

Tratamiento de la cirrosis biliar primaria

JAVIER CRESPO

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Kaplan MM, Cheng S, Price LL, Bonis PAL. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus metotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-years results. Hepatology. 2004;39:915-23.

Resumen

Objetivos. Determinar si la adición de colchicina o metotrexato al tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) puede aumentar la supervivencia libre de trasplante hepático de los pacientes con una cirrosis biliar primaria (CBP).

Justificación. La CBP progresa con frecuencia a pesar del tratamiento con AUDC, único tratamiento aprobado en la actualidad. Datos previos sugieren que tanto el metotrexato como la colchicina pueden mejorar las pruebas de función hepática y la histología.

Pacientes y métodos. Se incluyó a 85 pacientes con CBP con valores elevados de fosfatasa alcalina al menos 2 veces por encima de la normalidad y que en el momento de la evaluación inicial no eran candidatos a trasplante hepático.

Los enfermos se dividieron en 2 grupos para recibir, en un ensayo doble ciego, colchicina o metotrexato. Tras los 2 primeros años de tratamiento, a los 2 grupos de tratamiento se añadió AUDC. El seguimiento fue de 10 años o hasta el fracaso del tratamiento.

Resultados. La supervivencia libre de trasplante hepático fue similar en los 2 grupos (0,57 para el grupo de colchicina y 0,46 para el de metotrexato; $p = \text{NS}$) y similar a la supervivencia estimada según el modelo de la Clínica Mayo. Se observó una mejoría significativa de los parámetros bioquímicos e histológicos de los pacientes que completaron 10 años de tratamiento en los que no fue necesario realizar un trasplante hepático.

Conclusiones. El tratamiento con colchicina o metotrexato no mejora la supervivencia de los pacientes con CBP. No obstante, el análisis de los pacientes en los que no fue preciso realizar un trasplante hepático parece indicar un mejor pronóstico si siguen uno de estos tratamientos.

Comentario

La CBP es una enfermedad crónica del hígado, de probable patogenia autoinmune, caracterizada por la destrucción granulomatosa de los ductos biliares de pequeño y mediano tamaño. Esta enfermedad se acompaña de una fibrosis progresiva que, finalmente, conduce al desarrollo de cirrosis hepática y fallo hepatocelular.

En la mayoría de los sujetos tiene un curso lentamente progresivo, si bien en cerca del 25% de los pacientes asintomáticos no se objetivan cambios significativos durante los primeros 5 años de seguimiento. Un amplio análisis acerca de la historia natural de esta entidad¹ objetivó una mediana de supervivencia de 9,3 años desde el momento del diagnóstico, cifra similar a la publicada recientemente en otro estudio poblacional a larga escala². En general, la evolución temporal de la CBP se puede dividir en 3 fases: *a*) una fase inicial (estadios I y II) en la que se observa una intensa inflamación y destrucción de los ductos biliares interlobares; *b*) una segunda fase marcada por la irreversibilidad de la pérdida de los conductos biliares (ductopenia), fibrosis progresiva y, finalmente, cirrosis, y *c*) una tercera fase caracterizada por el incremento progresivo de los valores de bilirrubina y el desarrollo de complicaciones graves de la cirrosis que determinan el fallecimiento del paciente en un período corto.

La patogenia de la CBP es desconocida y, en consecuencia, no existe un tratamiento específico. En la actualidad, el único fár-

Puntos clave

● Ningún ensayo clínico controlado ha demostrado que la adición de metotrexato o colchicina al ácido ursodeoxicólico mejore la supervivencia libre de trasplante de los pacientes con CBP.

● La cirrosis biliar primaria no debe tratarse con colchicina o metotrexato de manera habitual.

● Para definir la eficacia de un tratamiento antiinflamatorio de la CBP se debe seleccionar únicamente a los pacientes susceptibles de mejorar con este tratamiento, es decir, los pacientes en fases iniciales de la enfermedad.

● En la actualidad, el único tratamiento recomendado para los pacientes con CBP es el ácido ursodeoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/día.

maco que se puede recomendar es el ácido ursodeoxicólico (UDCA)³. A pesar de la utilidad de este fármaco, la búsqueda de alternativas a este tratamiento está justificada por la elevada morbimortalidad de la CBP y la progresión clínica e histológica de la enfermedad a pesar de un tratamiento adecuado. La colchicina y el metotrexato son 2 de estas alternativas. El metotrexato, utilizado inicialmente en el año 1986, no ha demostrado una eficacia significativa en esta entidad. Respecto a la colchicina, se han realizado varios ensayos clínicos controlados en los que se comparó con placebo, aunque no se demostró de forma inequívoca que mejorara la supervivencia libre de trasplante hepático. No obstante, algunos estudios demostraron una disminución de la colestasis bioquímica, cuyo significado clínico es discutible.

