Rev ACAD 2012; 28 (3): 87-88

MESA REDONDA DE RESIDENTES

Moderadores: Dr. Romero. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
Dra. Hidalgo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

LOS ÁCIDOS BILIARES DEBEN UTILIZARSE EN EL TRATAMIENTO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA. A FAVOR.

Dr. Calderón

Hospital Universitario de Salamanca

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad crónica, progresiva, de etiología desconocida que se caracteriza por inflamación y fibrosis de la vía biliar intrahepática y extrahepática que conlleva a la formación de estenosis ductales multifocales [1,2]. La CEP está asociada a numerosas complicaciones como colestásis, estenosis, colelitiasis, colangitis, colangiocarcinoma, cáncer de colon (cuando está asociado a enfermedad inflamatoria), hipertensión portal y cirrosis [1]. La gran mayoría de los pacientes también esta afecto de colitis ulcerosa, y la incidencia puede llegar a ser de 90% en algunas series, cuando se toman biopsias rutinarias de recto y sigmoides [3,16].

La sobrevida media desde el diagnóstico hasta la muerte o trasplante hepático es de 12-16 años y esta es mayor en pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico. La principal causa de muerte es el fallo hepático seguido del colangiocarcinoma [4]. Los modelos pronósticos no son útiles debido a que no hay consenso entre ellos y existen factores de confusión. Actualmente el más utilizado es el Mayo Risk Score, el cual provee mayor información de sobrevida en los pacientes en estadio temprano [2]. Los dos objetivos del tratamiento son: retrasar y/o revertir la enfermedad; y tratar sus complicaciones. El tratamiento es especialmente difícil debido al poco conocimiento de su patogénesis y los factores responsables de progresión de la enfermedad. Se han valorado distintos tratamientos, de los cuales el uso de ácidos biliares es el más estudiado. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es un ácido biliar hidrofílico que es efectivo en el tratamiento de cirrosis biliar primaria por lo que se ha probado en la CEP. Las propiedades atribuidas al AUDC son un efecto protector de los colangiocitos de los efectos tóxicos de los ácidos hidrofóbicos a través de la modulación en la composición de micelas de fosfolípidos, reducción de la citotoxicidad de los ácidos biliares, y disminución de los ácidos biliares en los colangiocitos; inhibidor de la apoptosis de los hepatocitos inducida por los ácidos biliares que comprende la inhibición de la permeabilidad transitoria de la membrana mitocondrial; estimulador de la secreción hepatobiliar mediado por proteín kinasas y calcio; y efecto antioxidante [5,6,7,17]. Los primeros estudios realizados a dosis de 10-15mg/kg/día se evidenciaba mejoría analítica y en algunos histológica aunque no estadísticamente significativa [8-10]. Posteriormente en un ensayo clínico que incluía 105 pacientes con dosis de 13-15mg/kg/día se evidenció mejoría bioquímica pero sin demostrar mejoría en los síntomas, histológica, hipertensión portal, ni en la necesidad de trasplante o en la sobrevida después de un seguimiento de 2-5 años [11].

Aunque en los últimos meta-análisis, ensayos clínicos y revisión Cochrane no recomiendan su uso, hay que tomar con cuidado éstas conclusiones por distintos motivos, antes de descartar la utilidad de los ácidos biliares en la CEP [12-15, 17]. Primer punto a tener en cuenta es que los estudios incluidos no son de la mejor calidad metodológica. En principio, el tiempo de seguimiento es corto, teniendo en cuenta que la sobrevida o hasta que se realice el trasplante hepático pueden ser décadas, los estudios tienen seguimientos variables con una media de 2-3 años y un máximo de 6 años por lo tanto es posible que no se consiga ver el efecto positivo de los ácidos biliares. Otro punto a tener en cuenta es que la mayoría de los pacientes tenían una histología de fibrosis avanzada lo cual podría subestimar el efecto de los ácidos biliares en los pacientes tratados [13,14]. Sería conveniente realizar un estudio multicéntrico en el cual se analicen subgrupos en distintos estadios y ver la respuesta al tratamiento con ácidos biliares[19]. El cegamiento en la mayoría de los ensayos clínicos no fue informado, por lo que no se puede afirmar que fue el más adecuado. Así mismo en ningún ensayo clínico se descartó como diagnóstico diferencial la colangitis asociada a IgG4, la cual puede ser indistinguible de la CEP, además su tratamiento es distinto (corticoesteroides y/o azatioprina) mas no ácidos biliares, lo cual podría sesgar los resulta-

dos de los ensayos clínicos [13]. A pesar de que en el estudio de Imam MH et al. se observa que las dosis altas de AUDC pueden tener peores resultados que dosis estándar se debe tener en cuenta que es un estudio retrospectivo, que no se tomaron segundas biopsias para confirmar progresión de la enfermedad y que no se midió los niveles de IgG4 [12,18]. Lo que si se confirma en todos los estudios es una mejoría estadísticamente significativa en la bioquímica hepática y mínimos efectos adversos a dosis habituales o estándar. El AUDC mejoró la bilirrubina (DMP -14.6 mol/litro, IC DEL 95%: -18.7 A -10.6), fosfatasa alcalina (DMP -506UI/litro; IC del 95%: -583 a -430), gama-glutamil transpetidasa (DMP -260 UI/litro, IC del 96%:-315 a -205), y aspartato aminotransferasa (DMP -46 UI/litro, IC del 95%: -77 a -16). Además, la mayoría ensayos clínicos no tomaron una segunda biopsia para demostrar el empeoramiento o mejoría histológica de las lesiones [14, 15].

