

El uso de ácido ursodeoxicólico en altas dosis en el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria aumenta los efectos adversos con respecto a placebo

Cristian Hernández R.¹, Matías Callejas C.², Camila Arriagada E.², Juan Ignacio Errázuriz B.² y Roberto Candia B.¹

High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis

Pregunta

¿El ácido ursodeoxicólico en dosis altas reduce la mortalidad y/o la progresión de la enfermedad en pacientes con colangitis esclerosante primaria?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmoll J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.

Contexto

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica de etiología desconocida, caracterizada por inflamación y destrucción de ductos biliares intra y/o extrahepáticos, que progresa casi invariablemente a cirrosis, falla hepática o desarrollo de colangiocarcinoma en un período aproximado de 10 a 15 años. La CEP es una de las enfermedades hepáticas colestásicas más comunes en adultos, con una prevalencia cercana a 3/100.000 habitantes y con incidencia en aumento según un reciente meta-análisis¹. Es además, una indicación importante de trasplante hepático en EE.UU.².

Actualmente no se conoce ninguna terapia médica efectiva para la CEP. El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un ácido biliar hidrofílico que ha demostrado beneficio categórico en términos de progresión y mortalidad en cirrosis biliar primaria y otras enfermedades colestásicas crónicas, pero con evidencia no concluyente en la CEP. Un estudio clínico randomizado en 105 pacientes con una mediana de seguimiento de 2,2 años, mostró que con el uso de UDCA en dosis

de 13 a 15 mg/kg/día hubo una mejoría en la bioquímica hepática, sin beneficio en *outcomes* con mayor relevancia clínica: progresión histológica, progresión a cirrosis, necesidad de trasplante o muerte³. Un meta-análisis de 8 estudios clínicos randomizados con 592 pacientes, que comparó UDCA en diferentes dosis con placebo o no intervención, no logró demostrar beneficio estadísticamente significativo en *outcomes* clínicos, sólo mejoría en la bioquímica hepática⁴. Se ha especulado que por las características de la enfermedad existiría una menor absorción de UDCA, por lo que se han diseñado estudios que evalúan dosis mayores en busca de demostrar efecto clínico. Es así como un estudio randomizado en 219 pacientes evaluó dosis de 17 a 23 mg/kg/día de UDCA. Esta dosis fue bien tolerada y nuevamente sólo mostró mejoría en el perfil hepático, sin diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, tiempo al trasplante ni desarrollo de colangiocarcinoma⁵. Posteriormente, un estudio piloto sugirió que dosis de 25 a 28 mg/kg/día podrían aumentar la sobrevida, esto evaluado indirectamente a través de disminución del *score* de riesgo de la Clínica Mayo⁶.

El estudio que analizaremos a continuación busca dilucidar el efecto de dosis altas de UDCA (28 a 30 mg/kg/día) en pacientes con CEP.

Metodología

Características generales

Pacientes: 150 pacientes con CEP, definido según los siguientes criterios: 1) enfermedad colestásica crónica de al menos 6 meses de duración; 2) fosfatasa alcalina sérica elevada 1,5 veces sobre su valor normal; 3) demostración por colangiopancreatografía endoscópica retrograda, quirúrgica, percutánea o por resonancia nuclear magnética de obstrucción o estenosis de los ductos biliares intra y/o extrahepáticos

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 17 de julio de 2011
Aceptado: 03 de agosto de 2011

Correspondencia a:

Cristian Hernández R.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel: +56-2-3543820
Fax: +56-2-6397780
Email: caherna4@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

compatible con el diagnóstico de CEP, dentro de un año previo al inicio del estudio; 4) biopsia hepática durante el año previo al inicio del estudio, disponible para revisar y compatible con el diagnóstico de CEP (colangitis fibrosa, ductopenia con inflamación periportal y fibrosis biliar). Se excluyeron los pacientes: 1) que presentaran alguna enfermedad concomitante que limitara su expectativa de vida a menos de 2 años (cáncer avanzado o enfermedad cardiopulmonar grave); 2) tratados dentro de 3 meses antes de iniciar el estudio con UDCA, pentoxifilina, corticoides, ciclosporina, colchicina, azatioprina, metotrexato, D-penicilamina, budesonida, nicotina, pirfenidona o tacrolimus; 3) con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento específico, excepto 5-ASA; 4) con necesidad de trasplante hepático dentro de los próximos 2 años; 5) con encefalopatía o ascitis no controlada, hemorragia variceal recurrente o INR >1,5 que no se corrige con vitamina K; 6) con embarazo o lactancia; 7) menores de 18 o mayor de 75 años de edad; 8) con antecedentes de cirugía biliar previo al diagnóstico de CEP, excepto colecistectomía; y 9) con más de 2 episodios al año de colangitis ascendente con necesidad de hospitalización.

