

# HEPATITIS AUTOINMUNE: ABORDAJE DE CASOS COMPLEJOS.

*Autoimmune hepatitis: management of complex cases.*

Rosales Zábal JM<sup>1</sup>, Romero Herrera G<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO COSTA DEL SOL. MARBELLA, MÁLAGA.

<sup>2</sup>UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN RAMÓN JIMÉNEZ, HUELVA.

## Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica inmunomediada que puede conducir a cirrosis, descompensación y necesidad de trasplante si no se controla adecuadamente<sup>1,2</sup>. Aunque el tratamiento estándar con corticosteroides y azatioprina (AZA) induce la remisión en la mayoría de los pacientes, aproximadamente un 10-30% presenta cursos complejos caracterizados por intolerancia, respuesta insuficiente o presentaciones agudas graves<sup>1,3</sup>. El objetivo principal es alcanzar la respuesta bioquímica completa (RBC), definida como la normalización de transaminasas e inmunoglobulina G (IgG), idealmente en 6 meses<sup>4</sup>. Esta revisión analiza el manejo de pacientes refractarios, el uso de terapias de segunda y tercera línea, y el abordaje de poblaciones especiales como embarazadas y pacientes con cirrosis descompensada o enfermedad hepática

esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD en su acrónimo anglosajón).

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, respuesta bioquímica completa, enfermedad refractaria, terapias de segunda y tercera línea, micofenolato mofetilo, casos complejos.

## Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated inflammatory liver disease that may progress to cirrhosis, hepatic decompensation, and liver transplantation if not adequately controlled<sup>1,2</sup>. Although standard therapy with

corticosteroids and azathioprine (AZA) induces remission in the majority of patients, approximately 10–30% develop complex disease courses characterized by treatment intolerance, insufficient response, or severe acute presentations<sup>1,3</sup>. The primary therapeutic goal is to achieve complete biochemical response (CBR), defined as normalization of serum transaminases and immunoglobulin G (IgG) levels, ideally within 6 months<sup>4</sup>. This review addresses the management of refractory AIH, the use of second- and third-line therapies, and specific considerations in special populations, including pregnant women and patients with decompensated cirrhosis or metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD).

**Keywords:** autoimmune hepatitis, complete biochemical response, refractory disease, second- and third-line therapy, mycophenolate mofetil, complex cases.

Introducción

La HAI es una enfermedad inmunomediada que afecta a todas las edades y etnias, con un predominio marcado en mujeres<sup>5</sup>. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia IgG y hepatitis de interfase en la histología<sup>1,6</sup>. Su espectro clínico es amplio, desde formas indolentes hasta presentaciones agudas graves con coagulopatía y riesgo de fallo hepático. Sin tratamiento,

la mortalidad es elevada, hasta 6 veces más en el primer año<sup>5</sup>. El manejo convencional se basa en la inducción con corticosteroides (predniso[lo]na o budesonida) seguida de una terapia de mantenimiento con AZA<sup>7,8</sup>. No obstante, la heterogeneidad clínica y la toxicidad medicamentosa obligan a una personalización terapéutica para evitar la progresión a cirrosis y la necesidad de trasplante<sup>2,6</sup>. Esta heterogeneidad clínica explica por qué un porcentaje no despreciable de pacientes escapa al paradigma terapéutico clásico, constituyendo los denominados casos complejos, cuyo manejo sigue siendo un reto clínico relevante.

Se presenta una revisión narrativa basada en guías recientes (EASL 2025), documentos de posicionamiento y estudios observacionales y ensayos clínicos relevantes. Así mismo se utilizarán las definiciones y terminologías marcadas por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG).

Definición de casos complejos

Podemos considerar como "casos complejos" dentro del contexto de la HAI a aquellos pacientes que presentan desafíos significativos en el diagnóstico o manejo, que a menudo requieren tratamientos de segunda o tercera línea, o que tienen características clínicas o comorbilidades particulares que complican el tratamiento estándar<sup>1,8-10</sup>.

| Dominio                                                                                                                                                                     | Criterio operativo                       | Implicación práctica                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Respuesta insuficiente                                                                                                                                                      | No RBC a los 6 meses                     | Revisar adherencia/diagnóstico y optimizar; considerar 2ª línea         |
| Falta de respuesta primaria                                                                                                                                                 | ↓ transaminasas <50% a 4 semanas         | Reevaluación urgente; descartar diagnósticos alternativos; intensificar |
| Enfermedad refractaria                                                                                                                                                      | Actividad persistente tras 2ª línea      | 3ª línea/biológicos en centro experto; valorar trasplante si avanzado   |
| Intolerancia                                                                                                                                                                | EA que obliga a suspender                | Sustituir por alternativa (6-MP/MMF/budesonida según caso)              |
| Formas agudas/graves                                                                                                                                                        | asAIH/ALF/ACLF                           | Ensayo temprano con esteroides y criterios dinámicos de trasplante      |
| Solapamientos                                                                                                                                                               | HAI/CBP o HAI/CEP                        | Tratar componente dominante; combinación si respuesta subóptima         |
| Poblaciones especiales                                                                                                                                                      | Gestación, cirrosis descompensada, MASLD | Balance beneficio-riesgo estrecho; decisiones personalizadas            |
| Adherencia/psicosocial                                                                                                                                                      | Incumplimiento o barreras                | Intervención educativa; monitorizar metabolitos; simplificar régimen    |
| <b>Notas:</b> RBC: respuesta bioquímica completa (ALT/AST e IgG < LSN). asAIH: HAI aguda grave. ALF: insuficiencia hepática aguda. ACLF: insuficiencia aguda sobre crónica. |                                          |                                                                         |

Tabla 1. Definición operativa de “caso complejo” en hepatitis autoinmune.

Los casos complejos podemos englobarlos en alguna de las siguientes categorías, cuya definición se resume de forma práctica en la [tabla 1](#):

**1. Respuesta Insuficiente o enfermedad refractaria al tratamiento estándar.** El tratamiento estándar de primera línea para la HAI consiste en corticosteroides (con o sin AZA)<sup>1,3,10</sup>. Cuando este tratamiento falla, se considera que el caso es complejo o "difícil de tratar".

**1.1. Respuesta insuficiente o falta de respuesta:** Una proporción considerable de pacientes (aproximadamente 10–25% de los casos según estudios más antiguos, o alrededor de un tercio en general) desarrollan una respuesta insuficiente o nula a la terapia estándar<sup>1,3,6,11</sup>. La respuesta insuficiente se define como la falta de RBC (normalización de las transaminasas séricas y de la IgG por debajo del límite superior de lo normal (LSN)) dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento<sup>1,4</sup>. La falta de respuesta primaria se define como una disminución menor al 50% de las transaminasas séricas dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento<sup>4</sup>.

**1.2. Enfermedad refractaria:** Se refiere a un subgrupo de pacientes que, incluso después de la administración de tratamientos de segunda línea (como micofenolato mofetilo, MMF), aún tienen una enfermedad activa. Estos pacientes son los que tienen la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones a largo plazo, como la cirrosis descompensada y el carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>, siendo candidatos a terapias de tercera línea, incluyendo inhibidores de calcineurina como tacrólimus o ciclosporina, o agentes biológicos como rituximab o bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ )<sup>1,10</sup>.

**2. Intolerancia al tratamiento.** Los casos también se consideran complejos cuando el paciente desarrolla intolerancia a los medicamentos estándar, lo que obliga a cambiar el régimen terapéutico<sup>1,6,10</sup>. La intolerancia al tratamiento se define como cualquier evento adverso posiblemente relacionado con el régimen inmunosupresor que conduzca a la potencial retirada del fármaco<sup>4,5</sup>.

