

Ácido ursodeoxicólico

JAVIER CRESPO

Médico Adjunto del Servicio Aparato Digestivo.
Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla", Santander.

Las enfermedades hepáticas crónicas colestáticas se caracterizan por un defecto en el transporte de los ácidos biliares desde el hígado hasta el intestino, que en la mayoría de los casos son secundarias a un daño primario del epitelio biliar. En la actualidad, el único fármaco que se puede recomendar de forma prácticamente universal en las enfermedades colestáticas crónicas es el ácido ursodeoxicólico. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es el epímero 7-beta del ácido quenodeoxicólico. Este ácido biliar natural, relativamente hidrofílico, constituye el 1-3% del total de ácidos biliares en el hombre. Sin embargo, cuando se emplea a dosis terapéuticas (entre 10 y 15 mg/kg/día), representa el ácido biliar predominante en la bilis, dando lugar a una disminución significativa de las concentraciones de ácidos cárboxicos, quenodeoxicólico y 3-beta-hidroxi-5 quenodeoxicólico.

A pesar de que su mecanismo de acción no se conoce con seguridad, su acción farmacológica se desarrolla a través de diferentes mecanismos:

- Por un lado, su administración se acompaña de un aumento del contenido intrahepático de ácidos biliares hidrofílicos con la consiguiente disminución de los ácidos hidrofóbicos, que son los que ejercen el efecto tóxico. Además, incrementa la velocidad intracelular de transporte de los ácidos biliares hacia el canalículo biliar tanto en la cirrosis biliar primaria como en la colangitis esclerosante primaria, facilita el aclaramiento hepático de ácidos biliares tóxicos, produce una coleresis rica en bicarbonato y disminuye la captación ileal de ácidos biliares tóxicos.
- Estabiliza la membrana del hepatocito expuesto a dosis tóxicas de algunos ácidos biliares como el quenodesoxicólico (efecto citoprotector).
- El efecto inmunomodulador depende, básicamente de la inhibición de la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II tanto en los hepatocitos como en las células del epitelio biliar, con lo que disminuye la citotoxicidad mediada por linfocitos T.
- Por último, se ha descrito que puede inhibir la apoptosis estimulada por diferentes mecanismos y que posee capacidad antioxidante.

Puntos clave

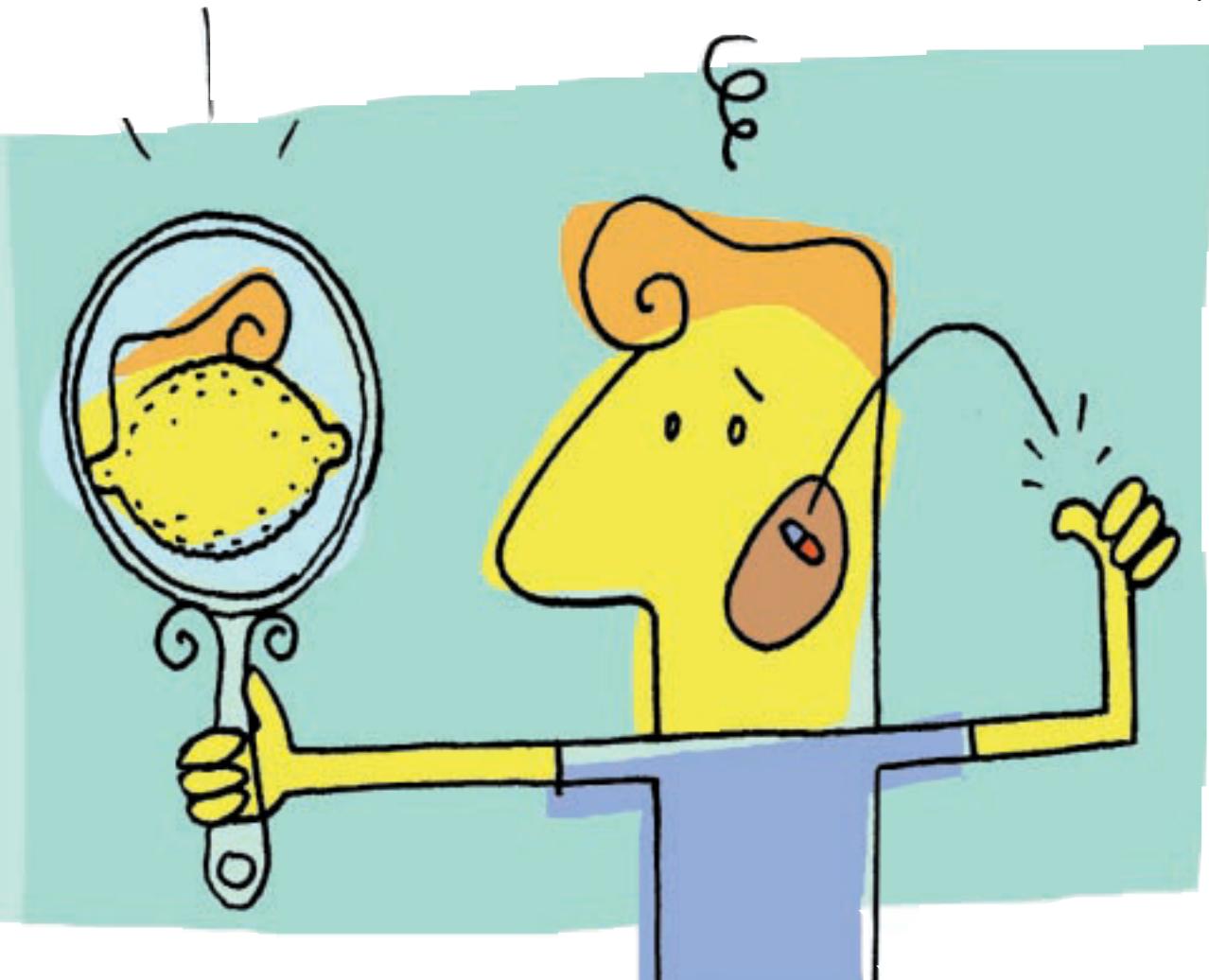
Es el único fármaco aprobado para el tratamiento de las enfermedades crónicas colestáticas del hígado, fundamentalmente la cirrosis biliar primaria.

