

Eficacia y seguridad de los agentes biológicos en pacientes con hepatitis autoinmune: perspectivas actuales

Efficacy and safety of biologics in patients with autoimmune hepatitis: current perspectives

Juan Pablo Vidal Lazo

ORCID: 0000-0002-9735-773X

Hospital Provincial General Docente Riobamba, Ecuador

Leonardo Augusto Paredes Quezada

ORCID: 0000-0002-0101-8769

Universidad Nacional de Loja, Ecuador

Kevin Vicente Quezada Granda

ORCID: 0009-0007-0766-9187

Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador

Sebastián Mauricio Vásconez Mogollón

ORCID: 0009-0002-3813-2191

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Juan Fernando Astudillo Burbano

ORCID: 0009-0000-0616-539X

Centro Médico Hermano Miguel, Ecuador

Ana Rosaura Molina Estévez

ORCID: 0009-0006-8496-6954

Universidad de las Américas, Ecuador

Kevin Saul Castillo Burbano

ORCID: 0000-0002-0763-3703

Universidad de Cuenca, Ecuador

Katherine Tatiana Vilaña Narváez

ORCID: 0009-0005-3271-2525

Universidad UTE, Ecuador

ABSTRACT

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de etiología inmunomediada, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y niveles elevados de aminotransferasas. A pesar de que los corticosteroides y la azatioprina han sido el tratamiento estándar durante décadas, un porcentaje significativo de pacientes no responde adecuadamente o experimenta efectos secundarios intolerables. En este contexto, los agentes biológicos han emergido como una alternativa terapéutica prometedora. Este artículo de revisión narrativa analiza la eficacia y seguridad de los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), los anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfocitos B y otros moduladores inmunológicos en pacientes con HAI refractaria. Los estudios disponibles sugieren que estos tratamientos pueden inducir remisión en casos resistentes, aunque los datos aún son limitados y heterogéneos. Además, se discuten los posibles riesgos asociados, como infecciones oportunistas y reactivación de infecciones latentes, que requieren un monitoreo riguroso. Si bien los agentes biológicos representan una opción terapéutica innovadora, se necesitan ensayos clínicos controlados y de mayor escala para establecer su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo. Este análisis resalta la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo de la HAI para optimizar los resultados clínicos.

Palabras clave: Agentes biológicos, Hepatitis autoinmune, Tratamiento, Inmunomoduladores, Enfermedades hepáticas, Perspectivas actuales.

RESUMEN

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease of immune-mediated etiology, characterized by the presence of autoantibodies and elevated levels of aminotransferases. Although corticosteroids and azathioprine have been the standard treatment for decades, a significant percentage of patients do not respond adequately or experience intolerable side effects. In this context, biological agents have emerged as a promising therapeutic alternative. This narrative review article discusses the efficacy and safety of biologic agents, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, monoclonal antibodies directed against B cells, and other immune modulators in patients with refractory AIH. Available studies suggest that these treatments can induce remission in resistant cases, although data are still limited and heterogeneous. Additionally, possible associated risks are discussed, such as opportunistic infections and reactivation of latent infections, which require rigorous monitoring. Although biological agents represent an innovative therapeutic option, larger-scale, controlled clinical trials are needed to establish their long-term safety and efficacy profile. This analysis highlights the need for a personalized approach in the management of AIH to optimize clinical outcomes.

Keywords: Biological agents, Autoimmune hepatitis, Treatment, Immunomodulators, Liver diseases, Current perspectives.

INTRODUCCIÓN

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una respuesta autoinmune dirigida contra los hepatocitos, lo que conduce a daño hepático progresivo si no se trata adecuadamente (1). El manejo convencional de esta patología se basa principalmente en el uso de corticosteroides y azatioprina, los cuales han demostrado ser efectivos en la mayoría de los casos. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes presenta intolerancia o resistencia a estos tratamientos, lo que subraya la necesidad de explorar terapias alternativas (2). En este contexto, los agentes biológicos, diseñados específicamente para modular respuestas inmunológicas específicas, han emergido como una opción prometedora (3). Estos fármacos, que incluyen inhibidores de citocinas y moduladores de células inmunes, han mostrado resultados alentadores en enfermedades autoinmunes sistémicas, pero su aplicación en la HAI aún se encuentra en etapas iniciales de investigación (4). Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los agentes biológicos en pacientes con HAI, evaluando sus beneficios potenciales y limitaciones en comparación con las terapias estándar (5). Además, se discutirán las implicaciones clínicas actuales y las perspectivas futuras en el manejo de esta compleja enfermedad, proporcionando una visión integral que contribuya a la toma de decisiones informadas en la práctica clínica (6).

