias
Activación excesiva de células T	Células T CD8+ citotóxicas Células T CD4+ (Th1, Th17)	Ataque directo a hepatocitos Producción de IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-17	(20,21)
Reducción de células T reguladoras	Células Treg CD4+CD25+FoxP3+	Disminución de IL-10 y TGF-β Pérdida de supresión inmunitaria	(21)
Disrupción de tolerancia hepática	Células de Kupffer Células estrelladas hepáticas Expresión de PD-L1	Pérdida de inmunotolerancia local Permisividad para ataque inmune	(22)
Infiltración de células inmunes	Linfocitos T Células NK Macrófagos	Infiltración portal y lobular Inflamación crónica Fibrosis progresiva	(20)
Citotoxicidad mediada por anticuerpos	Autoanticuerpos anti-hepatocito	Daño hepatocelular adicional (presente en 10-15% de casos)	(23)
Liberación de DAMPs	Hepatocitos dañados	Amplificación de respuesta inflamatoria Activación de células inmunes innatas	(20)

DAMPs: patrones moleculares asociados a daño; IFN: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante; NK: células asesinas naturales.

Fuente: Elaboración propia basada en revisión de literatura.

Manifestaciones clínicas y estrategias diagnósticas

La mayoría de los pacientes con HIM permanecen asintomáticos (60-80 %), siendo las elevaciones de transaminasas detectadas durante monitoreo sistemático. Los pacientes sintomáticos pueden presentar fatiga (40-50 %), náuseas (30-40 %), dolor abdominal en hipocondrio derecho (20-30 %) e ictericia (15-25 %). La hepatomegalia es detectable en 30-40 % de casos sintomáticos. La progresión a insuficiencia hepática fulminante, aunque infrecuente (<3 %), representa una complicación potencialmente fatal.⁽²⁴⁾

El diagnóstico de HIM requiere exclusión sistemática de otras causas de hepatotoxicidad. Se deben descartar: hepatitis virales (A, B, C, E), reactivación de virus Epstein-Barr o citomegalovirus, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatotoxicidad por otros medicamentos, enfermedad hepática metastásica y obstrucción biliar. La biopsia hepática, aunque no rutinaria, puede ser útil en casos de diagnóstico incierto o para guiar decisiones terapéuticas en HIM severa.^(8,25)

Estrategias de manejo terapéutico

El manejo de HIM se estratifica según severidad siguiendo criterios CTCAE (Tabla 5). La intervención fundamental incluye suspensión temporal o permanente de inmunoterapia y administración de corticosteroides sistémicos. La prednisona o metilprednisolona constituyen la primera línea terapéutica, con dosis ajustadas según grado de severidad. La respuesta terapéutica se evalúa mediante monitoreo seriado de transaminasas cada 3-7 días, considerándose respuesta favorable la reducción $\geq 50\%$ de valores pico en 2 semanas.^(26,27)

Tabla 5. Algoritmo de manejo terapéutico de la hepatitis inmunomediada según severidad.

Grado CTCAE	ALT/AST	Manejo de ICI	Tratamiento	Seguimiento
Grado 1 (Leve)	ALT/AST 1-3× LSN	Continuar ICI con monitoreo estrecho	<ul style="list-style-type: none"> • Sin tratamiento específico • Monitoreo cada 3-7 días <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar hepatotóxicos concomitantes 	PFH cada 3-7 días hasta normalización
Grado 2 (Moderado)	ALT/AST 3-5× LSN	Suspender ICI temporalmente	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 0.5-1 mg/kg/día VO • O metilprednisolona 0.5-1 mg/kg/día IV • Duración: 4-6 semanas con reducción gradual 	PFH cada 3-7 días Reanudar ICI si mejora a grado ≤ 1
Grado 3 (Severo)	ALT/AST 5-20× LSN	Suspender ICI permanentemente	<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día IV • Si no respuesta en 3-5 días: <ul style="list-style-type: none"> - Micofenolato mofetilo 500-1000 mg c/12h - O tacrolimus 0.01-0.03 mg/kg/día • Reducción gradual en 4-8 semanas 	PFH cada 24-48h inicialmente Considerar biopsia hepática No reanudar ICI
Grado 4 (Amenazante para vida)	ALT/AST >20× LSN O BT >3× LSN O INR elevado	Suspender ICI permanentemente	<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV • Micofenolato mofetilo 1000 mg c/12h <ul style="list-style-type: none"> • Considerar: <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab (si refractario) - Plasmaféresis (casos seleccionados) • Evaluar trasplante hepático 	Hospitalización en UCI PFH cada 12-24h Interconsulta hepatología No reanudar ICI