**2.1. Intolerancia a la azatioprina:** La intolerancia o respuesta insuficiente a AZA ocurre en

aproximadamente un 10–25% de los casos. El MMF se considera una alternativa efectiva y segura de segunda línea en estos pacientes<sup>2</sup>.

**2.2. Efectos secundarios de los corticosteroides:** El uso a largo plazo de corticosteroides se asocia con efectos adversos significativos lo que requiere intentar terapias de mantenimiento sin esteroides o con dosis minimizadas<sup>5,11</sup>.

**3. Presentaciones clínicas específicas y comorbilidades.** Ciertos escenarios clínicos y subtipos de pacientes hacen que el manejo sea inherentemente más complejo, lo que a menudo requiere un enfoque de tratamiento personalizado<sup>2,6</sup>.

**3.1. Formas agudas y graves.** La HAI puede presentarse como insuficiencia hepática aguda (ALF), con encefalopatía, o aguda grave (asAIH), con ictericia y coagulopatía (INR >1,5 y <2) pero sin encefalopatía<sup>5,11</sup>. También la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), en la que se desarrolla una lesión aguda sobre una hepatopatía avanzada acompañada de fallo orgánico extrahepático<sup>5</sup>. Estas presentaciones tienen un alto riesgo de requerir un trasplante hepático (TH) y exigen una toma de decisiones rápida<sup>10,11</sup>.

**3.2. Síndromes de solapamiento.** La coexistencia de HAI con otras enfermedades hepáticas autoinmunes, como la colangitis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP), complican el diagnóstico y el tratamiento<sup>6,8,10</sup>. En niños, la colangitis esclerosante autoinmune (CEAI) o el solapamiento HAI/CEP son particularmente comunes, afectando hasta al 50% de los pacientes pediátricos con características de HAI<sup>10,12</sup>.

**3.3. Hepatitis similar a la autoinmune inducida por fármacos (DI-ALH).** Es una entidad que se asemeja a la HAI clásica en cuanto a marcadores serológicos e histológicos, lo que plantea un desafío diagnóstico. Su diferenciación de la HAI es crucial, ya que la DI-ALH solo requiere un tratamiento inmunosupresor breve y debe resolverse con la retirada del agente causal<sup>5,10</sup>.

**3.4. Desafíos en poblaciones específicas o con comorbilidades:** como el manejo en gestantes, que muchas veces precisan de un estrecho manejo

multidisciplinar<sup>5</sup>, pacientes con HAI y cirrosis descompensada, que probablemente requieren una evaluación para TH<sup>5,6</sup>, obesidad y síndrome metabólico, donde la necesidad de dosis altas de esteroides presenta desafíos significativos en estos pacientes debido al riesgo de efectos adversos como el aumento de peso y la hiperglucemia inducida por esteroides<sup>2</sup>, así como un agravamiento del componente metabólico en pacientes con MASLD<sup>5,8,10</sup>. Falta de adherencia, el incumplimiento del tratamiento (común en adolescentes y adultos jóvenes) se considera un desafío que puede requerir estrategias como el uso de rituximab para asegurar la administración periódica en un entorno controlado<sup>2,12</sup>.

### Manejo de la falta de respuesta al tratamiento estándar

Se produce cuando hay una respuesta insuficiente o una falta de respuesta primaria al tratamiento con corticosteroides y AZA. En algunos pacientes, la respuesta al tratamiento puede ser más lenta y llegar hasta los 12 meses, aunque la falta de RBC a los 6 meses es un predictor de resultados adversos a largo plazo<sup>5,13</sup>.

En estas situaciones lo primero que debemos hacer es **confirmar la adherencia**. El incumplimiento del tratamiento es la causa más común de fallo terapéutico, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes<sup>5,12</sup>. Tener un enfoque holístico que nos haga considerar los aspectos emocionales que la enfermedad pueda tener sobre el paciente nos puede ayudar a conocer los miedos o dificultades que pueda tener para afrontar la enfermedad y su tratamiento<sup>5</sup>. Es muy recomendable medir los metabolitos de la azatioprina (Figura 1), en concreto la 6-tioguanina (6-TGN), puesto que niveles muy bajos o indetectables confirman la falta de toma del medicamento<sup>1,5,12</sup>.

Tampoco está de más **cuestionarnos el diagnóstico inicial** y considerar otras patologías que cursan con transaminasas persistentemente elevadas, como la hepatitis E, la enfermedad de Wilson o el daño producido por fármacos (DILI), entre otras<sup>5,12</sup>.

Cuando se confirman la adherencia y el diagnóstico, el siguiente paso es **optimizar el tratamiento**. Para ello debemos ajustar la dosis de tiopurinas, y en este sentido sigue siendo de gran ayuda la medición de los metabolitos. En aquellos pacientes con niveles de 6-TGN inferiores a 220 pmol/8x10<sup>8</sup> eritrocitos se debe aumentar la dosis de azatioprina hasta 2 o 2,5 mg/Kg<sup>1,5,12</sup>. Siempre debemos analizar también los valores

