

¿Debe ser micofenolato de mofetilo el tratamiento de primera línea en la hepatitis autoinmune?



Should mycophenolate mofetil be first-line treatment in autoimmune hepatitis?

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica e inflamatoria que puede progresar a fibrosis, cirrosis y falla hepática si no se logra la remisión. Afecta a personas de todas las edades, razas y grupos étnicos, aunque entre el 70 y el 95% de los adultos afectados son del sexo femenino. Los objetivos de tratamiento en la HAI incluyen la resolución de los síntomas e inflamación hepática, prevención del desarrollo o progresión de la fibrosis y el mantenimiento de la remisión. Actualmente el tratamiento de primera línea recomendado por las guías internacionales consiste en la inducción a la remisión con esteroides, seguida del mantenimiento con inmunosupresores no esteroideos¹. Estudios diversos han evaluado la respuesta bioquímica con diferentes dosis de esteroides, por ejemplo, en un estudio multicéntrico, retrospectivo recientemente demostró que no hay diferencia en alcanzar una respuesta completa después de 6 meses de tratamiento con prednisolona al comparar 30 mg/día versus más de 30 mg/día. Sin embargo, otros estudios han demostrado que utilizar dosis más alta de prednisolona al inicio del tratamiento se relacionó con una normalización más rápida de la alanina aminotransferasa (ALT) y una mejor supervivencia a largo plazo².

Por otra parte, sabemos que por décadas la azatioprina (AZA) ha sido el tratamiento de mantenimiento estándar de la HAI, sin embargo, esta recomendación se basa en estudios realizados hace más de 20 años con diseños metodológicos limitados. Sabemos que con el esquema actual de tratamiento solo del 50 al 60% de los pacientes logran una respuesta bioquímica completa, esto condiciona a una limitada resolución histológica y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Además, entre el 15 y el 25% de los pacientes tratados con AZA desarrollan intolerancia o falta de respuesta, lo que obliga interrumpir el tratamiento y usar un esquema de segunda línea³.

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la isoforma II de la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa, considerado como un inmunosupresor selectivo con pocos efectos adversos. Existen estudios retrospectivos donde han evaluado la seguridad y la efectividad del MMF como tratamiento de segunda línea en la HAI. Estos resultados han mostrado alcanzar la respuesta bioquímica deseable, considerando actualmente al MMF como una opción en los pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento estándar⁴. Ante estos hallaz-

gos, recientemente se ha explorado el uso de MMF como tratamiento de primera línea. A propósito, Zachou et al.⁵, evaluaron de forma prospectiva el MMF como tratamiento de inducción y mantenimiento. En este estudio reportaron una respuesta clínica y bioquímica del 88% y una repuesta parcial del 12%, superior al tratamiento estándar. Solo 2 pacientes con cirrosis presentaron eventos adversos severos (septicemia). Snijders et al.⁶, en el estudio CAMARO describieron una diferencia significativa a favor del MMF para lograr la remisión bioquímica a 24 semanas comparado con AZA (56.4 vs. 29%, diferencia porcentual del 27.4%; IC 95%: 4-46.7; $p=0.022$), además la tasa de eventos adversos serios fue menor con MMF vs. AZA (0 vs. 12.9%; $p=0.034$). De igual forma, en el estudio de Dalekos et al.⁷, describieron una remisión bioquímica completa a 12 meses a favor de MMF vs. AZA (86 vs. 71.8%; $p<0.05$) y al final del seguimiento a 57 meses fue similar (96 vs. 87.2%; $p=0.03$). En comparación con el MMF, el uso de la AZA mostró más efectos secundarios serios (18.8 vs. 3.8%; $p=0.0003$).

A pesar de los diferentes resultados prometedores, estas publicaciones poseen algunas limitaciones, principalmente el no evaluar la respuesta bioquímica sostenida a largo plazo del MMF o al cese de la inmunosupresión. Otra desventaja, no existe un reporte del impacto en la remisión histológica. Finalmente, en la metodología algunos de los estudios fueron no aleatorizados y otros de etiqueta abierta. En la [tabla 1](#) describimos otros estudios relacionados.

