

Utilidad del ácido ursodeoxicólico en la colangitis esclerosante primaria

ALBERT PARÉS

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. CIBERehd. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.



Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

- La administración de dosis elevadas de ácido ursodeoxicólico se acompaña de un retraso en la progresión histológica de la colangitis esclerosante primaria y de un aumento en la expectativa de supervivencia.
- Este ácido biliar, administrado a estas dosis, no tiene efectos adversos importantes, ni tiene consecuencias nocivas en la enfermedad inflamatoria intestinal, generalmente una colitis ulcerosa, que tienen la mayoría de pacientes con colangitis esclerosante primaria.
- El ácido ursodeoxicólico, a dosis inferiores a 30 mg/kg/día, no tiene efectos claros en relación con la progresión de la colangitis esclerosante primaria, y únicamente se acompaña de una disminución de los índices bioquímicos de colestasis.
- A pesar de que los resultados son muy esperanzadores, el estudio se ha realizado en un reducido número de pacientes, y en consecuencia no se pueden extrapolar efectos incuestionables del ácido ursodeoxicólico en el curso, la progresión y la supervivencia de la colangitis esclerosante primaria.

Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman RW. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol.* 2008;48:792-800.

Resumen

Introducción y objetivos: Se ha demostrado que el ácido ursodeoxicólico (AUDC) mejora las pruebas bioquímicas de función hepática en la colangitis esclerosante primaria (CEP), pero los estudios controlados han mostrado resultados inconsistentes sobre la histología hepática y no han constatado mejoría de la supervivencia. Este estudio piloto, aleatorizado según la dosis, está orientado a determinar si el enriquecimiento del contenido total de ácidos biliares con AUDC mejoraría el curso de los pacientes con CEP.

Comentarios

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica, que aparece generalmente en adultos jóvenes y que progresa hasta originar finalmente una cirrosis. No existe un tratamiento específico para la enfermedad, y los pacientes están expuestos a fallecer o requerir un trasplante hepático.

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) se utiliza con cierta eficacia en la mayoría de enfermedades colestásicas; en casi todas ellas se asocia a una mejoría bioquímica de la colestasis, y además en la cirrosis biliar primaria el tratamiento con AUDC retrasa la progresión histológica de la enfermedad y, asimismo, los pacientes con buena respuesta bioquímica al año tienen una probabilidad de supervivencia similar a la de la población estándar de la misma edad y sexo.

El efecto del AUDC en la CEP es más controvertido. Hay varios estudios que demuestran un efecto beneficioso en las variables bioquímicas de colestasis, pero no queda tan clara la mejoría histológica o endoscópica de la enfermedad, y tampoco una mejoría de la supervivencia. Estas incertidumbres pueden estar, en parte, relacionadas con las dosis de AUDC, que son muy variables en los distintos ensayos publicados. De hecho, la dosis baja, inferior a 10 mg/kg/día, o la dosis estándar, de entre 10 y 15 mg/kg/día (la dosis eficaz en la CBP), tienen unos resultados inciertos en la CEP. Mejora la bioquímica de colestasis, pero no modifica el curso de la enfermedad, como se observó en el estudio más extenso publicado por Lindor¹ en el que se incluía a 51 pacientes con CEP y que recibieron AUDC (13-15 mg/kg/día o placebo) durante 2,2 años. Los datos que aportan los estudios que han utilizado dosis más altas de AUDC (22-25 mg/kg/día) han sido más esperanzadores, pero tampoco definitivos. De hecho, el estudio del grupo de Oxford mostró un efecto favorable no sólo de los parámetros de colestasis, sino también del grado de fibrosis y de las alteraciones colangiográficas². Otro estudio de la Clínica Mayo mostró, asimismo, estos efectos favorables en la supervivencia estimada, pero únicamente en los pacientes que recibieron dosis elevadas de AUDC³. A pesar de ello, no todos los ensayos con dosis elevadas de AUDC han podido corroborar estos efectos, ya que en un estudio en el que se incluyó a 219 pacientes tratados durante 5 años con AUDC (17-23 mg/kg/día)

Métodos: Se aleatorizó a 31 pacientes con CEP para recibir AUDC, 10 mg/kg (dosis baja), 20 mg/kg (dosis estándar) o 30 mg/kg (dosis alta) durante 2 años. Se evaluó a los pacientes cada 12 semanas y se realizó una biopsia al comienzo y al final del ensayo.

