

Respuesta terapéutica al ácido ursodesoxicólico en pacientes cubanos con colangitis biliar primaria

Therapeutic response to ursodeoxycholic acid in cuban patients with primary biliary cholangitis

Freddy José Jiménez Peña¹ <https://orcid.org/0000-0003-0906-1312>

Deyanira La Rosa Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>

Marlén Ivón Castellanos Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-7386-2064>

Mirtha Infante Velázquez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1150-5197>

Zaily Dorta Guridi¹ <https://orcid.org/0000-0002-0958-9363>

Yusimik Román Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6582-8245>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba

* Autor para la correspondencia: deyani@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática, crónica y progresiva. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico ha ampliado la esperanza de vida de estos pacientes.

Objetivo: Describir la respuesta terapéutica al ácido ursodesoxicólico en pacientes con colangitis biliar primaria.

Métodos: Estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo en pacientes atendidos en el Instituto de Gastroenterología entre septiembre de 2003 y enero de 2020. Se evaluaron variables clínicas, de laboratorio, histológicas y terapéuticas. El análisis de los resultados se realizó con el paquete SPSS.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes. Hubo un predominio del sexo femenino (95,6 %) y una mediana de edad de 54 años. Los niveles bajos de aspartato amino transferasa

($p=0,009$ HR=0,98) y fosfatasa alcalina ($p=0,005$, HR=0,99), así como la presencia del síndrome de superposición ($p=0,046$ HR=3,08) se relacionaron con una buena respuesta al ácido ursodesoxicólico. La mayoría de los que no respondieron al tratamiento tenían cirrosis hepática (68 %). No se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes de acuerdo con su respuesta al tratamiento ($p =0,585$).

Conclusiones: La respuesta terapéutica fue efectiva en menos de la mitad de los tratados con ácido ursodesoxicólico. La cirrosis hepática, el síndrome de superposición y los niveles elevados de aspartato amino transferasa y fosfatasa alcalina se asociaron a la mala respuesta terapéutica.

Palabras clave: colangitis biliar primaria; cirrosis; supervivencia; ácido ursodesoxicólico.

ABSTRACT

Introduction: Primary biliary cholangitis is a chronic and progressive liver disease. Treatment with ursodeoxycholic acid has extended the life expectancy of these patients.

Objective: To describe the therapeutic response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis.

Methods: Descriptive, longitudinal and ambispective study in patients treated at the Institute of Gastroenterology between September 2003 and January 2020. Clinical, laboratory, histological and therapeutic variables were evaluated. The analysis of the results was performed with the SPSS package.

Results: Forty-five patients were included, with a predominance of female gender (95.6%) and a average age of 54 years. Low levels of aspartate amino transferase ($p=0.009$ HR=0.98) and alkaline phosphatase ($p=0.005$, HR=0.99), as well as the presence of overlap syndrome ($p=0.046$ HR=3.08) were associated with a better response to ursodeoxycholic acid. Less than half of the patients responded to conventional treatment with UDCA (47.7 %), most of the non-responders suffer from liver cirrhosis (68 %). No differences were observed in patient survival according to their response to treatment ($p =0.585$).

Conclusions: Therapeutic response was effective in less than half of those treated with ursodeoxycholic acid. Liver cirrhosis, overlap syndrome, and elevated aspartate amino

transferase and alkaline phosphatase levels were associated with poor therapeutic response.

Keywords: primary biliary cholangitis; cirrhosis; survival; ursodeoxycholic acid.