Está demostrado que produce una mejoría analítica clara de los pacientes con colestasis crónica.

Su eficacia en términos de aumento de la supervivencia y de retraso en la indicación de trasplante hepático en los enfermos con cirrosis biliar primaria no está demostrada de forma definitiva.

Dosis recomendada: 13-15 mg/kg/día.

Los efectos secundarios son raros y, generalmente, muy leves.



AXEL OLIVERES

El ácido ursodeoxicólico se ha utilizado en prácticamente todo el espectro etiológico de las enfermedades crónicas colestáticas¹⁻⁴ (tabla 1); sin embargo, la máxima experiencia se ha obtenido en los pacientes con cirrosis biliar primaria^{1,3,4}. La dosis habitual de AUDC oscila entre 10 y 20 mg/kg/día dividida en 3 tomas (dosis más frecuente 13-15mg/kg/día) habitualmente después de desayuno, comida y cena.

Tabla 1. Listado de indicaciones potenciales del ácido ursodeoxicólico

Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Colestasis del embarazo
Hepatopatía asociada a la fibrosis quística
Enfermedad injerto contra huésped hepática
Rechazo crónico del injerto hepático
Otras hepatopatías no primariamente colestáticas:
Hepatitis crónica por VHC
Esteatohepatitis no alcohólica
Hepatopatía secundaria a la nutrición parenteral total
Otras

Una vez que se ha iniciado el tratamiento, la dosificación se mantiene inalterable a lo largo del mismo. No se conoce con exactitud cuánto tiempo debe prolongarse su administración, pero es recomendable que una vez iniciada ésta se mantenga durante toda la vida del enfermo o hasta la realización de un trasplante hepático.

La colestiramina y el clorhidrato de colestipol quelan este fármaco e impiden su absorción, por lo que deben ser suspendidos antes del inicio de la administración de AUDC.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria, el tratamiento con AUDC se asocia a una marcada mejoría de los marcadores serológicos de colestasis (bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa), incluyendo una franca disminución de los niveles séricos de colesterol^{1,3,4}. Desde el punto de vista clínico, no parece inducir una clara mejoría de la astenia y sí tiene un efecto discreto (pero constante) sobre el prurito. No se ha objetivado una disminución de la osteoporosis. Quizás, disminuye la velocidad de progresión de la hipertensión portal. Cuando se administra en períodos relativamente precoces de la enfermedad, es capaz de detener la progresión histológica de la misma. De hecho, es probable que si su administración se inicia en sujetos que ya presentan una bilirrubina superior a 2, su eficacia sea muy limitada.