METODOLOGÍA

La metodología empleada en esta revisión narrativa se basó en una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos controlados MeSH y DeCS relacionados con "hepatitis autoinmune", "agentes biológicos", "eficacia" y "seguridad", combinados mediante operadores booleanos como AND y OR para optimizar los resultados. Los criterios de inclusión abarcaron estudios publicados en los últimos 10 años, disponibles en texto completo, en inglés o español, y que evaluaran específicamente la eficacia y seguridad de los agentes biológicos en pacientes con hepatitis autoinmune. Se excluyeron artículos duplicados, estudios con poblaciones pediátricas exclusivamente, revisiones no sistemáticas y aquellos con poca relevancia clínica. En total, se revisaron 72 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 que cumplieran con los criterios establecidos para su análisis detallado. Esta selección permitió una síntesis integral de la evidencia actual sobre el tema, proporcionando una perspectiva basada en datos científicos robustos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características clínicas y diagnóstico de la hepatitis autoinmune

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, caracterizada por una respuesta inmunológica aberrante dirigida contra los hepatocitos. Su etiología exacta aún no se comprende completamente, pero se considera que es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y disfunción del sistema inmunológico (1).

Características clínicas:

La presentación clínica de la HAI es variable, oscilando desde formas asintomáticas detectadas incidentalmente por alteraciones en las pruebas de función hepática, hasta cuadros graves de insuficiencia hepática aguda. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, malestar general, dolor abdominal, ictericia, náuseas y pérdida de peso. En algunos casos, puede haber signos de enfermedad hepática crónica como hepatomegalia, esplenomegalia o estigmas de hipertensión portal. En mujeres jóvenes, es frecuente que la HAI se asocie a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren (1).

Diagnóstico:

El diagnóstico de la HAI se basa en un enfoque integral que incluye hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos. Las pruebas de laboratorio suelen mostrar elevaciones en las aminotransferasas (ALT y AST), hiperbilirrubinemia y niveles elevados de gammaglobulinas o IgG sérica. La detección de autoanticuerpos específicos es fundamental para confirmar el diagnóstico; los más comunes son el anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y anticuerpos anti-LKM1. Sin embargo, la ausencia de estos marcadores no excluye la enfermedad (1).

El estudio histológico mediante biopsia hepática es una herramienta clave para confirmar el diagnóstico y evaluar la

gravedad de la inflamación y fibrosis hepática. Los hallazgos típicos incluyen hepatitis interface (inflamación periportal), infiltrados linfoplasmocitarios y necrosis hepatocelular (2).

Criterios diagnósticos:

La International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) ha desarrollado un sistema de puntuación para estandarizar el diagnóstico de HAI. Este sistema incluye parámetros clínicos, serológicos e histológicos que permiten clasificar a los pacientes en categorías de "probable" o "definitiva" hepatitis autoinmune (2).

Es importante diferenciar la HAI de otras causas de daño hepático como infecciones virales, toxicidad por medicamentos o enfermedades metabólicas. Además, en pacientes con características atípicas o con sobreposición con otras enfermedades hepáticas autoinmunes (como colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria), el diagnóstico puede ser más complejo y requerir una evaluación exhaustiva (2).

Mecanismos inmunológicos implicados en la patogénesis de la enfermedad

Los mecanismos inmunológicos subyacentes a la patogénesis de la HAI son complejos y multifactoriales, involucrando una interacción dinámica entre predisposición genética, factores ambientales y desregulación inmunitaria. La HAI se caracteriza por una respuesta autoinmune dirigida contra los hepatocitos, mediada principalmente por linfocitos T autorreactivos y la producción de autoanticuerpos específicos (3).

En el contexto genético, se ha identificado una fuerte asociación entre ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), como HLA-DR3 y HLA-DR4, y un mayor riesgo de desarrollar HAI. Estos alelos predisponen a una presentación antigénica aberrante, facilitando la activación de linfocitos T autorreactivos. Además, se han implicado otras variantes genéticas en la regulación inmune que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad (3).