Recibido: 08/03/2022

Aceptado: 27/06/2022

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica que destruye los conductos biliares de pequeño y mediano calibre, interlobares y septales.⁽¹⁾ Es una afección genética y autoinmune, compleja, de patogenia no totalmente conocida.⁽²⁾ Su prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas con una incidencia global anual de 0,7 a 49 casos por millón de habitantes y varía de acuerdo con el país estudiado; por ejemplo, Israel presenta 19 casos por millón de habitantes y los Estados Unidos, 402 casos. Este último y el norte de Europa tienen las mayores tasas a nivel mundial. Los reportes más recientes en la región de Asia y el Pacífico estiman su prevalencia en 118,75 casos por millón.⁽³⁾

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) ha mejorado ostensiblemente la esperanza de vida de los pacientes.⁽⁴⁾ Actualmente, dos de cada tres diagnosticados con colangitis y tratados con AUDC tienen una supervivencia similar a la de la población sana.⁽⁵⁾ Este medicamento disminuye el daño histológico estructural y los niveles séricos de bilirrubina (BIL), fosfatasa alcalina (FAL), colesterol e inmunoglobulina M (IgM).^(6,7,8)

Cuando el tratamiento a largo plazo se inicia en fases tempranas de la enfermedad, se retrasa la progresión histológica.⁽⁹⁾ Los estados histológicos avanzados, la deficiente respuesta terapéutica, el sexo masculino, los síntomas al diagnóstico, la bilirrubina sérica >2,0 mg/dL sostenida y la fosfatasa alcalina en valores dos veces por encima del límite superior normal después de 6 meses de tratamiento son factores que se relacionan con la mala respuesta al tratamiento farmacológico.^(10,11) Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente estudio fue describir la respuesta terapéutica del ácido ursodesoxicólico en pacientes cubanos con colangitis biliar primaria.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo para describir la respuesta clínica de los pacientes con colangitis biliar primaria al año de tratamiento farmacológico. El universo de estudio se constituyó por los casos atendidos en el periodo entre septiembre de 2003 y enero de 2020 en la consulta de Enfermedad hepática autoinmune del Instituto de Gastroenterología. Los criterios diagnósticos utilizados se basaron en las recomendaciones de las Guías prácticas para diagnóstico y tratamiento de pacientes con CBP de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado 2017.⁽⁵⁾

Además se utilizaron los criterios de *Chazouilleres* o de *Paris* para determinar la superposición de colangitis biliar primaria-hepatitis autoinmune (HAI-CBP).⁽¹²⁾ Se excluyeron 12 casos con registros clínicos insuficientes y la muestra finalmente quedó conformada por 45 sujetos. El seguimiento mínimo fue de 12 meses. Los datos primarios de las historias clínicas se llevaron a un cuestionario o ficha de recolección de datos para evaluar características demográficas, presentación clínica, hallazgos bioquímicos e histológicos y los tratamientos. Los estratos analizados se basaron en la respuesta al tratamiento (fig. 1).

Para el procesamiento de las diferentes variables se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Las diferencias entre los grupos respondedores y no respondedores al tratamiento se compararon con la prueba de *Log-rank*. El intervalo de confianza y los valores de P fueron de dos colas, con un nivel de significación $\alpha=0,05$. Se utilizó el análisis univariado, regresión de *Cox*, para determinar los factores asociados a la respuesta al tratamiento. Los resultados fueron resumidos en tablas y gráficos.

Se solicitó a cada participante su consentimiento informado, verbalmente y por escrito. Todos los datos de los pacientes fueron anónimos. Se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki y la investigación fue aprobada por el Comité de Ética de las Investigaciones del Instituto de Gastroenterología. El manuscrito final se adhirió a las recomendaciones STROBE para el reporte de estudios observacionales.