Resultados: Las pruebas de función hepática mejoraron en todos los grupos. La probabilidad de supervivencia a 1-4 años, evaluada según el índice de riesgo de la Clínica Mayo, tendió a mejorar en todos los pacientes y de forma significativa en el grupo de dosis alta ($p < 0,02$). Únicamente 3 (10%) de todos los pacientes tenían un índice de Ludwig que indicaba un deterioro histológico durante el período del ensayo.

Conclusiones: El tratamiento con dosis altas de AUDC es bien tolerado y se acompaña de una mejoría de la probabilidad de supervivencia. También se ha observado una tendencia hacia una estabilidad/mejoría del estadio histológico. Este tratamiento parece ser eficaz en la CEP, pero se requieren más evaluaciones.

o placebo no se pudieron comprobar cambios significativos en la supervivencia, si bien se observó una tendencia favorable en los pacientes que recibieron AUDC⁴.

Con estos antecedentes, se podría plantear que todavía estas dosis de 25 mg/kg/día serían insuficientes para mejorar la CEP. Esta cuestión se responde parcialmente en el estudio de Cullen et al⁵, en el que se analizan los efectos de 3 dosis de AUDC (10, 20 y 30 mg/kg/día) en un ensayo aleatorizado y doble ciego efectuado en 31 pacientes con CEP en 2 centros europeos. Los resultados obtenidos en este reducido número de casos son importantes, ya que de confirmarse en estudios controlados más extensos, en los cuales se valore la supervivencia real y no la esperada, indicarían que el AUDC a dosis altas es el tratamiento específico para la CEP. En efecto, el estudio demuestra que los pacientes que recibieron dosis altas (20 o 30 mg/kg/día), además de mejorar los parámetros bioquímicos de colestasis, presentaron unas mejores perspectivas histológicas en el sentido de mejoría o ausencia de cambios en 15/16 pacientes y sólo empeoró en un paciente. Estos resultados no fueron tan favorables cuando se administraron dosis más bajas. Otro resultado destacado es el notable efecto favorable de la dosis más alta en términos de supervivencia. Sin embargo, se debe hacer una salvedad: el hecho que la supervivencia evaluada fue la estimada según el modelo pronóstico de la Clínica Mayo para la CEP. Una observación muy interesante, referente a la seguridad, es el hecho de que la administración de dosis de AUDC tan elevadas no se asoció a efectos adversos notables. Así, la tasa de efectos adversos menores y la tolerancia del medicamento fueron similares en los pacientes que recibieron las 3 distintas dosis. Un efecto adverso, que los propios autores no se explican, es que un paciente suspendió de motu proprio la medicación, ya que observó una supuesta relación entre el AUDC y la pérdida de la libido, que recuperó tras suspender el tratamiento. Tampoco la administración de AUDC a dosis tan elevadas tuvo ningún efecto lesivo detectable en la enfermedad inflamatoria intestinal, generalmente una colitis ulcerosa, que tenían una elevada proporción de pacientes (84%).

En resumen, los resultados de este estudio abren una nueva vía terapéutica en esta enfermedad colestásica crónica, mediante la

utilización de un fármaco con mucha seguridad y ausencia de efectos adversos. Sin embargo, esta eficacia deberá demostrarse tanto en la mejoría histológica, como en el retraso en la aparición de signos de progresión de la enfermedad y en la supervivencia global, mediante la realización de estudios controlados más extensos que, sin duda, requerirán de la colaboración de varios centros, atendiendo a la relativa baja prevalencia de esta enfermedad. En este sentido, en el último congreso americano de hepatología, se han presentado los resultados de un estudio multicéntrico, controlado y doble ciego con dosis elevadas de AUDC (28-30 mg/kg), en el cual se observó una mejoría bioquímica, pero sin efecto en la supervivencia, así como una mayor tasa de efectos adversos y peor curso clínico⁶.

Bibliografía



1. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:691-5.
2. Mitchell SA, Bansl DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001;121:900-7.
3. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1558-62.
4. Olsson R, Boberg KM, De Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2005;129:1464-72.
5. Cullen SN, Rust C, Fleming K, Edwards C, Beuers U, Chapman RW. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol.* 2008;48:792-800.
6. Lindor KD, Enders FB, Schmoll JA, Hoskin TL, Jorgensen RA, Petz JL, et al. Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid (UCDA) for primary sclerosing cholangitis (PSC). *Hepatology.* 2008;48:378A.