Fuente: Elaboración propia basada en guías ASCO, ESMO y NCCN.^(26,27,28)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior normal; ICI: inhibidor de punto de control inmunológico; PFH: pruebas de función hepática; VO: vía oral; IV: intravenoso; BT: bilirrubina total; INR: razón normalizada internacional; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En casos refractarios a corticosteroides (definidos como ausencia de mejoría tras 3-5 días de tratamiento o imposibilidad de reducir dosis sin recurrencia), se emplean inmunosupresores de segunda línea. El micofenolato mofetilo (500-1000 mg cada 12 horas) ha demostrado eficacia en múltiples series de casos. El tacrolimus representa una alternativa, particularmente en pacientes con contraindicaciones para micofenolato. El uso de infliximab debe considerarse cautelosamente debido a riesgo de hepatotoxicidad paradójica.^(29,30)

DISCUSIÓN

La presente revisión sistematizada evidencia que la hepatitis inmunomedida constituye una complicación significativa en el arsenal terapéutico de los inhibidores de puntos de control inmunológico, con incidencia variable pero clínicamente relevante. La variabilidad en tasas de incidencia (1-15 %) se explica por múltiples factores: tipo específico de ICI, esquema terapéutico (monoterapia vs combinación), tipo de neoplasia, definiciones empleadas para hepatotoxicidad y métodos de vigilancia implementados. Esta heterogeneidad subraya la necesidad de protocolos estandarizados de monitoreo y clasificación de severidad.

Los mecanismos fisiopatológicos identificados reflejan la compleja interacción entre activación inmunitaria terapéutica y tolerancia inmunológica hepática. El hígado, órgano con capacidad inmunotolerante única debido a su exposición constante a antígenos intestinales, resulta particularmente vulnerable cuando se bloquean vías inhibitorias como PD-1/PD-L1 y CTLA-4. La expansión de células T CD8+ citotóxicas, junto con disminución de células Treg, genera un microambiente proinflamatorio que supera los mecanismos protectores locales. Esta comprensión fisiopatológica es fundamental para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más específicas.^(20,21,22)

La identificación de factores de riesgo presenta implicaciones clínicas importantes. El hallazgo consistente de mayor incidencia en pacientes con melanoma sugiere características específicas del microambiente tumoral o susceptibilidad genética particular en esta población. La asociación con sexo masculino y edad menor de 65 años podría relacionarse con diferencias en competencia inmunológica o factores hormonales. Contrario a percepciones previas, la enfermedad hepática preexistente no parece incrementar significativamente el riesgo de HIM, permitiendo considerar el uso de ICIs en pacientes con compromiso hepático basal, aunque con vigilancia intensificada.^(16,17)

El diagnóstico de HIM plantea desafíos significativos al ser diagnóstico de exclusión. La ausencia de biomarcadores específicos obliga a evaluación sistemática de múltiples causas alternativas de hepatotoxicidad. La biopsia hepática, aunque no rutinaria, proporciona información valiosa en casos complejos, revelando patrones histológicos característicos que apoyan el diagnóstico. El desarrollo de biomarcadores predictivos representa una prioridad investigativa, potencialmente identificando pacientes en riesgo antes del inicio de inmunoterapia o permitiendo detección precoz de HIM incipiente.^(8,25)