Resultados

En el estudio predominó el sexo femenino (95,6 %), y la mediana de edad fue de 54 años. De los 45 pacientes de la muestra, se trataron 44 (97,7 %) con ácido ursodesoxicólico y uno no recibió tratamiento por diagnosticarse con cirrosis hepática complicada. El medicamento se administró de la siguiente manera: dosis altas >15 mg/kg/día en 4 pacientes, dosis bajas <13 mg/kg/día en 15 pacientes y la dosis recomendada 13-15 mg/kg/día en 25 pacientes. Según los criterios de *Paris* I o II, 21 pacientes fueron clasificados como respondedores al tratamiento para un 47,7 % y 23 como no respondedores para un 52,2 %. En cuanto a la edad, presentación de la enfermedad y el estadio histológico, no hubo diferencias entre los respondedores y no respondedores. Sin embargo, los niveles bajos de aspartato amino transferasa y fosfatasa alcalina se relacionaron con una respuesta idónea al ácido ursodesoxicólico ($p < 0,05$). En el grupo de pacientes respondedores 10 casos presentaron cirrosis (32 %) mientras que en los no respondedores la cifra ascendió a 21 (67,7 %), ($p < 0,001$). Los pacientes con síndrome de superposición CBP-HAI tuvieron una peor respuesta terapéutica.

Tabla 1. Análisis por regresión de *Cox* de los factores asociados a la respuesta terapéutica al ácido ursodesoxicólico

Factores	Sig.	Exp (b)	IC 95,0 %	
			inf	sup
Edad	0,298	1,02	0,98	1,06
Modo de presentación				
Cirrosis hepática	0,535	1,47	0,43	5,01
Estadio histológico n(%)				
Estadio avanzado	0,734	0,82	0,27	2,46
Estudios de laboratorio				
ALAT	0,178	0,99	0,99	1,00
ASAT	0,009	0,98	0,98	0,99
FAL	0,005	0,99	0,99	0,99
GGT	0,596	1,00	0,99	1,00
Albúmina	0,903	0,99	0,92	1,06
Colesterol	0,140	0,84	0,67	1,05
Bilirrubina total	0,824	0,99	0,98	1,00
Tiempo de protrombina	0,776	0,96	0,74	1,24
Complicaciones				
Cirrosis	<0,001	0,44	0,28	0,69
Fallecidos	0,409	0,54	0,12	2,32

Superposición(CBP-HAI)	0,046	3,08	1,02	9,35
------------------------	-------	------	------	------

Legenda: ASAT-aspartato amino transferasa; ALAT-alanina amino transferasa; FAL-fosfatasa alcalina; GGT-gammaglutamil transferasa

Fuente: Instituto de Gastroenterología 2003-2020

No se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes de acuerdo con su respuesta al tratamiento. *Log Rank (Mantel-Cox)* $p = 0,585$ (fig. 1).

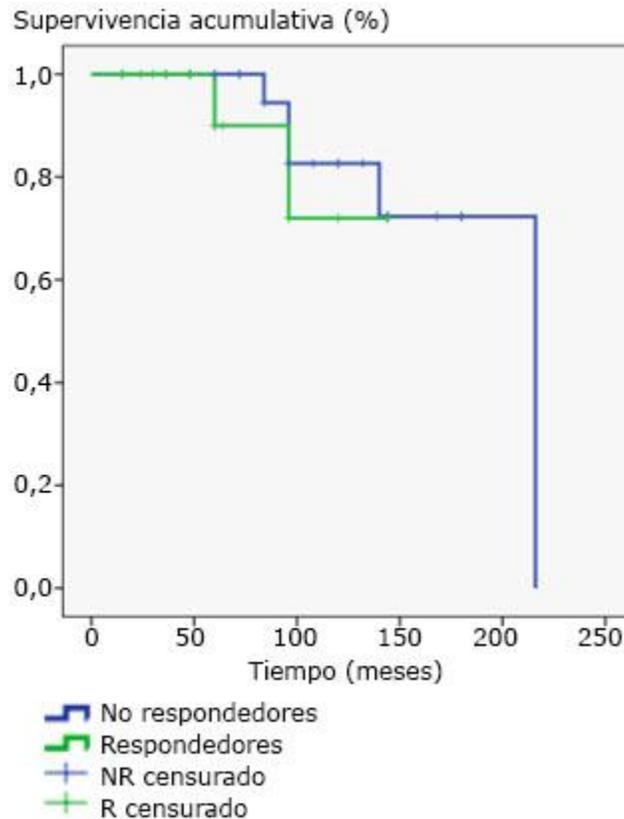


Fig. 1- Supervivencia acumulativa de los pacientes de acuerdo con su respuesta al tratamiento.