A diferencia de la AZA, las razones de abandono del tratamiento con MMF son principalmente por costos del fármaco y en las mujeres en edad fértil, el deseo de embarazo. Existen reportes que muestran que la administración de MMF durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de pérdida del producto en el primer trimestre del 49% y malformaciones congénitas hasta en el 27%, principalmente malformaciones faciales (labio-paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo), defectos oculares y del oído (coloboma, microftalmia, malformación de oído externo), malformaciones cardíacas (defectos del septo auricular y ventricular), atresia esofágica y espina bífida⁸. Por esta razón, en las mujeres en edad reproductiva, la administración de MMF se debe efectuar bajo estrictas medidas anticonceptivas, siendo esta una limitante para su uso en este grupo de pacientes. Otra de las limitantes importantes del MMF es el elevado costo al compararlo contra la terapia estándar.

En conclusión, con la reciente evidencia publicada, el MMF ha mostrado tener mejores tasas de remisión bioquímica y menores efectos adversos con respecto a la AZA, por lo cual se debe considerar la necesidad de actualizar las guías de tratamiento de la HAI y posiblemente considerar el MMF como la opción de primera línea en el tratamiento de la HAI.

Tabla 1 Estudios de uso de MMF en HAI

Autor	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Definición	Resultados	Seguridad
Zachou et al. ⁵	2011	Prospectivo	HAI vírgenes a tratamiento N = 59 MMF + PDN Cirrosis = 14	Respuesta bioquímica completa a 3 meses	Normalización de IgG y transaminasas	Respuesta completa en el 88%	Eventos adversos serios en el 3.4%; IC 95%: 0.5-7.3%
Zachou et al. ⁹	2016	Prospectivo, observacional, abierto	HAI vírgenes a tratamiento. N = 109 MMF + PDN vs. 22 AZA + PDN Cirrosis = 26	Respuesta bioquímica	Normalización de IgG y transaminasas	MMF vs. AZA (72 vs. 45%; p = 0.03)	MMF bien tolerado (2 pacientes descontinuaron por septicemia)
Nicoll et al. ⁴	2019	Retrospectivo, cohorte, observacional	No respuesta a tratamiento PDN ± AZA (n = 42); intolerancia a tratamiento (n = 63) Cirrosis = 38	Respuesta bioquímica a los 2 años de tratamiento	ALT, AST e IgG < VNS	Remisión bioquímica en el 60%	NR
Dalekos et al. ¹⁰	2021	Prospectivo	HAI vírgenes a tratamiento N = 64 (32 MMF + PDN / 32 AZA + PDN) Cirrosis = 6	Respuesta bioquímica completa a 12 meses	Normalización de IgG y transaminasas	MMF vs. AZA (93.8 vs. 78%)	Intolerancia a AZA 28.1%
Dalekos et al. ⁷	2022	Prospectivo	HAI vírgenes a tratamiento N = 292 (19 solo PDN / 183 MMF + PDN / 64 AZA + PDN)	Respuesta bioquímica completa a 6 y 12 meses	Niveles normales de IgG y transaminasas	Remisión bioquímica completa a los 12 meses (86 vs. 71.8%; p < 0.05) en favor de MMF	Complicaciones serias AZA vs. MMF (18.8 vs. 3.8%; p = 0.0003)
Snijders et al. ⁶	2024	Aleatorizado, prospectivo, multicéntrico	HAI vírgenes a tratamiento N = 70 (39 MMF + PDN / 31 AZA + PDN)	Remisión bioquímica a 24 semanas	Normalización de IgG y transaminasas	56 vs. 29% en favor de MMF (diferencia del 27% p = 0.022)	Eventos adversos serios AZA vs. MMF (12.9 vs. 0%; p = 0.034)

AZA: azatioprina; HAI: hepatitis autoinmune; MMF: micofenolato de mofetilo; NR: no reportado; PDN: prednisolona; VNS: valor normal superior.

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de este proyecto.