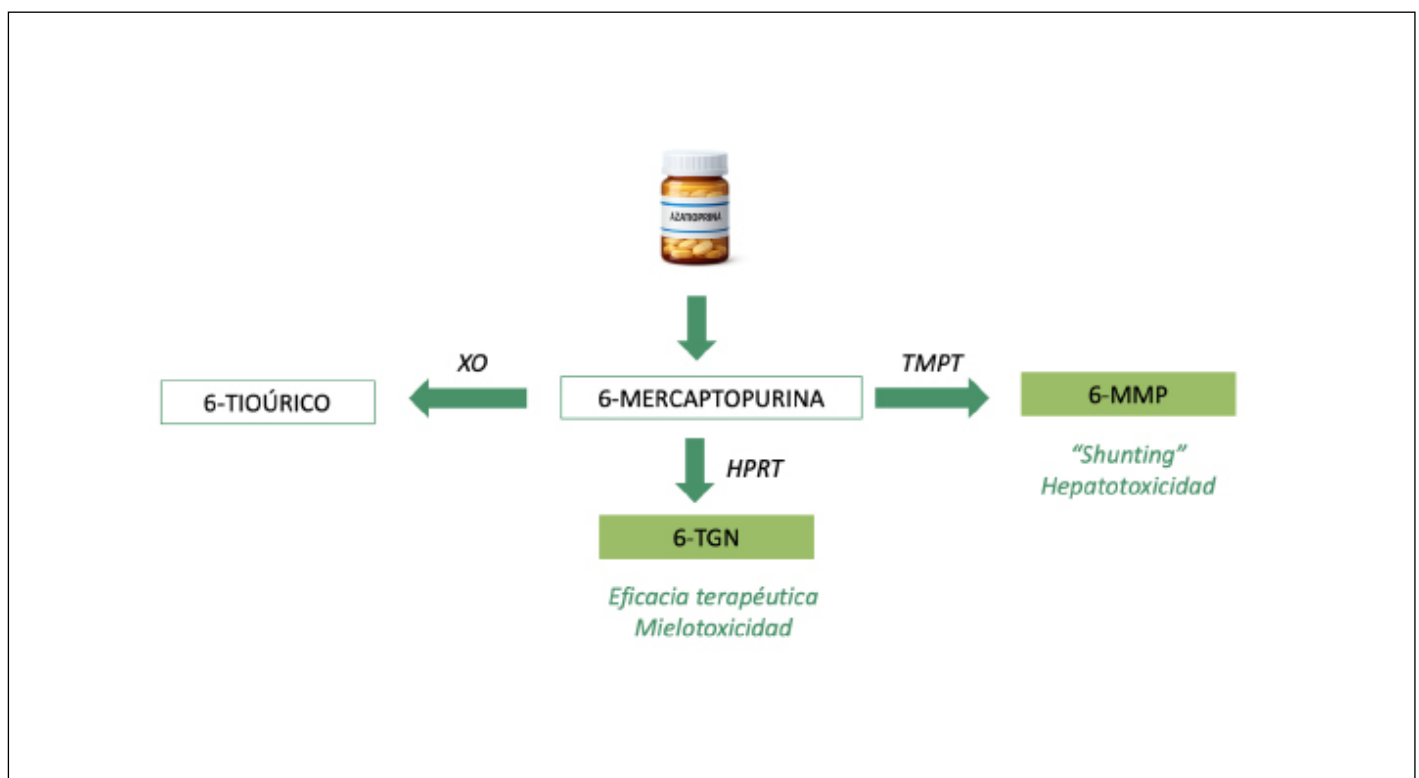
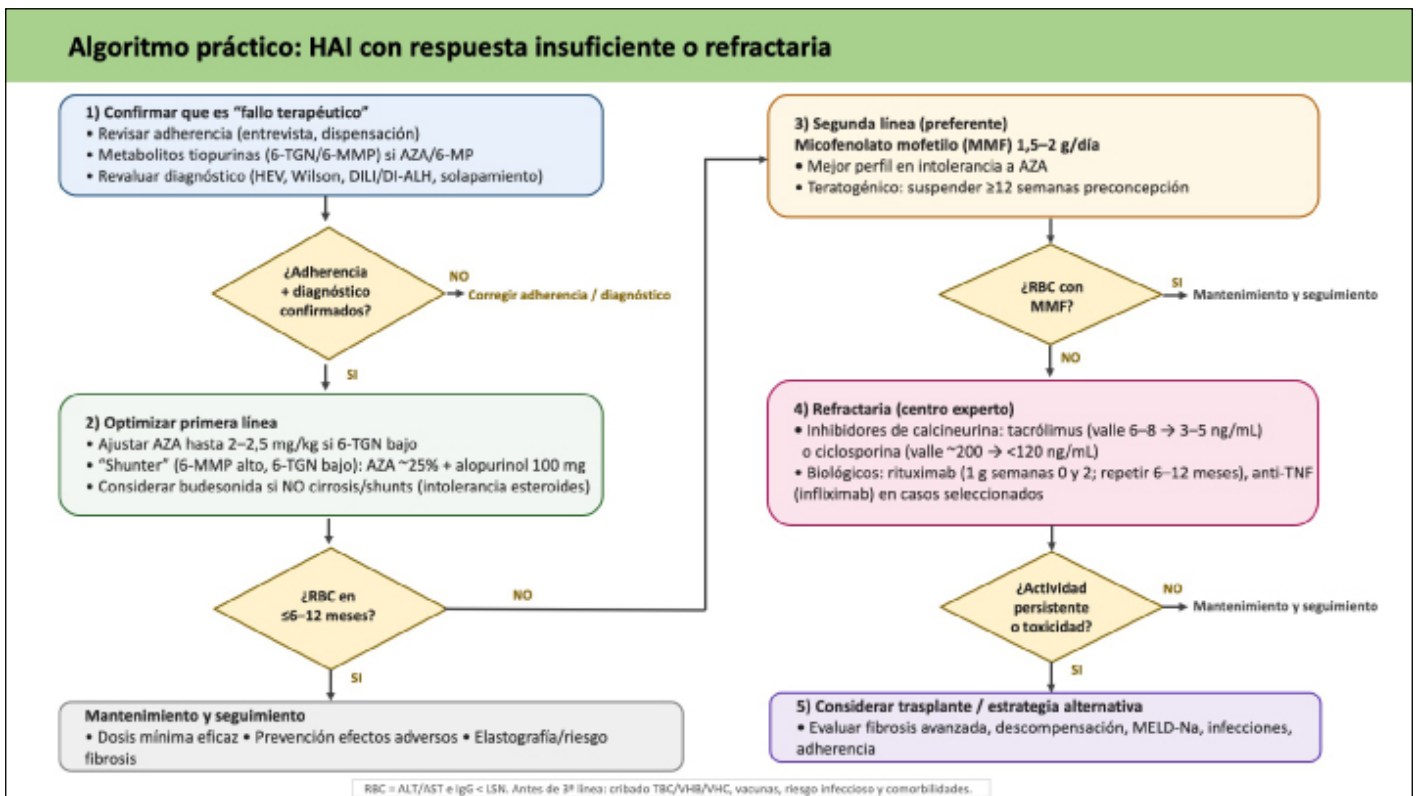


Figura 1. Metabolismo de tiopurinas.



**Figura 2.** Algoritmo práctico para el manejo de la respuesta insuficiente en la HAI.

de 6-metilmercaptapurina (6-MMP) puesto que hay pacientes que metabolizan preferentemente la 6-mercaptopurina (6-MP) hacia 6-MMP en lugar de 6-TGN, lo que supone un riesgo de hepatotoxicidad sin un beneficio clínico (son los llamados "shunter"). En aquellos pacientes que muestran niveles bajos de 6-TGN pero elevados de 6-MMP, la solución no será aumentar las dosis de AZA, pues aumentará la toxicidad hepática. En estos casos se pueden añadir 100 mg diarios de alopurinol, que bloqueará la xantina oxidasa y reduciremos al 25% la dosis de AZA que se estaba administrando, haciendo que el metabolismo sea preferencialmente hacia la 6-TGN<sup>5,10,12</sup>. La **figura 2** resume un algoritmo de manejo de la falta de respuesta.

### Intolerancia a la terapia estándar

El manejo de la intolerancia al tratamiento estándar en la HAI es un pilar fundamental de la práctica clínica, ya que la intolerancia general al tratamiento ocurre en el 30,4% de los pacientes en los primeros 6 meses de tratamiento<sup>14</sup>. A continuación, se detalla el abordaje exhaustivo de la intolerancia según el fármaco implicado:

1. Manejo de la intolerancia a AZA. La intolerancia a las tiopurinas es común y obliga al cambio de tratamiento en los primeros 6 meses a un 36,5% de los pacientes<sup>14</sup>. Los secundarismos más frecuentes son náuseas, vómitos y dolor abdominal (síntomas

gastrointestinales), seguidos de fiebre, mialgias y malestar general, que suelen aparecer en las primeras dos semanas de uso, siendo menos frecuentes (< 2%) aunque graves la mielosupresión, pancreatitis y hepatotoxicidad<sup>5</sup>. Una opción es la transición a 6-mercaptopurina (6-MP), dado que en algunos pacientes la intolerancia se produce al reaccionar al componente imidazólico de la AZA. Se estima que entre el 50% y el 75% de los pacientes intolerantes a la AZA pueden tolerar la 6-MP<sup>1,15</sup>. Además, podemos monitorizar los metabolitos al igual que con AZA. Otra opción es usar MMF, fármaco de segunda línea que desarrollaremos seguidamente.

2. Manejo de la intolerancia a los corticosteroides. Entre el 25% y el 70% de los pacientes reportan efectos secundarios relacionados con el uso prolongado de esteroides, lo que impacta de forma importante en su calidad de vida<sup>5,8</sup>. En pacientes sin cirrosis ni colaterales portosistémicas, la budesonida es una alternativa con un alto metabolismo de primer paso hepático (90%), lo que reduce significativamente los efectos sistémicos (Cushing, acné, aumento de peso)<sup>2,8,10</sup>. Sin embargo, puede ser menos eficaz que la prednisona en cuadros de alta actividad inflamatoria<sup>10,11</sup>. Si la intolerancia es grave (diabetes descontrolada, osteoporosis severa con fracturas, psicosis), se debe acelerar el descenso de la dosis de

esteroides bajo una vigilancia bioquímica estricta hasta alcanzar la monoterapia con AZA o MMF<sup>12</sup>. Finalmente, en poblaciones específicas donde los esteroides son indeseables (obesidad mórbida, síndrome metabólico severo, adolescentes con riesgo de baja adherencia por imagen corporal), se ha utilizado rituximab como alternativa inicial para inducir la remisión evitando la exposición a corticoides<sup>2</sup>.