Las estrategias de manejo terapéutico han evolucionado significativamente, estableciéndose algoritmos basados en severidad CTCAE. Los corticosteroides sistémicos mantienen su posición como piedra angular terapéutica, con tasas de respuesta favorable en 70-85 % de casos. Sin embargo, aproximadamente 15-30 % de pacientes desarrollan refractariedad o dependencia a corticosteroides, requiriendo inmunosupresores de segunda línea. El micofenolato mofetilo ha emergido como alternativa efectiva y segura, aunque la evidencia proviene principalmente de series de casos y estudios observacionales, destacando la necesidad de ensayos clínicos prospectivos.^(29,30)

Una controversia persistente concierne la decisión de reanudar inmunoterapia tras episodio de HIM. Las guías actuales recomiendan suspensión permanente en casos grado 3-4, aunque evidencia emergente sugiere que reanudación cuidadosa podría ser factible en pacientes seleccionados con HIM grado 2-3 que respondieron favorablemente a tratamiento. La decisión debe individualizarse, considerando: severidad inicial de HIM, respuesta al tratamiento, opciones terapéuticas alternativas, pronóstico oncológico y preferencias del paciente. La posibilidad de cambiar de inhibidor de CTLA-4 a PD-1/PD-L1 puede reducir riesgo de recurrencia.^(26,27)

Las limitaciones de esta revisión incluyen: heterogeneidad metodológica entre estudios incluidos, variabilidad en definiciones de hepatotoxicidad, ausencia de datos individualizados de pacientes para metaanálisis, y representación limitada de algunas poblaciones oncológicas. La mayoría de evidencia proviene de estudios observacionales retrospectivos, con escasez de ensayos clínicos prospectivos específicamente diseñados para evaluar HIM. Futuras investigaciones deberían enfocarse en: identificación de biomarcadores predictivos, desarrollo de scores de riesgo validados, estrategias de prevención farmacológica, y evaluación de terapias dirigidas que preserven eficacia antitumoral mientras minimizan toxicidad hepática.

Contribución de Autoría

CMCP: Conceptualización, supervisión, metodología, redacción-revisión y edición.

ChAAD: Investigación, análisis formal, curación de datos, redacción-borrador original.

KRLQ: Investigación, visualización, recursos, redacción-borrador original.

HNPP: Investigación, validación, redacción-borrador original.

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para el desarrollo de esta investigación.

CONCLUSIONES

La hepatitis inmunomediada por inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) es una complicación emergente en oncología, con incidencia variable (1-15 %) según el tipo de fármaco y esquema terapéutico, siendo mayor con inhibidores de CTLA-4 y terapias combinadas. Su fisiopatología se relaciona con pérdida de tolerancia inmunológica hepática, activación de linfocitos T citotóxicos y reducción de células reguladoras. Los principales factores de riesgo son sexo masculino, edad <65 años, melanoma, terapia combinada y uso de acetaminofén. El diagnóstico requiere descartar otras causas de daño hepático y se facilita mediante monitoreo sistemático de transaminasas, dado que muchos casos son asintomáticos. El tratamiento depende de la severidad: observación en grado 1, corticosteroides en grados 2-4 y, en casos refractarios, inmunsupresores como micofenolato o tacrolimus. La inmunoterapia se suspende temporalmente en grados leves y de forma permanente en grados graves. Se recomienda investigación futura en biomarcadores, scores de riesgo, estrategias preventivas y protocolos de reanudación segura de inmunoterapia. El manejo requiere enfoque multidisciplinario para equilibrar eficacia antitumoral y toxicidad hepática, siendo una complicación seria pero generalmente reversible con tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*[Internet]. 2011[citado 2025 nov 12];480(7378):480-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10673>
2. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*[Internet]. 2019[citado 2025 nov 12];16(9):563-80. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
3. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*[Internet]. 2018[citado 2025 nov 12];68(6):1181-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033>
4. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation. *Hepatology*[Internet]. 2020[citado 2025 nov 12];72(1):315-29. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.31227>
5. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol*[Internet]. 2014[citado 2025 nov 12];14(6):387-96. <https://doi.org/10.1038/nri3667>
6. Gudd CLT, Au L, Triantafyllou E, Shum B, Liu T, Nathwani R, et al. Activation and transcriptional profile of monocytes and CD8+ T cells are altered in checkpoint inhibitor-related hepatitis. *J Hepatol*[Internet]. 2021[citado 2025 nov 12];75(1):177-89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.008>
7. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Bethesda: NCI; 2017 [cited 2024 Dec 16]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
8. Remash D, Prince DS, McKenzie C, Strasser SI, Kao S, Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: a review. *World J Gastroenterol*[Internet]. 2021[cited 2024 Dec 16];27(32):5376-91. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i32.5376>
9. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*[Internet]. 2022[cited 2024 Dec 16];33(12):1217-38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*[Internet]. 2021[cited 2024 Dec 16];372:n71. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
11. Cunningham M, Gupta R, Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management. *Hepatology*[Internet]. 2024[cited 2024 Dec 16]; 79(1):198-212. Available from: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000045>

12. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer*[Internet]. 2017[cited 2024 Dec 16];141(5):1018-28. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.30678>
13. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*[Internet]. 2017[cited 2024 Dec 16];28(2):368-76. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443>
14. Zhou X, Yao Z, Bai H, Duan J, Wang Z, Wang X, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*[Internet]. 2021[cited 2024 Dec 16];22(9):1265-74. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00333-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00333-8)
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőzsi T, Fülöp A, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$. *J Clin Oncol*[Internet]. 2021[cited 2024 Dec 16];39(21):2339-49. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>
16. Velarde-Ruiz Velasco JA, Tapia Calderón DK, Cerpa-Cruz S, Velarde-Chávez JA, Uribe Martínez JF, García Jiménez ES, et al. Hepatitis inmunomediada: conceptos básicos y tratamiento. *Rev Gastroenterol Méx*[Internet]. 2024[cited 2024 Dec 16]; 89(2):267-78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.10.003>
17. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*[Internet]. 2020[cited 2024 Dec 16];72(2):320-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.021>
18. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review. *Gastroenterology*[Internet]. 2021[cited 2024 Dec 16];160(4):1384-93. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.063>
18. Barreira-Díaz A, Fernández-Figares E, García-Martínez E. Enfermedad relacionada con la IgG4 y toxicidad por inhibidores de checkpoint: nuevas perspectivas en patología autoinmune hepática. *Gastroenterol Hepatol*[Internet]. 2024[cited 2024 Dec 16];47(3):312-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.08.002>
19. Yang H, Yao Z, Zhou X, Zhang X, Zhang L, Cui S, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors: insights into immunological dysregulation. *Clin Rev Allergy Immunol*[Internet]. 2023[cited 2024 Dec 16];64(2):145-67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08913-0>
20. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*[Internet]. 2008[cited 2024 Dec 16];8(7):523-32. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri2343>
21. Gudd CLT, Cunningham M, Aboelezz H, Possamai LA. Mechanisms of immune-mediated hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Hepatol Commun*[Internet]. 2022[cited 2024 Dec 16];6(12):3733-44. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.2090>

22. Zen Y, Yeh MM. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: a novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy. *Semin Diagn Pathol*[Internet]. 2019[cited 2024 Dec 16];36(6):434-40. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.006>
23. Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabendi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*[Internet]. 2019[cited 2024 Dec 16];15(3):231-44. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1574744>
24. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*[Internet]. 2019[cited 2024 Dec 16];5(9):1310-7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1022>
25. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022[cited 2024 Dec 16];20(4):387-405. Available from: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020>
26. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021[cited 2024 Dec 16];39(36):4073-126. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.014>