Discusión

Más de la mitad de los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico no respondieron al tratamiento. Sin embargo, en la literatura consultada más del 60 % de los pacientes asimilan muy bien el AUDC.^(8,9) Esta respuesta deficiente se relaciona con múltiples factores:⁽¹³⁾ la adherencia terapéutica, el uso de dosis personalizadas por debajo de las recomendadas, el retraso del tratamiento y la forma de presentación sintomática de la enfermedad.

En estudios realizados en Reino Unido, los pacientes con dosis bajas tuvieron menor respuesta terapéutica.⁽¹⁴⁾ Otro artículo refiere que los pacientes de origen hispano responden exigüamente al tratamiento⁽¹⁵⁾ y así lo confirman *Yerragorda* y colaboradores.⁽¹⁶⁾ Publicaciones recientes muestran que los mayores de 70 años reaccionan bien terapéuticamente;^(13,17,18) igualmente en esta investigación los pacientes con más de 50 años respondieron al tratamiento de forma positiva. Teniendo en cuenta los criterios utilizados para clasificar a los participantes en respondedores o no respondedores, los datos de este estudio son equiparables a estudios comparativos realizados en otras latitudes.^(7,19)

En el síndrome de superposición destaca el daño colestásico y la adición necroinflamatoria del hepatocito, un fenotipo agresivo de la colangitis biliar primaria.^(5,20) Esto explicaría el rechazo de los pacientes con síndrome de superposición CBP-HAI al tratamiento, tal y como se constata en los hallazgos de esta investigación.

Los niveles elevados de fosfatasa alcalina y aspartatoaminotransferasa son indicadores de que el organismo no responde al ácido ursodesoxicólico; así lo demuestran varios estudios que también hacen referencia a las altas concentraciones de bilirrubina.^(13,19,21) La fosfatasa alcalina refleja la severidad del daño biliar y determina la efectividad del AUDC.⁽¹³⁾ Una respuesta terapéutica adecuada se relaciona con menor progresión a cirrosis y sus complicaciones, más tiempo de supervivencia libre de trasplante y disminución de la mortalidad.⁽²²⁾ El menor porcentaje de cirrosis en pacientes que reaccionan positivamente al tratamiento coincide con hallazgos previos de la comunidad científica.⁽¹³⁾ El AUDC, al ser un ácido biliar hidrófilo, disminuye la toxicidad con la acción citoprotectora de los efectos de acumulación de los ácidos biliares.⁽⁴⁾

Aunque no disminuyó la mortalidad entre los pacientes respondedores, múltiples son los estudios que reportan una mayor supervivencia libre de trasplante en pacientes con una respuesta adecuada al AUDC.^(4,9,13,14,18) El estudio estuvo limitado porque el número de individuos aptos para la investigación no fue suficiente, esto se corresponde con la generalización de los resultados a la población cubana con colangitis biliar primaria. Sin embargo, constituye la mayor serie de casos estudiados desde un centro de atención terciaria que incluye a pacientes de todo el país.