## Terapias de segunda y tercera línea

Se reservan para pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia demostrada a la AZA. La [tabla 2](#) resume los más utilizados.

1. Micofenolato mofetilo (MMF): Es el fármaco de elección para la intolerancia a la AZA, con tasas de respuesta del 62% al 92%<sup>1,16</sup>. Sin embargo, su eficacia en pacientes con falta de respuesta verdadera a la AZA es significativamente menor, logrando la RBC en solo un 32% al 38% de los casos, siendo los factores independientemente asociados con una peor respuesta la edad más joven, niveles de IgG pretratamiento más altos e INR más prolongado<sup>6,17</sup>. Generalmente se utiliza a una dosis de 1,5–2 g/día (dividido en dos tomas) y es clave no olvidar que es teratogénico, por lo que debe suspenderse al menos 12 semanas antes de la concepción.

Recientemente el uso del MMF se ha consolidado como una alternativa eficaz y segura al tratamiento de primera línea estándar<sup>1,5</sup>. Esta recomendación se apoya fundamentalmente en los resultados del ensayo clínico CAMARO, el cual demostró la superioridad del MMF frente a la AZA para inducir

la RBC (72,2% frente a 32,3%)<sup>18</sup>. También presenta tasas significativamente menores de eventos adversos graves y de abandono del tratamiento por intolerancia en comparación con la AZA (5,1% vs. 25,8% en el estudio CAMARO)<sup>18</sup>. Aunque el MMF es mejor tolerado, algunos expertos siguen prefiriendo la AZA en ciertos contextos porque sus niveles (metabolitos 6-TGN) pueden ser monitoreados para optimizar la dosis, es segura en el embarazo y suele tener un costo menor en muchos países<sup>11</sup>.

2. Inhibidores de la calcineurina. Son opciones que suelen utilizarse cuando fallan tanto la primera como segunda línea. Se recomienda su manejo en centros expertos<sup>1,10</sup>. Al inhibir la calcineurina, enzima necesaria para activar el factor nuclear de las células T activadas, impiden la síntesis de las citoquinas necesarias para el desarrollo y la supervivencia de las células T activadas<sup>2</sup>.
  - a. Tacrólimus (TAC): Es el agente de tercera línea mejor estudiado<sup>1,12</sup>, aunque la evidencia disponible es limitada, basándose principalmente en cohortes pequeñas y heterogéneas o series de casos sin grupos de control<sup>1,5</sup>. La tasa de respuesta general es del 74,7% en refractarios o intolerantes a la terapia estándar<sup>2,19</sup>. Las tasas en pacientes con respuesta insuficiente oscilan entre el 56% y el 78%<sup>20,21</sup>. La dosis habitual es de 0,1 mg/Kg/12 horas para conseguir unos niveles valle de 6–8 ng/mL. Una vez alcanzada la RBC debe reducirse progresivamente hasta los 3–5 ng/mL de niveles de mantenimiento<sup>12</sup>. TAC es un potente inmunosupresor con una ventana terapéutica estrecha, por lo que precisa un seguimiento estrecho para monitorizar y controlar los potenciales y frecuentes efectos adversos:

| Fármaco                     | Línea habitual | Dosis orientativa                                      | Contexto preferente                                              | Riesgos/precauciones                                                      |
|-----------------------------|----------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Micofenolato mofetilo (MMF) | 2ª             | 1,5–2 g/día (2 tomas)                                  | Intolerancia a AZA; alternativa en inducción seleccionada        | Teratogénico; suspender ≥12 semanas preconcepción; citopenias/infecciones |
| Tacrólimus                  | 3ª             | 0,1 mg/kg/12 h (objetivo 6–8 ng/mL; mantenimiento 3–5) | Refractaria o fracaso 2ª línea                                   | Nefrotoxicidad, HTA, DM, neurotoxicidad; monitorizar niveles              |
| Ciclosporina A              | 3ª             | 2 mg/kg/12 h (objetivo ~200 ng/mL; mantenimiento <120) | Alternativa; más uso pediátrico                                  | Nefrotoxicidad, HTA, hipertricotosis, gingival                            |
| Rituximab                   | 3ª/rescate     | 1 g IV semanas 0 y 2; repetir 6–12 meses               | Refractaria; necesidad de reducir esteroides; adherencia difícil | Infecciones; hipogammaglobulinemia; monitorizar IgG/IgM                   |
| Infliximab                  | Rescate        | 5 mg/kg semanas 0,2,6; luego cada 8                    | Multirresistente (centros expertos)                              | Riesgo infeccioso alto; puede inducir DI-ALH/HAI de novo                  |

**Tabla 2. Terapias de segunda y tercera línea: indicaciones, dosis orientativas y riesgos.**

nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes, etc.<sup>1,5</sup>.

- b. Ciclosporina A (CsA): Al igual que ocurre con el TAC, su evidencia es limitada y basada en experiencia de centros expertos<sup>2</sup>. La experiencia de uso proviene principalmente de su uso en población pediátrica, especialmente en casos graves o para prevenir secundarismos de los esteroides<sup>1</sup>. En población adulta, estudios recientes reportan una tasa de respuesta en pacientes con ineficacia a tratamientos previos del 35,4% que sube hasta el 60% si se considera a los intolerantes<sup>22</sup>. La CsA es eficaz en la inducción de la remisión, sobre todo en casos resistentes a esteroides, siendo una alternativa a éstos para evitar sus efectos adversos, lo que podría ser de utilidad ante determinadas comorbilidades, como obesidad y diabetes<sup>2</sup>. Sin embargo, no es ideal para el mantenimiento por sus efectos secundarios a largo plazo. La dosis habitualmente utilizada en adultos es de 2 mg/Kg dos veces al día para alcanzar unos niveles de unos 200 ng/mL, disminuyendo una vez alcanzada la remisión para unos niveles valle de < 120 ng/mL<sup>12</sup>. Debe controlarse de forma estrecha la función renal por el riesgo de nefrotoxicidad, así como hipertensión, gingivitis, neurotoxicidad, etc.<sup>2</sup>.
3. Agentes biológicos: Son fármacos utilizados como rescate de tercera línea, siendo recomendado su uso por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y el IAIHG en centros expertos debido a la escasez de ensayos controlados aleatorizados<sup>5</sup>. Es muy importante descartar infecciones latentes previas al tratamiento (como tuberculosis) y asegurar un esquema de vacunación completo<sup>5,12</sup>. También es recomendable registrar los casos en redes internacionales, como la Red Europea de Referencia en Enfermedades Hepáticas (ERN RARE-LIVER) para fortalecer así la evidencia científica internacional sobre estas terapias<sup>12</sup>. A continuación, se detalla el uso de los principales agentes:
  - a. Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que agota las células B mediante la unión al antígeno CD20, lo que reduce la presentación de antígenos a las células T, disminuye la inflamación mediada por citoquinas y debilita la atracción de células efectoras al hígado<sup>7</sup>. Respecto a su eficacia, en una cohorte internacional de 22 pacientes difíciles de tratar se observó mejoría bioquímica en todos los casos y un 71% de los pacientes

permanecieron libres de brotes a los dos años<sup>23</sup>. En un reciente estudio del registro español ColHai, la tasa de respuesta en HAI refractaria era del 86% y además permitió reducir significativamente la dosis de esteroides<sup>24</sup>. La dosificación habitual es de 1 gramo por vía intravenosa en las semanas 0 y 2, repitiendo la dosis cada 6-12 meses según la respuesta bioquímica y la repoblación de células B<sup>1</sup>. Respecto a la seguridad, se considera un fármaco con adversos graves poco frecuentes, aunque existe riesgo de infecciones graves, especialmente si se desarrolla hipogammaglobulinemia grave, por lo que se recomienda la monitorización previa y durante el tratamiento de las inmunoglobulinas séricas, especialmente IgG e IgM<sup>7</sup>.

