



EL ÁCIDO OBETICÓLICO EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Dr. Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio Aparato Digestivo
Complejo Asistencial Universitario de León

EDITORIAL

La colangitis biliar primara (CBP) es una colestasis crónica de etiopatogenia autoinmune. Tiene como diana al sistema epitelial biliar y provoca sin tratamiento fibrosis y enfermedad hepática terminal en un tiempo variable según cada caso. Es poco prevalente y se mantuvo sin ningún cambio durante muchos años, con una única posibilidad de tratamiento, el ácido ursodesoxicólico (UDCA). En 2015 sucedió el primer cambio relevante que afectó a su denominación que hasta entonces era de cirrosis biliar primaria. Con el cambio se desestigmatizaba a los pacientes y se desligaba el nombre del destino final al que solo llegan algunos de ellos¹. El segundo cambio importante ocurrió en 2016 con la publicación de los resultados positivos del estudio POISE². Así, tras muchos años sin alternativa al fracaso o intolerancia al UDCA, los pacientes con CBP que no respondían a él o no lo toleraban tenían en el ácido obeticólico (OCA) una posibilidad real de cambiar su inexorable destino hacia la cirrosis y sus consecuencias sobradamente conocidas. Por último, la Asociación Europea para Estudio del Hígado publicó en 2017 una excelente guía de práctica clínica que ponía orden y claridad en la enfermedad y su manejo además de recoger las novedades descritas que siguen vigente en la actualidad³.

La historia natural de la CBP se empezó a vislumbrar tras un gran estudio comunitario de 770 pacientes del noreste de Inglaterra⁴; el 15% de ellos desarrollaron signos de insuficiencia hepática durante un periodo de seguimiento de 5 años. La tasa de progresión histológica, evaluada en tres grandes grupos de pacientes en ausencia de un agente terapéutico eficaz, ha demostrado que la mediana de tiempo para desarrollar una fibrosis extensa fue de 2 años y la probabilidad de permanecer en la fase inicial de la enfermedad fue del 29% tras 4 años de seguimiento. La tasa de desarrollo de varices esofágicas, en un estudio prospectivo de 256 pacientes durante una mediana de seguimiento de 5,6 años, se estimó en un 31%⁵.

Los pacientes que reciben el tratamiento con UDCA presentan una tasa de progresión histológica hacia la cirrosis más tardía. En un primer estudio⁵, la tasa de progresión a cirrosis tras un periodo de seguimiento de 6 años fue del 13% en los pacientes que recibieron UDCA y del 49% en el grupo de pacientes control. En un ensayo francés⁶, el tratamiento con UDCA se asoció a una tasa de progresión de la enfermedad en fase inicial a fibrosis extensa o cirrosis 5 veces menor (7% al año con UDCA frente al 34% al año sin el). A los 4

años, la probabilidad de que los pacientes tratados con UDCA permanecieran en la fase inicial de la enfermedad era del 76% en comparación con el 29% en los pacientes tratados con placebo. El efecto del tratamiento sobre el desarrollo de várices esofágicas se abordó en un estudio prospectivo de 180 pacientes con un seguimiento de 4 años. El riesgo de desarrollar varices fue del 16% para los pacientes tratados con UDCA y del 58% para los que recibieron placebo⁵.

Se han utilizado estudios observacionales a largo plazo y modelos matemáticos de Markov para estudiar el efecto del UDCA en la supervivencia. En 262 pacientes que habían recibido 13-15 mg/kg del fármaco diariamente durante una media de 8 años, las tasas de supervivencia global sin trasplante hepático fueron del 84% y el 66% a los 10 y 20 años, respectivamente. En los pacientes en fase inicial se preveía que el 6% evolucionaría hacia el trasplante hepático o la muerte a los 10 años y el 22% a los 20 años. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes al ser tratados fue similar a la de la población control. En cambio, la probabilidad de muerte o de trasplante de hígado aumentó significativamente en los pacientes tratados en las fases tardías de la enfermedad (riesgo relativo: 2,2)⁵. El grado de la respuesta bioquímica al UDCA identifica a los pacientes con un buen pronóstico. Los pacientes que mostraron ALP <3 del límite superior de la normalidad, AST <2 del límite superior de la normalidad, y bilirrubina 61 mg/dl después de 1 año de UDCA, tuvieron una tasa de supervivencia libre de trasplante a 10 años del 90% en comparación con el 51% de los que no lo hicieron⁷.

Con las evidencias comentadas, los pacientes con CBP deben ser considerados para una terapia específica. El UDCA, en dosis de 13-15 mg/kg/día, se considera actualmente el pilar del tratamiento de la CBP y así lo recoge nuestra guía clínica vigente³. El UDCA se incorpora a la reserva de ácidos biliares, sustituyendo a otros ácidos biliares más tóxicos y reduciendo la inflamación, la colestasis y la lisis celular⁸. Los ensayos clínicos controlados con placebo han demostrado que este fármaco mejora parámetros como la bioquímica hepática y la bilirrubina sérica, el principal marcador pronóstico de la CBP. El UDCA retrasa la progresión de la fibrosis y el estadio histológico. Un análisis combinado de tres ensayos aleatorios controlados, que incluían a 548 pacientes con CBP, demostró una mayor supervivencia sin trasplante de hígado en pacientes con enfermedad moderada o grave tratados con UDCA en dosis de 13-15 mg/kg/día durante un máximo de 4 años⁵. Los estudios observacionales a largo plazo han demostrado que este tratamiento proporciona una tasa de supervivencia mejor que la predicha por el modelo de Mayo⁵. La tasa de supervivencia de los pacientes tratados en las primeras fases de la enfermedad es similar a la de la población control⁵. Tanto en Europa como en Norteamérica, el número de trasplantes de hígado por la CBP ha disminuido en paralelo al aumento del uso del tratamiento con UDCA⁵.