En los pacientes con colangitis esclerosante primaria, es esperable una mejoría sintomática con alivio tanto del prurito como de la astenia en un plazo relativamente corto; asimismo, disminuyen los valores de fosfatasa alcalina, gammaglutamil transpeptidasa y bilirrubina². La mejoría histológica y colangiográfí-

ca es menos llamativa y sólo se consigue a largo plazo. Sin embargo, el AUDC no ha demostrado una disminución de la mortalidad o de la necesidad de un trasplante hepático, principales objetivos del tratamiento.

En el resto de enfermedades crónicas colestáticas, la experiencia es discreta y difícil de sistematizar; sin embargo, dado que prácticamente carece de efectos secundarios, su utilización puede estar justificada aún en ausencia de una evidencia científica sólida acerca de su eficacia.

Efectos secundarios

El tratamiento con AUDC aumenta los niveles de ácido litocólico, que se ha demostrado tóxico en animales de experimentación; el tratamiento combinado de AUDC con fibra dietética hace que la cantidad de ácido litocólico generado por el AUDC sea menor y, en consecuencia, disminuir potencialmente los efectos secundarios del AUDC. El 10% de los pacientes presentan algún efecto secundario, en general leve, autolimitados y bien tolerados. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, por su efecto sobre la mucosa colónica (diarrea colerética); otros efectos secundarios que pueden aparecer son náuseas, vómitos, ocasional elevación de la cifra de transaminasas y discreto aumento del colesterol con disminución similar de las cifras de triglicéridos. En general, los efectos secundarios no obligan a la suspensión del tratamiento y no se deben tomar medidas especiales¹.

Bibliografía

1. Parés A, Caballería L, Rodés J et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Results of a double blind randomized trial. *J Hepatol* 2000; 32: 561-566.
2. Crespo J, Pons Romero F. Colangitis esclerosante primaria. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 290-301.
3. Gouli J, Leandro G, Burroughs AK. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis; a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-1060.
4. Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-890.

Cinco publicaciones recientes sobre la eficacia del ácido ursodeoxicólico en las enfermedades crónicas colestáticas del hígado

Neuberger J. URSO-panacea or placebo? *Hepatology* 2000; 31: 1027-1028.

Revisión sistemática (incluyendo el uso de metaanálisis) acerca de la eficacia del AUDC en los pacientes con cirrosis biliar primaria. Examina 11 ensayos controlados y randomizados y 6 ensayos abiertos. Las principales conclusiones son: el tratamiento con AUDC no mejora la supervivencia, la muerte relacionada con enfermedades hepáticas o el desarrollo de complicaciones en el contexto de la enfermedad hepática establecida. Por este motivo, se plantea, como conclusión, el replanteamiento terapéutico global con este fármaco en la cirrosis biliar primaria.

Heathcote J. Management of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.

Guía de tratamiento de la cirrosis biliar primaria editada en *Hepatology* por una autoridad mundial.

Kumar D, Tandon RK. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases. *J. Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 3-14.

Revisión muy reciente que aborda, de una forma sistemática, el mecanismo de acción del AUDC y el perfil terapéutico de este fármaco en diferentes hepatopatías crónicas incluyendo la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, el rechazo ductopénico, la hepatopatía relacionada con la fibrosis quística, la hepatopatía de la nutrición parenteral y la enfermedad injerto contra huésped.

Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Supl 1): 129-140.

Excelente revisión acerca de la fisiopatología, clínica y tratamiento de las enfermedades colestáticas crónicas del hígado. Se perfila de forma adecuada el lugar terapéutico que debe ocupar el AUDC.

Gluud C, Christensen E. Cochrane Protocols. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Library number: CD000551. Editorial group: Cochrane Hepato-Biliary Group. Editorial group code: HM-LIVER.

Protocolo sistemático de revisión del grupo Cochrane. Una forma diferente de aproximarse a un problema terapéutico: la medicina basada en la evidencia. Además, existe un *link* (directo y gratuito) con esta publicación que permite la recopilación de toda la información *online*: (<http://www.obgyn.net/cochrane.asp>).