A nivel celular, los linfocitos T CD4⁺ juegan un papel central en la patogénesis. Estas células, al reconocer antígenos propios presentados en el contexto del HLA de clase II, desencadenan una cascada inflamatoria que incluye la liberación de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este ambiente proinflamatorio perpetúa el daño hepático al activar macrófagos y células dendríticas, intensificando la respuesta autoinmune (3).

Por otro lado, los linfocitos B también desempeñan un rol relevante mediante la producción de autoanticuerpos específicos, como los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA) y anti-LKM1, que son marcadores serológicos característicos de la HAI. Aunque su contribución directa al daño hepático no está completamente elucidada, estos autoanticuerpos reflejan una disfunción en la tolerancia inmunológica (4).

Un aspecto crucial en la patogénesis es la alteración en la función de las células T reguladoras (Tregs), que normalmente actúan suprimiendo respuestas autoinmunes inapropiadas. En pacientes con HAI, se ha observado una disminución en el número o funcionalidad de estas células, lo que favorece un estado proinflamatorio descontrolado (4).

Asimismo, factores ambientales como infecciones virales, exposición a ciertos medicamentos o toxinas pueden actuar como desencadenantes en individuos genéticamente predispuestos. Estos factores pueden inducir mimetismo molecular o modificar antígenos propios, provocando su reconocimiento erróneo por el sistema inmune (4).

Tratamientos convencionales para la hepatitis autoinmune: eficacia y limitaciones

Los tratamientos convencionales para la hepatitis autoinmune (HAI) se han centrado históricamente en el uso de glucocorticoides, como la prednisona, y agentes inmunosupresores, principalmente la azatioprina. Este enfoque terapéutico tiene como objetivo principal reducir la inflamación hepática, prevenir el desarrollo de fibrosis y cirrosis, y mantener la remisión clínica a largo plazo. Si bien estos tratamientos han demostrado ser efectivos en un porcentaje significativo de pacientes, presentan limitaciones importantes que deben ser consideradas en el manejo clínico (5).

La prednisona, como monoterapia o en combinación con azatioprina, ha mostrado altas tasas de respuesta inicial. La mayoría de los pacientes experimenta una mejora clínica y bioquímica significativa en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, el uso prolongado de glucocorticoides está asociado con efectos adversos considerables, como osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, aumento de peso y susceptibilidad a infecciones. Estos efectos secundarios pueden limitar su uso a largo plazo y afectar negativamente la calidad de vida del paciente (5).

Por su parte, la azatioprina es eficaz para mantener la remisión en aquellos pacientes que responden al tratamiento

inicial con glucocorticoides. No obstante, su uso tampoco está exento de complicaciones. Los efectos adversos más comunes incluyen toxicidad hematológica, hepatotoxicidad y reacciones idiosincráticas que pueden limitar su tolerancia. Además, un porcentaje significativo de pacientes no responde adecuadamente a la terapia convencional o experimenta recaídas frecuentes tras la reducción de las dosis o la interrupción del tratamiento (5,6).

Otra limitación importante es que un número reducido pero significativo de pacientes desarrolla una forma refractaria de la enfermedad, que no responde a los tratamientos estándar. En estos casos, las opciones terapéuticas son limitadas y suelen incluir el uso de otros inmunosupresores como el micofenolato mofetilo, ciclosporina o tacrolimus, aunque con resultados variables y un perfil de seguridad no siempre favorable (6).

En conclusión, aunque los tratamientos convencionales para la hepatitis autoinmune han sido efectivos para controlar los síntomas y prevenir complicaciones graves en muchos pacientes, su uso prolongado está asociado con efectos adversos significativos. Además, existe un subgrupo de pacientes que no responde adecuadamente o desarrolla toxicidad relacionada con los medicamentos disponibles. Estas limitaciones resaltan la necesidad de investigar nuevas alternativas terapéuticas, como los agentes biológicos, que podrían ofrecer una opción más segura y eficaz para el manejo de esta enfermedad crónica (6).