- b. Infliximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante que bloquea la unión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) a sus receptores, previene las vías de señalización de las cascadas proinflamatorias y promueve la apoptosis de las células T activadas que producen TNF- $\alpha$ . De esta forma reduce la actividad de la enfermedad en diversas enfermedades autoinmunes<sup>3,7</sup>. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 42 pacientes con HAI, el infliximab indujo o mantuvo la remisión bioquímica completa en el 78% de los casos y específicamente rescató al 55-57% de los pacientes que habían fallado a tratamientos previos de segunda o tercera línea<sup>3</sup>. Se administra típicamente en dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. Se considera una "espada de doble filo" debido a que, aunque es efectivo como rescate, también puede inducir una lesión hepática inmunomediada que simula o desencadena una HAI *de novo*<sup>25,26</sup>. También hay que destacar que presenta una tasa elevada de complicaciones infecciosas, reportada en hasta el 64% de los pacientes en algunas series pequeñas, particularmente en aquéllos con cirrosis basal<sup>1,27</sup>.
- c. Inhibidores del factor activador de células B (BAFF). Es una citoquina perteneciente a la familia TNF expresada por las células T y dendríticas que interviene en el desarrollo y la diferenciación de las células B. Los niveles de BAFF están asociados con la inflamación del hígado por lo que su inhibición podría ser una opción de tratamiento de tercera línea patogenéticamente justificada<sup>1,28</sup>.
  - i. Belimumab. Es un anticuerpo humano que inhibe el BAFF soluble. Se ha utilizado de forma empírica

en casos refractarios con resultados alentadores, logrando la remisión completa y mejoría de la fibrosis en algunos reportes de casos<sup>29</sup>.

- ii. Ianalumab (VAY736). Dirigido contra el receptor de BAFF (BAFF-R), promueve la eliminación de células B mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos<sup>8</sup>. Actualmente está bajo evaluación en un ensayo clínico fase II/III (NCT03217422) para pacientes refractarios o intolerantes<sup>7</sup>.
- d. Otros agentes.
  - i. Basiliximab. Un anticuerpo anti-CD25 (receptor de IL-2) que inhibe la activación de células T. Se ha reportado su uso exitoso en casos aislados de HAI severa asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario<sup>9</sup>.
  - ii. Tocilizumab (Anti-IL6). Se considera una opción potencial dada la importancia de la IL-6 en la diferenciación de células Th17 en la HAI<sup>8</sup>.
  - iii. Inhibidores de JAK (Tofacitinib). Se ha empleado como rescate en pacientes que no responden a biológicos previos, mostrando mejoría en los niveles de transaminasas<sup>3</sup>.

### Manejo de la hepatitis autoinmune aguda y grave

El abordaje terapéutico de los pacientes con presentaciones agudas y/o graves de la HAI es una situación compleja que requiere una toma de decisiones rápida y a menudo la intervención de un centro de trasplante hepático, ya que el pronóstico sin tratamiento es muy pobre<sup>5,10</sup>.

Como vimos antes, las presentaciones agudas y graves de la HAI incluyen la HAI Aguda Grave, la insuficiencia hepática aguda y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. El objetivo principal es iniciar rápidamente un ensayo terapéutico con corticosteroides para inducir la remisión y evitar la necesidad de TH, o remitir al paciente directamente a un centro trasplantador si el pronóstico es extremadamente desfavorable<sup>5,6</sup>.

1. Tratamiento de inducción con corticosteroides. El tratamiento inicial para la asAIH, ALF o ACLF es intensivo y se basa en corticosteroides. En adultos se recomienda una prueba temprana de tratamiento con predniso(lo)na a 0,5–1 mg/kg/día o metilprednisolona intravenosa (IV) a una dosis equivalente<sup>5,11</sup>. En niños, predniso(lo)na

a 2 mg/kg/día o equivalente IV (se han utilizado dosis de metilprednisolona IV equivalentes a 0,5–1 mg/kg/día)<sup>6,9</sup>.

La combinación con AZA está contraindicada ya que podría causar toxicidad y dificultar la distinción entre falta de respuesta y hepatotoxicidad por AZA. La budesonida también está contraindicada en pacientes con un curso agudo grave de la enfermedad o con cirrosis establecida, ya que su primer paso hepático se ve afectado en estos casos, aumentando la toxicidad<sup>5,6</sup>.

2. Evaluación rápida de la respuesta y criterios para TH. La respuesta al tratamiento debe evaluarse muy de cerca y rápidamente, con pruebas de laboratorio realizadas cada 12-24 horas<sup>6</sup>. El manejo de las formas agudas y graves requiere una vigilancia estricta debido al riesgo de deterioro rápido, siendo determinante valorar la respuesta a los corticosteroides o si debe ser remitido urgentemente para TH<sup>5,11</sup>.

En formas graves sin ALF o ACLF, el beneficio del ensayo temprano con corticoides es muy significativo, con tasas de supervivencia libre de trasplante que oscilan entre el 52% y el 95,2%<sup>5</sup>. Se han desarrollado modelos predictivos para evaluar la falta de respuesta a los corticoides y la necesidad de TH, como la puntuación SURFASA, que valora el INR al inicio de los esteroides y la variación de este y la bilirrubina al tercer día de tratamiento<sup>30</sup> o un nomograma basado en la edad, la puntuación MELD (Model for End-Stage Liver Disease), la encefalopatía hepática y la ascitis, siendo el MELD en el 7° día de tratamiento esteroideo el mejor predictor univariado de respuesta<sup>31</sup>.

En las formas de ALF y ACLF los pacientes presentan el peor pronóstico, con tasas de respuesta a esteroides entre el 8% y el 41%, por lo que se recomienda la discusión inmediata con un centro de TH, ya que los datos sobre el papel de los esteroides en estos pacientes son limitados y los resultados en general pobres<sup>5</sup>. Si se administran corticoides, es preciso vigilar estrechamente posibles infecciones, cuyo riesgo está aumentado<sup>5</sup> (Figura 3).

### Manejo de los síndromes de solapamiento

El manejo de los síndromes de solapamiento (o variantes) que involucran la HAI requiere un enfoque basado en el componente predominante de la enfermedad, dado que estos pacientes presentan características clínicas, serológicas e histológicas tanto de la HAI como de una enfermedad colestásica autoinmune, principalmente la CBP o la CEP.