Las guías clínicas vigentes recomiendan el tratamiento de por vida para todos los pacientes con CBP^{3,8}. Aunque el UDCA ha cambiado la historia natural de la CBP, alrededor del 40% de los pacientes con CBP no logran una mejora adecuada de la bioquímica hepática mientras reciben el tratamiento con el fármaco⁹. Una vez que los pacientes reciben una dosis adecuada de UDCA, la respuesta al tratamiento debe evaluarse tras un año del inicio del mismo. Esta respuesta se define mediante biomarcadores como la ALP y la bilirrubina total, basados en cualquiera de los criterios binarios o dinámicos disponibles: Rochester I, Barcelona, París I, Rotterdam, Toronto, París II, Rochester II, aunque quizá los scores GLOBE y UK-PBC pueden predecir mejor, además de la respuesta a UDCA, las complicaciones relacionadas con la cirrosis⁸.

El ácido obeticólico (OCA), aprobado por la FDA y la EMA para la CBP en los pacientes con fracaso o intolerancia al UDCA, es un nuevo análogo de los ácidos biliares. Ha mostrado efectos positivos en los marcadores bioquímicos de la función hepática en el ensayo de fase 3 doble ciego de eficacia del OCA para la CBP (POISE), de un año de duración². El OCA es un agonista modificado del receptor X farnesoide (FXR) de los ácidos biliares que, cuando se activa, modula varios pasos de la homeostasis de los ácidos biliares, lo que culmina

en una disminución de la síntesis de ácidos biliares y un aumento de su aclaramiento. El agonista del FXR también desempeña un papel importante en la regulación a la baja de la señalización inflamatoria, lo que reduce la inflamación y la colestasis en el hígado^{8,9}. Este fármaco representa un avance significativo en el tratamiento de los pacientes con CBP que no han respondido adecuadamente al UDCA. El perfil de seguridad del OCA es bueno aunque su efecto adverso más importante, el prurito, resulta incómodo en una enfermedad que tiene al prurito como uno de sus síntomas habituales en su progresión. El ensayo POISE sólo proporciona 12 meses de estudio pero disponemos de datos de 4 años de tratamiento con OCA en un estudio abierto de prolongación del estudio POISE¹⁰. Podemos ver como tras cuatro años de tratamiento, los resultados analíticos se mantienen e incluso, en algunos aspectos se profundiza la mejoría. Es necesario subrayar que ya hay varios estudios publicados en vida real y todos reproducen de manera escrupulosa los resultados del estudio POISE; en uno de ellos, el realizado por el IBER-PBC leading Cooperative Group participaron un número importante de hospitales de nuestro país^{11,12,13}. Dos apuntes más acerca de los beneficios de OCA en la CBP. El primero es que disponemos de datos acerca de su beneficio en pacientes con CBP que presentan una respuesta incompleta a OCA si se mantiene el tratamiento en el tiempo (Hirschfield G, et al. DILC 2020; Poster 146). El Segundo es que disponemos del análisis de biopsias en un pequeño grupo de pacientes (17) al inicio del tratamiento y 3 años después de inicio del mismo. En ellas se aprecia un beneficio histológico tanto en fibrosis hepática como en la destrucción biliar.

En España se estima que puede haber unos 10.000 pacientes con CBP. Si nos guiamos de los estudios publicados con sus tasas de falta de respuesta, podemos pensar que en nuestro país el seguimiento de la guía es incompleto. Hay seguramente muchos pacientes sin respuesta a UDCA aún no tratados en segunda línea. El estudio publicado por Maestro et al¹⁴, en este número de la revista, tiene mucho interés porque es importante que el tratamiento con OCA se abra a todos los gastroenterólogos que puedan atender a pacientes con CBP y que todos adquieran experiencia con esta posibilidad de tratamiento. No hay que olvidar que la CBP con tratamiento ineficaz o sin tratamiento es una enfermedad crónica y progresiva que provoca fallo hepático y que ahora tiene una posibilidad de tratamiento con OCA cuando hay intolerancia o fracaso a UDCA.

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 1285–12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.013>.
2. Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
4. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044–1051.
5. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52 j 745–758.
6. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196–1199.
7. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–877.

8. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J et al. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2020 vol. 8 | 49–60.
9. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C. Cholestatic liver diseases: new targets,new therapies. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818787400. doi: 10.1177/1756284818787400.
10. Trauner M , Nevens F, Shiffman ML et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;4(6):445-453. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9. Epub 2019 Mar 26.
11. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F et al. Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary colangitis. *JHEP Reports* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100248>.
12. Roberts SB, Ismail M, Kanagalingam G et al. Real-World Effectiveness of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *HEPATOLOGY COMMUNICATIONS*, VOL. 4, NO. 9, 2020.
13. Gomez E, Garcia Buey L, Molina E, et al. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Feb;53(4):519-530. doi: 10.1111/apt.16181.Epub 2020 Dec 12.
14. Maestro I, Chaudarcasb P, Álvarez M, et al. Experiencia inicial en nuestro centro de tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con colangitis biliar primaria refractarios o intolerantes a ácido ursodesoxicólico. (*Rev ACAD* 2021; 36 (1): 10-13).