Introducción a los agentes biológicos: definición y mecanismos de acción

Los agentes biológicos representan una categoría innovadora de terapias que han transformado el manejo de diversas enfermedades autoinmunes y crónicas. Estos agentes son moléculas diseñadas mediante técnicas de biotecnología avanzada, generalmente proteínas como anticuerpos monoclonales, receptores solubles o citocinas, que tienen como objetivo modular procesos inmunológicos específicos. Su diseño permite una acción más selectiva en comparación con los tratamientos inmunosupresores convencionales, reduciendo el impacto sobre el sistema inmunitario global y minimizando potencialmente los efectos adversos (7).

El mecanismo de acción de los agentes biológicos se basa en la interacción precisa con componentes específicos del sistema inmunológico. Por ejemplo, algunos agentes bloquean citocinas proinflamatorias clave, como el TNF- α o la interleucina-6 (IL-6), que desempeñan un papel central en la inflamación y el daño tisular en enfermedades autoinmunes. Otros están diseñados para inhibir moléculas de superficie celular que median la activación o proliferación de linfocitos, como CD20 o CTLA-4. De esta manera, los agentes biológicos logran interrumpir las vías patológicas específicas sin comprometer por completo la respuesta inmunitaria del paciente (7).

En el contexto de la hepatitis autoinmune, una enfermedad inflamatoria crónica del hígado caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y linfocitos autoreactivos, los agentes biológicos han emergido como una opción terapéutica prometedora para pacientes refractarios a los tratamientos estándar. La terapia convencional, basada principalmente en corticosteroides y azatioprina, puede ser insuficiente en ciertos casos o asociarse con efectos adversos significativos a largo plazo. En este escenario, los agentes biológicos ofrecen una alternativa dirigida a controlar la inflamación hepática y prevenir la progresión de la enfermedad (8).

No obstante, el uso de agentes biológicos en la hepatitis autoinmune plantea desafíos considerables. Aunque su eficacia en otras patologías autoinmunes está bien documentada, los datos en hepatitis autoinmune aún son limitados y se basan principalmente en estudios de casos y series pequeñas. Además, es crucial evaluar cuidadosamente el perfil de seguridad de estos tratamientos, ya que la modulación específica del sistema inmunológico puede predisponer a infecciones oportunistas u otras complicaciones inmunológicas. Por lo tanto, se requiere un enfoque individualizado y un monitoreo estrecho para optimizar los resultados terapéuticos (8).

Uso de agentes biológicos en enfermedades autoinmunes: antecedentes y evidencia previa

En las últimas décadas, el desarrollo de agentes biológicos ha transformado significativamente el manejo de diversas enfermedades autoinmunes. Estos agentes, diseñados específicamente para modular componentes clave del sistema inmunológico, han demostrado ser una herramienta eficaz en condiciones donde las terapias convencionales han mostrado resultados limitados. Entre las enfermedades autoinmunes más estudiadas en este contexto se encuentran la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis, entre otras (9).

Los agentes biológicos actúan principalmente a través de la inhibición de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-17 (IL-17), o mediante la modulación de células inmunitarias específicas, como los linfocitos B y T. Estos mecanismos de acción dirigidos han permitido no solo mejorar los síntomas clínicos, sino también modificar el curso de varias enfermedades autoinmunes, reduciendo el daño estructural y mejorando la calidad de vida de los pacientes (9).

La evidencia acumulada en ensayos clínicos y estudios observacionales ha respaldado la eficacia y seguridad de estos tratamientos en múltiples contextos. Por ejemplo, los inhibidores del TNF- α han mostrado beneficios significativos en pacientes con artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional. De manera similar, los antagonistas de la IL-12/23 han demostrado ser efectivos en el manejo de la psoriasis moderada a severa. Sin embargo, es importante destacar que el uso de agentes biológicos no está exento de riesgos. Entre los efectos adversos más relevantes se encuentran el aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas, reactivación de infecciones latentes como la tuberculosis y, en algunos casos, el desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (10).

En el contexto de la HAI, el uso de agentes biológicos representa un área emergente de interés clínico. Aunque los corticosteroides y los inmunosupresores convencionales, como la azatioprina, continúan siendo pilares del tratamiento, un subgrupo de pacientes con HAI refractaria o intolerante a estas terapias podría beneficiarse del uso de agentes biológicos. Sin embargo, la evidencia en esta población específica es limitada y proviene principalmente de reportes de casos y series pequeñas. Algunos estudios han explorado el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 en linfocitos B, mostrando resultados prometedores en casos seleccionados (10).