El breve repaso efectuado de la historia natural de la enfermedad y de sus posibilidades terapéuticas nos permite intuir algunos de los problemas metodológicos que afectan a este ensayo⁴ (y que sus propios autores reconocen). En primer lugar, agrupan a enfermos con características clínicas y pronóstico diferentes. De hecho, se analizan al mismo tiempo pacientes en estadio inicial (I-II) y sujetos con una cirrosis hepática que ya han desarrollado hipertensión portal marcada. Por la misma razón, existe una notable dispersión de los valores de bilirrubina entre los pacientes que iniciaron el ensayo. Por otro lado, la inclusión de pacientes con un estadio avanzado (y, por lo tanto, en un estadio probablemente irreversible) de la enfermedad hace más que difícil que ningún fármaco pueda demostrar su utilidad. En este sentido, la negatividad de los resultados del ensayo es probable que dependa de la inclusión de enfermos en la fase avanzada de la enfermedad. Por último, el tamaño de la muestra analizada resulta insuficiente para detectar diferencias significativas. De hecho, tal y como los propios autores apuntan, es posible que la negatividad de los datos se deba a un error de tipo 2.

El inadecuado cálculo muestral, un análisis estadístico insuficiente y, sobre todo, la extremada dispersión en las características clínicas de los pacientes incluidos en este ensayo clínico, impiden que de sus resultados se deriven cambios significativos en el tratamiento de los pacientes con CBP. Sin embargo, una revisión cuidadosa nos puede indicar alguno de los caminos que nos pueden orientar en el futuro:

1. El análisis de la literatura médica revela que ni el metotrexato ni la colchicina, solos o en combinación con AUDC, deben usarse de forma habitual para el tratamiento de los pacientes con CBP, independientemente de su estadio.
2. En cualquier caso, la utilización de un fármaco distinto al UDCA debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos alea-

torizados cuyo diseño y tamaño muestral permitan demostrar una eventual eficacia.

3. Dado que los cambios necroinflamatorios susceptibles de revertir se producen en las primeras fases de la enfermedad, que el componente inflamatorio es la diana terapéutica tanto de la colchicina como del metotrexato y que el análisis detallado del subgrupo de pacientes tratados de forma temprana sugiere una respuesta bioquímica e histológica, probablemente esté indicada la realización de un ensayo controlado y aleatorizado para definir de forma definitiva el potencial papel de estos fármacos.

Este ensayo debiera reunir una serie de características:

- a) Criterios muy restrictivos de inclusión. Pacientes en estadios muy precoces de la enfermedad (estadio I-II), en los que es esperable una historia natural similar; es decir, sólo enfermos sintomáticos (preferiblemente) o sólo enfermos asintomáticos y que presenten valores rigurosamente normales de bilirrubina y albúmina, los 2 parámetros de mayor peso en el cálculo de la supervivencia estimada libre de trasplante hepático.

- b) Largo plazo de tratamiento. En este sentido, es probable que la evaluación del efecto sobre la historia natural de períodos de tratamiento inferiores a 4-5 años sea dificultosa si no imposible.

- c) Adecuado cálculo del tamaño muestral, para evitar los errores de tipo 2, tan frecuentes en los ensayos controlados publicados hasta la actualidad.

- d) Diseño multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego. Hasta que no se efectúe un ensayo clínico de características similares al propuesto y que demuestre la superioridad del tratamiento combinado, los pacientes con CBP deben seguir recibiendo tratamiento con AUDC a la dosis ya conocida de 13-15 mg/kg/día⁵.

Bibliografía



1. 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. *Gastroenterology*. 2002;123:1044-51.
2. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004;53:865-70.
3. Parés A. Tratamiento de la cirrosis biliar primaria. *GH continuada*. 2003;2:99.
4. Kaplan MM, Cheng S, Price LL, Bonis PAL. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: Ten-years results. *Hepatology*. 2004;39:915-23.
5. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases. Practice guidelines. *Hepatology*. 2000;31:1005-13.