Actualmente se están estudiando otros ácidos biliares como el 24-norursodeoxicólico, que es un inhibidor de la formación de bilis tóxica y ha demostrado efectos antifibróticos, antiinflamatorios y antiproliferativos en modelos animales con ratones knockout MDR2 (-/-) con colangitis y fibrosis biliar, revertiendo la colangitis esclerosante en 4 semanas de tratamiento [1].

En resumen, es aún muy temprano para negar el beneficio de los ácidos biliares como tratamiento de CEP, y para esto se debería realizar un estudio multicéntrico y con distintos estadios de la enfermedad para poder llegar a una conclusión más precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. *CULVER E L and CHAPMAN RW, 2011. Systematic Review: Management Options for Primary Sclerosing Cholangitis and its Variant Forms - IgG4-Associated Cholangitis and Overlap with Autoimmune Hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 20110418, Jun, vol 33, no. 12, pp. 1273-1291.*
2. *CHAPMAN R, et al, 2010. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology (Baltimore, Md.), Feb, vol 51, no. 2, pp. 660-678.*
3. *Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). Hepatology 1996; 24:169A.*
4. *OLSSON R, et al, 2005. High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: A 5-Year Multicenter, Randomized, Controlled Study. Gastroenterology, Nov, vol 129, no. 5, pp. 1464-1472.*
5. *PAUMGARTNER G. and BEUERS U, 2004. Mechanisms of Action and Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease. Clinics in Liver Disease, Feb, vol 8, no. 1, pp. 67-81, vi.*
6. *PAUMGARTNER G and BEUERS U, 2002. Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic use Revisited. Hepatology (Baltimore, Md.), Sep, vol 36, no. 3, pp. 525-531.*
7. *KUMAR D and TANDON R K, 2001. Use of Ursodeoxycholic Acid in Liver Diseases. Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol 16, no. 1, pp. 3-14.*
8. *BEUERS U, et al, 1992. Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A placebo? controlled Trial. Hepatology, vol 16, no. 3, pp. 707-714.*
9. *CHAZOUILLÈRES O, et al, 1990. Ursodeoxycholic Acid for Primary Sclerosing Cholangitis. Journal of Hepatology, vol 11, no. 1, pp. 120-123.*
10. *O'BRIEN CB, et al, 1991. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis: A 30?month Pilot Study. Hepatology, vol 14, no. 5, pp. 838-847.*
11. *LINDOR KD, 1997. Ursodiol for Primary Sclerosing Cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. The New England Journal of Medicine, Mar 6, vol. 336, no. 10, pp. 691-695.*
12. *IMAM MH, et al, 2011. High-Dose Ursodeoxycholic Acid Increases Risk of Adverse Outcomes in Patients with Early Stage Primary Sclerosing Cholangitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 20110929, Nov, vol 34, no. 10, pp. 1185-1192.*
13. *TRIANTOS CK, KOUKIAS NM, NIKOLOPOULOU VN and BURROUGHS AK, 2011. Meta-Analysis: Ursodeoxycholic Acid for Primary Sclerosing Cholangitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 20110822, Oct, vol 34, no. 8, pp. 901-910.*
14. *CHEN W and GLUUD C, 2003. Bile Acids for Primary Sclerosing Cholangitis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), vol (2), no. 2.*
15. *POROPAT G, GILJACA V, STIMAC D and GLUUD C, 2011. Bile Acids for Primary Sclerosing Cholangitis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), 20110119, Jan 19, vol (1), no. 1.*
16. *KARLSEN TH, SCHRUMPF E and BOBERG KM, 2010. Primary Sclerosing Cholangitis. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, Oct, vol 24, no. 5, pp. 655-666.*
17. *SHI J, et al, 2009. Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hepatology Research : The Official Journal of the Japan Society of Hepatology, 20090507, Sep, vol 39, no. 9, pp. 865-873.*
18. *TRIANTOS CK, KOUKIAS N, NIKOLOPOULOU V and BURROUGHS AK, 2012. Ursodeoxycholic Acid in Primary Sclerosing Cholangitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Mar, vol 35, no. 5, pp. 622-623.*
19. *WONG GL and WONG VW, 2011. Medical Therapy for Primary Sclerosing Cholangitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Nov, vol 34, no. 9, pp. 1135-6; discussion 1136-7.*