Agentes biológicos específicos utilizados en hepatitis autoinmune: tipos y características

La HAI es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado mediada por el sistema inmunológico, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y una respuesta inmunitaria aberrante. Aunque los corticosteroides y los inmunosupresores convencionales, como la azatioprina, han sido la base del tratamiento, un subgrupo de pacientes presenta resistencia o intolerancia a estas terapias, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas, incluyendo agentes biológicos (11).

Los agentes biológicos son moléculas diseñadas para modular específicamente componentes del sistema inmunológico. En el contexto de la HAI, estos agentes se dirigen principalmente a citoquinas proinflamatorias o a células inmunitarias clave implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Entre los agentes más estudiados se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), como infliximab y adalimumab. Estos bloquean la actividad del TNF- α , una citoquina que desempeña un papel crucial en la inflamación hepática. Aunque su uso en HAI es limitado y se basa principalmente en reportes de casos, se ha observado mejoría clínica en pacientes con enfermedad refractaria (11).

Otro grupo relevante son los inhibidores de interleucinas, como tocilizumab, que bloquea el receptor de la interleucina-6 (IL-6), y ustekinumab, que actúa sobre las vías de IL-12 e IL-23. Estas citoquinas están implicadas en la activación de linfocitos T y la perpetuación del daño hepático. Los estudios disponibles sugieren que estos agentes podrían ser útiles en casos seleccionados, aunque se requiere mayor evidencia clínica para establecer su eficacia (11,12).

Por otro lado, los moduladores de linfocitos B, como rituximab, que actúa contra el antígeno CD20 presente en estas células, han mostrado resultados prometedores en pacientes con HAI asociada a otras condiciones autoinmunes o refractaria a tratamientos convencionales. Rituximab reduce la producción de autoanticuerpos, lo que podría contribuir a la remisión de la enfermedad en casos complejos (12).

A pesar del potencial terapéutico de los agentes biológicos, su uso en HAI sigue siendo limitado debido a la falta de ensayos clínicos controlados y al riesgo de efectos adversos graves, como infecciones oportunistas y desregulación inmunitaria. Además, el alto costo de estos tratamientos puede representar una barrera significativa (12).

Seguridad y efectos adversos asociados al uso de agentes biológicos en pacientes con hepatitis autoinmune

El uso de agentes biológicos en el tratamiento de la HAI ha emergido como una alternativa prometedora para pacientes que no responden adecuadamente a las terapias convencionales o que presentan intolerancia a estas. Sin embargo, es fundamental evaluar cuidadosamente los aspectos relacionados con la seguridad y los posibles efectos adversos de estos fármacos, dado que su mecanismo de acción implica la modulación del sistema inmunológico, lo que puede conllevar riesgos significativos (13).

Entre los agentes biológicos más estudiados en el contexto de la HAI se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas específicas involucradas en la respuesta inflamatoria. Si bien estos tratamientos han mostrado eficacia en casos refractarios, su perfil de seguridad requiere un monitoreo estrecho (13).

Uno de los riesgos más relevantes asociados al uso de agentes biológicos es el aumento en la susceptibilidad a infecciones, especialmente las oportunistas. La inmunosupresión inducida por estos medicamentos puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, virales y micóticas. Por ejemplo, se ha documentado un mayor riesgo de reactivación de

infecciones latentes, como la tuberculosis y el virus de la hepatitis B, lo que subraya la importancia de realizar un cribado exhaustivo antes de iniciar el tratamiento (13).

Además, algunos estudios han señalado la posibilidad de desarrollar reacciones adversas graves, como reacciones alérgicas o anafilácticas, así como la aparición de enfermedades autoinmunes secundarias. Aunque estas complicaciones son poco frecuentes, su potencial impacto en la salud del paciente hace imprescindible una vigilancia constante (14).

Otro aspecto relevante es el riesgo de hepatotoxicidad. Aunque los datos disponibles son limitados, algunos informes sugieren que ciertos agentes biológicos pueden exacerbar el daño hepático en pacientes con HAI. Por ello, es crucial realizar un seguimiento regular de las pruebas de función hepática durante el tratamiento (14).

Finalmente, se debe considerar el impacto a largo plazo del uso de agentes biológicos en esta población específica. Dado que muchos estudios disponibles se centran en cohortes pequeñas y tienen un seguimiento limitado, existe una necesidad urgente de investigaciones adicionales para evaluar su seguridad y eficacia en el contexto a largo plazo (14).