A continuación, se detalla el abordaje para los dos principales síndromes de solapamiento:

1. Síndrome de solapamiento HAI/CBP. Afecta a casi el 10% de los adultos con HAI o CBP<sup>6,8</sup>. El diagnóstico se establece con los criterios de Paris, que son los más validados para este síndrome y reúne características diagnósticas de ambas patologías (Tabla 1)<sup>6</sup>. El régimen de tratamiento inicial debe determinarse en función de los parámetros bioquímicos y los hallazgos histológicos<sup>5</sup>:
  - a. Si la HAI es el componente predominante (es decir, hepatitis moderada o grave basada en la puntuación del índice de actividad histológica modificado - mHAI): tratamiento inmunosupresor estándar (corticosteroides con o sin AZA) seguido de la adición de ácido ursodeoxicólico (AUDC) a dosis de 13-15 mg/Kg/día si no hay respuesta. Las últimas guías EASL sugieren combinar de inicio ambas para proteger contra las complicaciones a largo plazo de la CBP (como el desarrollo de ductopenia y cirrosis relacionada con la vía biliar)<sup>5</sup>.
  - b. Si el componente colestásico es el predominante (es decir, solo hepatitis leve en la biopsia), se puede utilizar la monoterapia con AUDC inicialmente y añadir los agentes inmunosupresores si el paciente no logra la RBC.
2. Síndrome de solapamiento HAI/CEP. Este síndrome se reporta principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes<sup>8</sup>. En la población pediátrica, puede denominarse colangitis esclerosante autoinmune (CEAI), la cual puede considerarse parte del espectro del síndrome variante de CEP con un fuerte componente inflamatorio<sup>5</sup>. Para el diagnóstico se recomienda realizar colangiografía por resonancia magnética (colangioRM) para la evaluación inicial de todos los casos de HAI en la infancia, independientemente de si las enzimas colestásicas están elevadas, así como en adultos jóvenes con colestasis o aquellos que no logran una RBC<sup>5,6</sup>. Si la actividad de la enfermedad persiste o hay características colestásicas en el seguimiento, se debe repetir la colangioRM. Otras características que

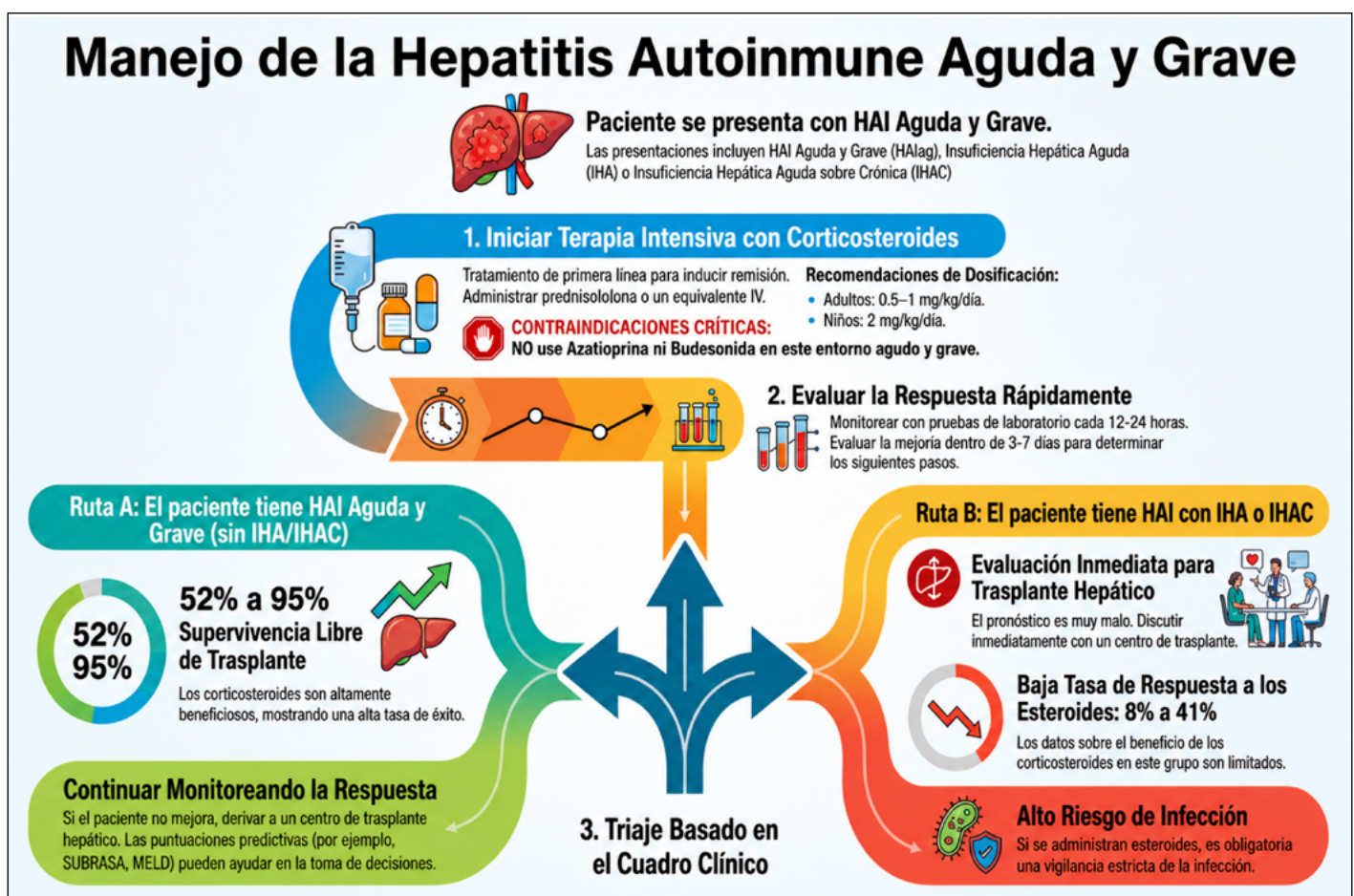


Figura 3. Manejo de la HAI aguda y grave.

sugieren una CEP subyacente en pacientes con HAI, incluyen esplenomegalia prominente, hipertensión portal marcada y evidencia de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante<sup>5</sup>. El tratamiento de esta variante también se establece en función del componente predominante:

- a. Si la puntuación simplificada de HAI es  $>5$  y el mHAI es  $>3$ , se sugiere la combinación de tratamiento inmunosupresor y AUCD (13–15 mg/kg/día). El papel beneficioso de la inmunosupresión se ha confirmado en estos casos.
- b. Si no se cumplen esos criterios de HAI, entonces usar AUCD cuyas dosis pueden ser de 13–23 mg/kg/día.

En casos con criterios adicionales de CEP, la necesidad de intervención endoscópica para tratar estenosis de alto grado debe ser evaluada<sup>10</sup>.

Los pacientes con HAI/CEP tienen generalmente un peor pronóstico que los pacientes con HAI sola o HAI/CBP, ya que la fibrosis hepática puede progresar incluso con la terapia combinada<sup>5</sup>.

### Manejo de la hepatitis autoinmune en la gestación

El manejo de la HAI durante el embarazo es un aspecto crítico que requiere un enfoque multidisciplinar coordinado entre hepatólogos y obstetras. En general, el embarazo es viable y seguro para la mayoría de las pacientes con HAI, especialmente si la enfermedad está bien controlada antes de la concepción<sup>5,10</sup>. La HAI se asocia con una ligera disminución de la fertilidad, especialmente en casos de cirrosis o enfermedad mal controlada, pero la mayoría de las pacientes pueden concebir con éxito<sup>6</sup>. Es fundamental discutir los planes de maternidad antes de iniciar ciertos tratamientos. Se recomienda que la paciente esté en RBC durante al menos 24 meses antes de intentar el embarazo, ya que esto reduce el riesgo de brotes y prematuridad<sup>32</sup>. Mencionamos algunos puntos importantes:

1. Riesgos fetal y materno. Las pacientes con HAI presentan un mayor riesgo de complicaciones en comparación con la población general<sup>6</sup>.
  - a. Complicaciones maternas: Mayor probabilidad de diabetes gestacional (OR 2,84) y complicaciones hipertensivas como preeclampsia, eclampsia y

síndrome HELLP (OR 2,22)<sup>33</sup>. La tasa global de complicaciones maternas es del 38% durante el embarazo o el primer año posparto y el mayor riesgo ocurre cuando hay cirrosis establecida<sup>6</sup>.