Intervención: 28 a 30 mg/kg/día de UDCA administrado en dosis divididas con las comidas.

Grupo de comparación: Placebo idéntico a intervención y administrado de la misma forma que en el grupo experimental.

Resultados (*outcomes*) evaluados: El *outcome* primario fue compuesto y consideró el desarrollo de cualquiera de los siguientes eventos: muerte, trasplante hepático, cumplimiento de criterios de alistamiento para trasplante, desarrollo de várices o colangiocarcinoma o progresión a cirrosis. Los *outcomes* secundarios fueron: muerte, trasplante o cumplimiento de los criterios mínimos de trasplante hepático, cada uno por separado.

Evaluación de la validez interna

- Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado.
- Randomización: Impresiona adecuada, ya que la secuencia de randomización fue generada por un *software* computacional en un centro coordinador, donde también se realizó la asignación de los pacientes seleccionados a cada grupo. La randomización fue estratificada para balancear la histología inicial, la presencia de várices y el *score* de riesgo de la Clínica Mayo.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí.

- Ciego: Los pacientes, tratantes y el coordinador del estudio fueron ciegos. Los adjudicadores de *outcome* corresponden a los tratantes, los que son ciegos a la intervención. No es claro si los investigadores que analizaron los datos son ciegos.
- Escenario: 7 centros en Estados Unidos.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.
- Seguimiento: Pacientes que completaron el seguimiento: 85,3%. El estudio duró 6 años. No se especifica el seguimiento promedio de los participantes, pero se pretendía un seguimiento de al menos 5 años.
- Interrupción precoz: Sí. El estudio completó el reclutamiento de pacientes de acuerdo al tamaño muestral calculado. Se programó un análisis interino una vez alcanzado el 75% de los *outcomes* esperados. Este análisis demostró la inutilidad de la droga, por lo que el comité de monitorización del estudio decidió la interrupción del seguimiento y la finalización del estudio.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados. Los investigadores presentaron los datos como *Hazard Ratio*, ajustando por variables estratificadas (*Score* de riesgo Clínica Mayo, várices y estadio histológico previo al inicio del estudio), dando un riesgo de 2,27 veces más para el grupo tratado con UDCA de alcanzar el *outcome* primario. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (IC 95% 1,24-4,16; $p = 0,008$).

Comentarios

Riesgo de sesgo: Estudio con bajo riesgo de sesgo debido a una adecuada randomización, similitud de ambos grupos en condiciones basales y análisis por intención de tratar. Respecto del seguimiento, si bien se perdió aproximadamente un 15% de los pacientes, el evento primario considerado en el estudio es frecuente, por lo que no afectaría el resultado final.

Resultados: Los resultados de este estudio son importantes ya que muestran un hecho totalmente opuesto a lo reportado por la evidencia hasta la fecha. El uso de UDCA en dosis altas no sólo no tendría un efecto positivo comparado con el placebo en *outcomes* duros, si no que reduciría la sobrevida y el tiempo libre de trasplante, esto aun mejorando la bioquímica hepática.

Aplicabilidad externa: Sería razonable la aplicación de estos resultados a la realidad nacional. La

Tabla 1. Comparación del desarrollo del *outcome* primario entre UDCA versus placebo

<i>Outcome</i>	Tasa de eventos en grupo UDCA	Tasa de eventos en grupo control	RR (IC 95%)	NNH
<i>Outcome</i> primario	39%	26%	1,54 (0,95 - 2,48)	7,25
Muerte, trasplante o criterios de trasplante	29%	20%	1,43 (0,81 - 2,53)	11,52

Outcome primario: muerte, trasplante hepático, cumplir criterios para trasplante, cirrosis, colangiocarcinoma, várices gástricas o esofágicas. UDCA: ácido ursodeoxicólico. RR: riesgo relativo. NNH: número necesario para dañar. IC: intervalo de confianza.

población estudiada parece representativa del espectro de pacientes con CEP. Los resultados son importantes ya que consideran *outcomes* relevantes (mortalidad y tiempo libre de trasplante) y los pacientes tendrían mayor riesgo de presentarlos con el uso de UDCA. Por otro lado, los costos son considerables desde el punto de vista económico para una terapia que es además deletérea. En base a todo esto, la guía de diagnóstico y manejo de CEP publicada el 2010 por la *American Association for the Study of Liver Disease*

(AASLD) desaconseja el uso de UDCA en pacientes con CEP⁷.

Conclusiones

El uso de UDCA en altas dosis en pacientes con CEP no tendría beneficio clínico y por el contrario, aumentaría el riesgo de eventos adversos, por lo que se desaconseja su uso en el tratamiento de esta enfermedad.

Referencias

- 1.- Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 1590-9.
- 2.- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-9.
- 3.- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- 4.- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19: CD003626.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.