Comparación entre agentes biológicos y tratamientos convencionales: ventajas y desventajas

Los agentes biológicos y los tratamientos convencionales presentan diferencias significativas en cuanto a su mecanismo de acción, eficacia y perfil de seguridad en el manejo de la hepatitis autoinmune, lo que genera ventajas y desventajas que deben ser cuidadosamente evaluadas (15).

Los tratamientos convencionales, como los corticosteroides y los inmunosupresores clásicos, han sido durante décadas la base del tratamiento, mostrando eficacia en la mayoría de los casos. Sin embargo, están asociados con efectos secundarios significativos a largo plazo, como osteoporosis, hipertensión, diabetes y mayor susceptibilidad a infecciones. Por otro lado, los agentes biológicos, diseñados para actuar específicamente sobre dianas moleculares del sistema inmunológico, representan una alternativa prometedora (15).

Entre sus principales ventajas destaca su capacidad para ofrecer un control más preciso de la respuesta inmunitaria, lo que puede traducirse en una menor toxicidad sistémica y una reducción en los efectos adversos graves. No obstante, su uso también implica desafíos importantes, como el alto costo económico, la necesidad de un monitoreo riguroso para prevenir infecciones oportunistas y la limitada experiencia clínica en comparación con los tratamientos convencionales (16).

Además, aunque los agentes biológicos han mostrado resultados alentadores en estudios preliminares y en enfermedades autoinmunes relacionadas, su eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con hepatitis autoinmune aún requieren mayor evidencia científica (16).

En resumen, mientras que los tratamientos convencionales siguen siendo la primera línea terapéutica debido a su accesibilidad y experiencia acumulada, los agentes biológicos emergen como una opción innovadora que podría transformar el manejo de esta enfermedad en casos refractarios o intolerantes a las terapias tradicionales. La elección entre ambos enfoques debe basarse en una evaluación individualizada que considere el perfil clínico del paciente, los riesgos asociados y las posibilidades terapéuticas disponibles (16).

Perspectivas futuras y desafíos en el uso de agentes biológicos para la hepatitis autoinmune

La investigación y el desarrollo en el campo de los agentes biológicos para el tratamiento de la HAI han avanzado significativamente en los últimos años. Sin embargo, aún persisten desafíos importantes que deben abordarse para optimizar su uso y garantizar tanto la eficacia como la seguridad en los pacientes (17).

Uno de los principales retos es la limitada evidencia clínica disponible. Si bien los agentes biológicos, como los inhibidores de TNF- α , han mostrado resultados prometedores en casos refractarios a los tratamientos convencionales, la mayoría de los estudios son de pequeña escala, retrospectivos o basados en reportes de casos. Esto dificulta establecer pautas claras sobre su indicación, dosis óptima y duración del tratamiento. Por lo tanto, resulta crucial desarrollar ensayos clínicos controlados y multicéntricos que permitan evaluar de manera más robusta su eficacia y perfil de seguridad (17).

Otro desafío importante es la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con HAI representan un grupo diverso en términos de características clínicas, genéticas e inmunológicas, lo que puede influir en la eficacia de los agentes biológicos. En este contexto, se requiere una mayor comprensión de los biomarcadores predictivos de respuesta, lo que podría facilitar una medicina más personalizada y dirigida (17,18).

La seguridad a largo plazo de estos tratamientos también es un aspecto que merece atención. Aunque los agentes biológicos han demostrado ser generalmente bien tolerados, existe el riesgo de infecciones oportunistas, neoplasias y otras complicaciones inmunológicas. Es fundamental establecer programas de monitoreo a largo plazo para identificar y mitigar

estos riesgos en poblaciones específicas (18).

Además, el costo elevado de los agentes biológicos representa una barrera significativa para su implementación generalizada, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados. La búsqueda de alternativas más accesibles, como biosimilares, podría ser una solución viable para aumentar la disponibilidad de estos tratamientos (18).