- b. Resultados fetales: Existe un riesgo aumentado de parto prematuro, bajo peso al nacer y bebés pequeños para la edad gestacional. La tasa de pérdida fetal y muerte fetal intrauterina es de aproximadamente el 27%<sup>6</sup>. La presencia de hipertensión portal se asocia con una mayor frecuencia de partos prematuros<sup>5</sup>.
2. Manejo farmacológico. El ajuste de la medicación es el pilar del manejo seguro:
    - a. Medicamentos seguros (continuar): el mantenimiento con tiopurinas con o sin corticosteroides debe continuarse durante todo el embarazo. Estos fármacos no se asocian con un aumento de complicaciones fetales y son seguros también durante la lactancia<sup>5</sup>.
    - b. Medicamentos contraindicados (suspender): el MMF es altamente teratogénico. Debe suspenderse al menos 3 meses (12 semanas) antes de la concepción tanto en mujeres como en hombres (por riesgo de genotoxicidad)<sup>5</sup>. También está contraindicado el uso de alopurinol durante el embarazo por su riesgo teratogénico.
  3. Nuevos diagnósticos: Si la HAI se presenta por primera vez durante el embarazo, se deben utilizar regímenes estándar basados en esteroides, excluyendo estrictamente el MMF.
  4. Riesgo de brotes. El curso de la HAI varía significativamente según el trimestre. Durante el embarazo los brotes son relativamente raros (13%), ya que los cambios hormonales e inmunológicos suelen proporcionar un buen control de la enfermedad, especialmente en el primer y segundo trimestre<sup>10</sup>. El periodo postparto es el momento de mayor riesgo. Se estima que el 41% de las pacientes sufren un brote (típicamente alrededor de las 11 semanas tras el parto). Esto requiere una vigilancia estrecha y, a menudo, una intensificación preventiva de la inmunosupresión tras el alumbramiento<sup>5</sup>.

## Manejo de la hepatitis similar a la autoinmune inducida por fármacos (DI-ALH)

El abordaje terapéutico de la DI-ALH es diferente al de la HAI clásica, ya que la DI-ALH es una afección transitoria que, en la mayoría de los casos, se resuelve tras la interrupción del agente causal<sup>5,10</sup>. La clave del manejo radica en la retirada inmediata del fármaco sospechoso y una estrecha vigilancia para diferenciarla de la HAI idiopática, que requiere inmunosupresión a largo plazo. A continuación, se detalla el abordaje terapéutico recomendado para la DI-ALH, según las últimas recomendaciones de la EASL<sup>5</sup>(Tabla 3):

1. Retirada inmediata del agente causante. Es el paso inicial y más importante (fármacos, hierbas, suplementos dietéticos o vacunas). La DI-ALH se ha asociado con más de 40 sustancias diferentes, incluyendo minociclina, nitrofurantoina, hidralazina, metildopa, imatinib, estatinas, y agentes biológicos como infliximab o adalimumab<sup>4</sup>. La exposición debe haber ocurrido generalmente en los 3 a 12 meses previos al inicio de la hepatitis<sup>5</sup>.
2. Tratamiento con corticosteroides. En muchos casos, la enfermedad se resuelve de forma espontánea después de la retirada del agente ofensivo. Sin embargo, la terapia con corticosteroides está indicada en situaciones específicas:
  - a. Se recomienda un curso corto de predniso(lo)na en pacientes con hepatitis grave, deterioro de la función hepática o aquellos que no muestran mejoría en las pruebas hepáticas dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del agente implicado. Los pacientes

con DI-ALH grave que cumplen con la ley de Hy (ALT >3 veces LSN y bilirrubina total >2 veces) y que no han tenido resolución bioquímica a los 30 días se benefician del tratamiento con corticosteroides. El régimen recomendado es a una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día, seguida de una reducción rápida y progresiva hasta su retirada completa, generalmente en un plazo de 1 a 2 meses. La biopsia hepática se considera muy útil antes de iniciar los corticosteroides para confirmar las lesiones similares a la HAI a nivel histológico y excluir otras entidades.

3. Diagnóstico diferencial basado en el curso de la enfermedad. El pronóstico y la necesidad de tratamiento a largo plazo son el factor distintivo más importante entre la DI-ALH y la HAI clásica. Si tras la retirada de los corticoides la hepatitis se resuelve sin recaídas, se asume el diagnóstico de DI-ALH. En caso contrario se confirma el diagnóstico de HAI y se debe iniciar la terapia de inducción y mantenimiento combinada estándar (corticosteroides con AZA o MMF). Las características histológicas de la DI-ALH pueden ser indistinguibles de la HAI, ya que puede presentar infiltrado linfoplasmocítico y hepatitis de interfase. Sin embargo, el hallazgo de fibrosis avanzada/cirrosis es menos frecuente en la DI-ALH<sup>6</sup>.

## Manejo de los pacientes con HAI y cirrosis descompensada

El abordaje del paciente con HAI y cirrosis descompensada es una situación de alta complejidad y riesgo que requiere una gestión rápida y coordinada, priorizando la evaluación para el trasplante hepático, por lo que su manejo

| Característica                                                                 | HAI                  | DI-ALH                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Relación temporal con tóxico                                                   | No necesaria         | Típica (3–12 meses previos)     |
| Evolución tras retirada del tóxico                                             | No aplica            | Mejora esperable                |
| Recaída tras retirar esteroides                                                | Frecuente            | Infrecuente si DI-ALH verdadera |
| Fibrosis avanzada/cirrosis                                                     | Puede estar presente | Menos frecuente                 |
| Necesidad de IS a largo plazo                                                  | Habitual             | No (si DI-ALH)                  |
| <b>Notas:</b> DI-ALH: hepatitis con fenotipo autoinmune inducida por fármacos. |                      |                                 |

**Tabla 3. Diferenciación práctica entre HAI idiopática y DI-ALH.**

debe realizarse en centros de referencia o consultando a expertos, debido al riesgo elevado de complicaciones y a la limitada evidencia disponible sobre el tratamiento en este subgrupo<sup>5</sup>. Una de las principales cuestiones y más controvertida es la decisión de iniciar tratamiento inmunosupresor por el riesgo de complicaciones, sobre todo infecciosas (principal causa de mortalidad), por lo que hay pocos datos publicados al respecto<sup>34,35</sup>. En general, se considera su uso si hay signos de actividad de la HAI, es decir, elevación de aminotransferasas y/o un mHAI >4. En estos casos se utiliza predniso(lo)na a dosis de 20-30 mg diarios<sup>5</sup> siempre bajo una estricta vigilancia de posibles infecciones. Un reciente estudio demuestra que los principales predictores de respuesta son la encefalopatía hepática y la puntuación MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease ajustado por sodio) y sirven para guiar la decisión terapéutica<sup>36</sup>. Los pacientes con encefalopatía grado 3 o 4 tienen una probabilidad de supervivencia libre de trasplante (SLT) del 7% si inician tratamiento inmunosupresor, por lo que en esa situación siempre deben ser considerados de inicio para TH. Los pacientes con encefalopatía grado  $\leq 2$ , tienen una SLT del 60% con tratamiento inmunosupresor, pero solamente del 12% si el MELD-Na > 28 frente al 64% si es  $\leq 28$ . De esta forma los pacientes con encefalopatía grado  $\leq 2$  y MELD-Na > 28 también será considerados de inicio para TH<sup>36</sup>.

### Manejo de la HAI en pacientes con MASLD

El manejo de la HAI en pacientes con MASLD requiere un enfoque personalizado y multidisciplinario debido a la complejidad de la coexistencia de ambas condiciones<sup>5</sup>. La prevalencia de MASLD en pacientes con HAI es similar a la de la población general, por lo que no es infrecuente la coincidencia y condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico<sup>37</sup>. El abordaje recomendado sería el siguiente:

1. Principios de tratamiento y abordaje general. Deben recibir el tratamiento estándar para la HAI con el objetivo de lograr la remisión completa y prevenir la progresión de la enfermedad hepática sin agravar el MASLD.
2. Manejo de la inmunosupresión. El uso de corticosteroides en esta subpoblación debe ser cauteloso, ya que pueden agravar la esteatosis hepática, la obesidad, la hipertensión y la resistencia periférica a la insulina. Se recomienda un enfoque personalizado y multidisciplinario para la administración de predniso(lo)na, buscando su dosis efectiva más baja y planificar una reducción más rápida<sup>5</sup>.