Consideraciones éticas

El propósito de este trabajo es emitir una opinión basada en los resultados de estudios previos, por lo tanto, no se vulnera la privacidad de pacientes, así como tampoco se realizó ninguna intervención, por lo que no consideramos su inclusión a comité de ética institucional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado al trabajo.

Referencias

- 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;72:671–722, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31065>.
2. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, et al. Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1609–17.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.013>.
 3. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *J Hepatol*. 2024;81:227–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.021>.
 4. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, 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;49:1314–22, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15248>.
 5. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol*. 2011;55:636–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.032>.
 6. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, 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;80:576–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.11.032>.
 7. Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, et al. Long-term results of mycophenolate mofetil vs azathioprine use in individuals with autoimmune hepatitis. *JHEP Rep*. 2022;4:100601, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100601>.
 8. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, et al. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017;60:16–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.014>.
 9. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1035–47, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13584>.
 10. Dalekos GN, Arvaniti P, Gatselis NK, et al. First Results From a Propensity Matching Trial of Mycophenolate Mofetil vs. Azathioprine in Treatment-Naïve AIH Patients. *Front Immunol*. 2022;12:798602, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.798602>.

J.A. Torres-Díaz
e I. García-Juárez*

Departamento de Gastroenterología, Clínica de Hígado y Trasplante Hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Av. Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, 14080, Tlalpan, Ciudad de México, México. Ext.: 2710. Teléfono: +(52) 55 54 87 09 00

Correo electrónico: drinter77@gmail.com
(I. García-Juárez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2024.12.005>

0375-0906/ © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tumor desmoide: análisis clínico y revisión de literatura



Desmoid tumor: Clinical analysis and literature review

Presentamos un caso de un paciente femenino de 27 años de edad, con antecedentes patológicos por rama materna de cáncer de mama, que inicia su padecimiento con presencia de tumoración abdominal (fig. 1) la cual aumenta de volumen. Se programa para exploración quirúrgica encontrando tumoración abdominal de 15 × 20 cm, que invade planos profundos, aponeurosis y músculo. Debido a la invasión extensa de tejido, se decide tomar biopsia incisional y se realiza referencia para servicio de cirugía oncológica que reportan pared abdominal con involucro de todas sus capas hasta el peritoneo parietal. Se logra reseca el tumor con márgenes macroscópicos libres de tumor. En estudio de histopatología definitivo se confirma tumor desmoide (fig. 2).

La fibromatosis tipo desmoide es un tumor benigno agresivo de origen mesenquimal que tiene una incidencia de 2 a 4 casos por millón de habitantes y representan el 0.03% del total de neoplasias y el 3% de los tumores de tejidos blandos. Este tipo de tumores se relacionan con trauma y cirugía previa, radioterapia y niveles aumentados de estrógenos como

en el embarazo. Afectan los tejidos blandos y se dividen en superficial y profunda, que cuenta con una única entidad conocida como el tumor desmoide. El comportamiento biológico del tumor desmoide es variable y se encuentra en una etapa intermedia entre el tumor fibroblástico benigno y el sarcoma fibroso¹.

Actualmente, se sabe que podemos dicotomizar a la etiología en dos, la esporádica y la hereditaria. Cerca del 90% tienen su origen en la forma esporádica y son causados por una mutación somática activadora en el gen que codifica la B-catenina (CTNNB1) cuya función es actuar como intermediario en la red de filamentos de cadherina y actina, responsables de la adhesión celular y se presentan principalmente en extremidades, pared torácica, cabeza, cuello y mama². Mientras que cerca del 10% emergen de la forma hereditaria con asociación a poliposis familiar adenomatosa (PAF) y su variante, el síndrome de Gardner. Los tumores desmoides relacionados con la PAF se originan por la inactivación del gen APC, que se encuentra en el cromosoma 5, lo que resulta en una incapacidad para degradar la B-catenina y favorece la proliferación de fibroblastos. La presencia de PAF aumenta en un 8 a 14% el riesgo de padecer el tumor desmoide³. Los tumores desmoides suelen aparecer entre los 15 y 60 años, siendo más comunes alrededor de los 30 años. Las mujeres son más propensas a desarrollarlos, especialmente tras el embarazo, y su incidencia disminuye después