Por último, es imprescindible fomentar la colaboración internacional entre investigadores, clínicos y organismos reguladores para unificar criterios y optimizar el manejo de la HAI con agentes biológicos. Esto incluye la creación de registros globales que permitan recopilar datos sobre su uso en la práctica clínica real y evaluar su impacto a largo plazo (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, los agentes biológicos representan una prometedora alternativa terapéutica en pacientes con hepatitis autoinmune refractaria o intolerante a los tratamientos convencionales. La evidencia actual, aunque limitada, sugiere que estas terapias pueden ofrecer beneficios significativos en términos de control de la enfermedad y reducción de la actividad inflamatoria, especialmente en casos complejos. Sin embargo, aún persisten interrogantes importantes sobre su perfil de seguridad a largo plazo, el riesgo de infecciones oportunistas y su impacto en la progresión hepática. Los estudios disponibles son heterogéneos y, en su mayoría, se basan en series de casos o cohortes pequeñas, lo que subraya la necesidad de ensayos clínicos controlados y bien diseñados para establecer recomendaciones sólidas. Asimismo, es fundamental considerar un enfoque individualizado que valore las características específicas de cada paciente, incluyendo comorbilidades y respuestas previas al tratamiento. En este contexto, la colaboración multidisciplinaria entre hepatólogos, inmunólogos e investigadores resulta clave para optimizar el manejo de esta compleja enfermedad. A medida que se amplíe el conocimiento sobre los agentes biológicos en hepatitis autoinmune, será posible definir con mayor precisión su papel en la práctica clínica y garantizar un balance adecuado entre eficacia y seguridad.

REFERENCIAS

1. Liberal R, Grant CR. Circulating autoantibodies in autoimmune liver disease: diagnostic and pathogenetic implications. *Clin Liver Dis.* 2020;24(3):453-472. doi:10.1016/j.cld.2020.03.001
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722. doi:10.1002/hep.31065
3. Webb GJ, Hirschfield GM, Lane PJL, et al. Pathogenesis of autoimmune liver disease: implications for novel therapies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):765-777. doi:10.1016/S2468-1253(20)30096-8
4. Sebode M, Weiler-Normann C, Liaskou E, et al. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research directions. *Liver Int.* 2021;41(1):4-20. doi:10.1111/liv.14653
5. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in adults and children: a comprehensive review of rare disease management. *J Autoimmun.* 2020;95:22-33. doi:10.1016/j.jaut.2018.10.017
6. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, et al. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2021;120:102660. doi:10.1016/j.jaut.2021.102660
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2022;399(10330):1941-1954. doi:10.1016/S0140-6736(22)00185-5
8. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. Biological therapies of autoimmune diseases: an update. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):524-539. doi:10.1038/s41573-020-00078-3
9. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(5):265-277. doi:10.1038/s41582-020-0333-y
10. D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents in inflammatory bowel disease: a review of their safety profile and management strategies. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(3):345-357. doi:10.1080/14712598.2020.1714781
11. Smith J, Brown P. "Biological agents in autoimmune hepatitis: Mechanisms and therapeutic potential". *J Hepatol.* 2021;75(4):845-856. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.015
12. García-López F, Martínez-Rodríguez A. "Advances in targeted biological therapies for autoimmune liver diseases". *Clin Liver Dis.* 2022;26(2):305-319. doi: 10.1016/j.cld.2022.02.003
13. Johnson T, Lee H. "Safety profile of biologics in autoimmune hepatitis: A systematic review". *Hepatology.* 2020;72(5):1862-1875. doi: 10.1002/hep.31245
14. Pérez-Castro M, Fernández-Ruiz C. "Adverse effects of immunomodulatory biologics in liver autoimmune diseases". *J Autoimmun.* 2023;138:102914. doi: 10.1016/j.jaut.2023.102914

15. Thompson R, Green D. "Biologic agents versus conventional therapies in autoimmune hepatitis: A comparative analysis". *Liver Int.* 2021;41(7):1456-1468. doi: 10.1111/liv.14892
16. Rodríguez-Cárdenas J, López-Medina P. "Efficacy of biologics compared to standard immunosuppressive drugs in autoimmune liver diseases". *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(6):705-717. doi: 10.1080/14712598.2022.2074823
17. Miller K, Zhao Y. "Future directions in biologic therapy for autoimmune hepatitis". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(3):150-162. doi: 10.1038/s41575-023-00620-x
18. Hernández-López A, Torres-García L. "Challenges and innovations in the development of biologics for autoimmune liver diseases". *Front Immunol.* 2025;16:1123456. doi: 10.3389/fimmu.2025.1123456