3. Manejo del MASLD. Esencial controlar los componentes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad...) para mejorar el pronóstico y prevenir complicaciones, siendo necesario en muchas ocasiones un enfoque multidisciplinario de otras especialidades y además se requiere la implementación de cambios en el estilo de vida orientados a la pérdida de peso, incluyendo ejercicio, modificación de la dieta y terapia conductual<sup>5,6</sup>.
4. Monitorización del tratamiento. La coexistencia de MASLD puede complicar la evaluación de la respuesta al tratamiento de la HAI, ya que la presencia de esteatosis puede impedir la normalización completa de las pruebas hepáticas, lo que afecta a la definición de RBC. Los pacientes con HAI y MASLD tienden a presentar niveles más bajos de aminotransferasas, fosfatasa alcalina (FA) e IgG en comparación con aquellos que tienen HAI sola<sup>11</sup>. En casos de respuesta insuficiente al tratamiento, podría ser necesaria una biopsia hepática de seguimiento para diferenciar el papel relativo de la actividad de la HAI y la MASLD en los valores de laboratorio anormales<sup>5,12</sup>.

### Conclusiones

El manejo de la HAI compleja exige una transición de protocolos rígidos hacia una medicina personalizada. El uso juicioso de biomarcadores (metabolitos), el uso temprano de alternativas terapéuticas y algoritmos pronósticos dinámicos, así como nuevas terapias biológicas está redefiniendo las opciones para los pacientes que no responden al tratamiento convencional o se encuentran en situaciones especiales o con comorbilidades que no podemos obviar. El éxito depende de un diagnóstico preciso, el control estricto de la adherencia y el manejo multidisciplinario en centros especializados.

### Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que se utilizó una herramienta de inteligencia artificial (NotebookLM, Google) para asistir en la organización de la bibliografía y la generación de borradores preliminares de algunas secciones del manuscrito, empleando exclusivamente los artículos seleccionados por los autores. Todo el contenido fue revisado críticamente, corregido y validado por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por la exactitud, integridad y originalidad del trabajo. Este uso no implica que la IA haya realizado interpretación científica independiente ni análisis de datos ni bibliográficos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo Andaluz de Hepatología de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) la confianza depositada al proponer el tema y seleccionar a los autores para la ponencia presentada en el 56 Congreso de la SAPD. El presente manuscrito se ha elaborado a partir de dicha actividad científica.

## Bibliografía

1. Arvaniti P, Olivas I, Rodríguez-Tajes S, Dalekos GN, Londoño MC. Second- and third-line treatment agents in autoimmune hepatitis (AIH): Where do we stand? *Explor Dig Dis* 2024;92:106.
2. Costaguta A, Costaguta G, Álvarez F. Autoimmune hepatitis: Towards a personalized treatment. *World J Hepatol* 2024;16(11):1225-42.
3. Efe C, Lytvyak E, Eşkazan T, Liberal R, Androutsakos T, Turan Gökçe D, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2025;81(6):1660-70.
4. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022;76(4):841-9.
5. Dalekos G, Gatselis N, Drenth JP, Heneghan M, Jørgensen M, Lohse AW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2025;83(2):453-501.
6. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics* 2024;14(4):382.
7. Czaja AJ. Advancing Biologic Therapy for Refractory Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2022;67(11):4979-5005.
8. Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatol Commun [Internet]*. junio de 2024 [citado 13 de enero de 2026];8(6). Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/HC9.0000000000000458>
9. Eldew H, Soldera J. Evaluation of biological therapies in autoimmune hepatitis: A case-based systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol [Internet]*. 22 de marzo de 2025 [citado 13 de enero de 2026];16(1). Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v16/i1/101481.htm>
10. Taubert R, Engel B. Therapie der Autoimmunhepatitis – Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie. *Inn Med* 2024;65(4):325-33.
11. Heneghan MA, Lohse AW. Update in clinical science: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2025;82(5):926-37.
12. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2020;73(6):1496-506.
13. Slooter CD, Van Den Brand FF, Lleo A, Colapietro F, Lenzi M, Muratori P, et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAHG retrospective registry. *Hepatology* 2024;79(3):538-50.
14. Schregel I, Papp M, Sipeki N, Kovats PJ, Taubert R, Engel B, et al. Unmet needs in autoimmune hepatitis: Results of the prospective multicentre European Reference Network Registry (R-LIVER). *Liver Int* 2024;44(10):2687-99.
15. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):445-53.
16. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(7):830-9.
17. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, Mitchell J, Weltman M, George J, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(10):1314-22.
18. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2024;80(4):576-85.
19. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, Ascha MS, Chedid A, Sanguaneko A, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(1):76-80.
20. Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1950-1956.e1.

21. Ferre-Aracil C, Riveiro-Barciela M, Trapero-Marugán M, Rodríguez-Perálvarez M, Llovet LP, Téllez L, et al. Tacrolimus as an Effective and Durable Second-Line Treatment for Chronic Autoimmune Hepatitis: A Multicentric Study. *Dig Dis Sci* 2021;66(8):2826-32.

22. Roberts SK, Strasser SI, Nicoll AJ, Kemp W, Majeed A, Mitchell J, et al. Efficacy and safety profile of calcineurin inhibitor salvage therapy in autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2020;55(11):1309-17.

23. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep* 2019;1(6):437-45.

24. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Esteban P, Rota R, Álvarez-Navascúes C, Pérez-Medrano I, et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHai registry. *Liver Int* 2024;44(9):2303-14.

25. Vollmer O, Felten R, Mertz P, Lebrun-Vignes B, Salem JE, Arnaud L. Characterization of auto-immune hepatitis associated with the use of anti-TNF $\alpha$  agents: An analysis of 389 cases in VigiBase. *Autoimmun Rev* 2020;19(3):102460.

26. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, 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.

27. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58(3):529-34.

28. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, et al. B-Cell Activating Factor Belonging to the Tumor Necrosis Factor Family and Interferon- $\gamma$ -Inducible Protein-10 in Autoimmune Hepatitis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3194.

29. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2(4):100123.

30. De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, Roux O, Peron JM, Houssel-Debry P, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. *J Hepatol* 2021;74(6):1325-34.

31. Téllez L, Sánchez Rodríguez E, Rodríguez De Santiago E, Llovet L, Gómez-Outomuro A, Díaz-Fontenla F, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56(1):131-43.

32. Fischer SE, De Vries ES, Tushuizen ME, De Boer YS, Van Der Meer AJP, De Man RA, et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2023;43(4):855-64.

33. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(10):1194-204.

34. Sharma S, Agarwal S, Kaushal K, Anand A, Gunjan D, Yadav R, et al. Presence and type of decompensation affects outcomes in autoimmune hepatitis upon treatment with corticosteroids. *JGH Open* 2021;5(1):81-90.

35. Wang Z, Sheng L, Yang Y, Yang F, Xiao X, Hua J, et al. The Management of Autoimmune Hepatitis Patients with Decompensated Cirrhosis: Real-World Experience and a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(3):424-35.

36. Arvaniti P, Rodríguez-Tajes S, Padilla M, Olivas I, Mauro E, El Maimouni C, et al. Hepatic Encephalopathy and MELD-Na Predict Treatment Benefit in Autoimmune Hepatitis-related Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;S1542356525002496.

37. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, Snijders RJALM, Takahashi A, Gatselis NK, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2023;5(8):100778.