La respuesta al tratamiento con AUDC fue efectiva en menos de la mitad de los tratados, los principales factores asociados a la mala respuesta terapéutica fueron la presencia de

cirrosis, el síndrome de superposición CBP-HAI y los niveles elevados de fosfatasa alcalina y aspartatoaminotransferasas. No se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes de acuerdo con su respuesta al tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Czul F, Levy C. Novel therapies on primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(1):113-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.006>
2. Rodríguez DA, Coronado JJ, Solano GA, Otero W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Rev de Gastro Perú.* 2018 [acceso 17/12/21]; 38(1): 64-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000100010&nrm=iso
3. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and natural history of primary biliary cholangitis in the Chinese: a territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(8):e116. DOI: <https://doi.org/10.1038/ctg.2017.43>
4. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: old and novel therapy. *Eur J Intern Med.* 2018;47:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.020>
5. 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;67(1):145-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
6. Yoo JJ, Cho EJ, Lee B, Kim SG, Kim YS, Lee YB, *et al.* Prognostic value of biochemical response models for primary biliary cholangitis and the additional role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Gut Liver.* 2018;12(6):714-21. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl18271>
7. Wilde AB, Lieb C, Leicht E, Greverath LM, Steinhagen LM, Wald de Chamorro N, *et al.* Real-World Clinical Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis-A Retrospective Multicenter Study from Germany. *J Clin Med.* 2021;10(5):1061. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051061>

8. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):1-21. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>
9. Shu Y, Song Y, Bai T, Pan X, Shang H, Yang L, *et al.* Predictive model of ursodeoxycholic acid treatment response in primary biliary cholangitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(2):187-93. DOI: <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00127>
10. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A practical review of primary biliary cholangitis for the Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol.* 2019 [acceso 17/12/21];15(3):145-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31061656>
11. Murillo CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, *et al.* Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Alimen Pharmacol Therapeutics.* 2019;50(10):1127-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15533>
12. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* 2011;55(6):1361-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.031>
13. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Grgurevic I, Filipec Kanizaj T, Koller T, *et al.* Prognostic factors in primary biliary cholangitis: a retrospective study of joint slovak and croatian cohort of 249 patients. *J Pers Med.* 2021;11(6):491 DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11060495>
14. Chapman RW. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *Br J Hosp Med.* 2018;79(8):460-4. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.8.460>
15. Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, *et al.* Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1398-405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.010>
16. Yerragorla P ND, Shady A, Bergasa NV. Characterization of patients with primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis from a community hospital in East Harlem. *Arch Clin Gastroenterol.* 2020 [acceso 17/12/21];6(1). Disponible en: <https://www.peertechzpublications.com/articles/ACG-6-168.php>

17. Gonzalez MS, Delgado LY, Osorio AL, Melendez C. Autoimmune associations in a mexican cohort with primary biliary cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019; 84(2):130-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.03.008>
18. Kaps L, Grambihler A, Yemane B, Nagel M, Labenz C, Ploch P, *et al.* Symptom burden and treatment response in patients with primary biliary cholangitis (PBC). *Dig Dis Sci.* 2020;65(10):3006-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06009-3>
19. Örnolfsson K, Olafsson S, Bergmann O, Lund S, Björnsson E. Biochemical response to ursodeoxycholic acid among PBC patients: a nationwide population- based study. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(5):609-16. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1606931>
20. D'Amato D, De Vincentis A, Malinverno F, Viganò M, Alvaro D, Pompili M, *et al.* Real-world experience with obeticholic acid in patients with primary biliary cholangitis. *JHEP Rep.* 2021;3(2):100248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100248>
21. Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, *et al.* Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):626-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30163-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30163-8)
22. Wetten A, Jones DEJ, Dyson JK. Specific considerations for the management of primary biliary cholangitis: are the drug treatment options good enough? *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(15):1949-53. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1940135>

Contribuciones de los autores

Conceptualización, curación de datos, análisis formal, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición: Dr. Freddy José Jiménez Peña.

Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, redacción-revisión y edición: Dra.C. Marlén Ivón Castellanos Fernández.

Metodología, redacción-revisión y edición: Dra. MsC. Deyanira La Rosa Hernández.

Metodología y redacción-revisión y edición: Dra.C. Mirtha Infante Velázquez.

Curación de datos y redacción-revisión y edición: Dra.C. Zaily Dorta Guridi.

Curación de datos y redacción-revisión y edición: Dra. Yusimik Román Martínez.