

30 i 31 de gener i
1 de febrer de 2014

La Llotja, Palau de Congressos de Lleida

XXIII
CONGRÉS DE
LA SOCIETAT
CATALANA DE
DIGESTOLOGIA

XIX
Curs de Formació
en Digestologia

Paper actual dels àcids biliars en el tractament de les malalties colestàsiques cròniques hepàtiques

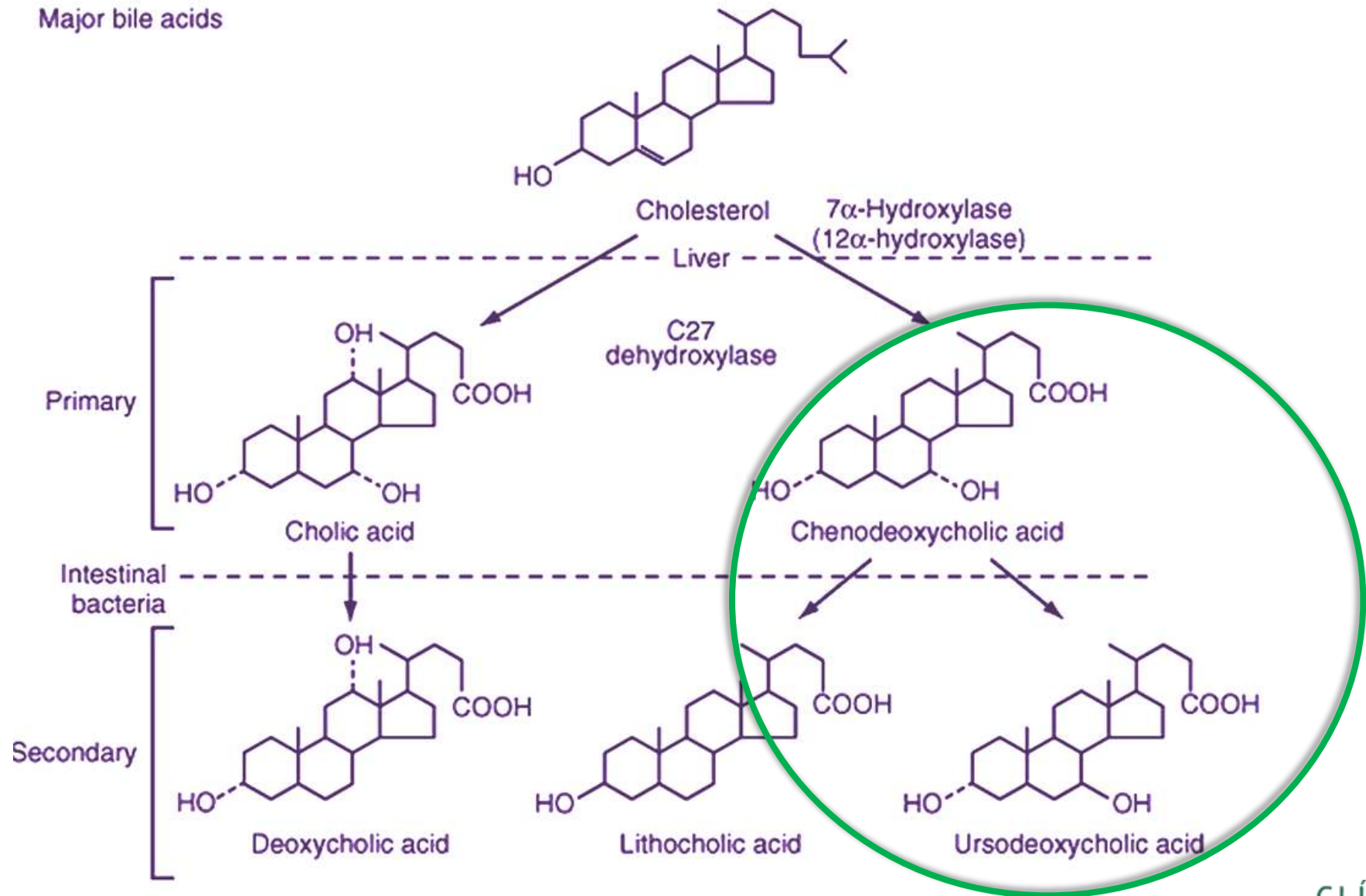
Albert Parés

Unitat d'Hepatologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd

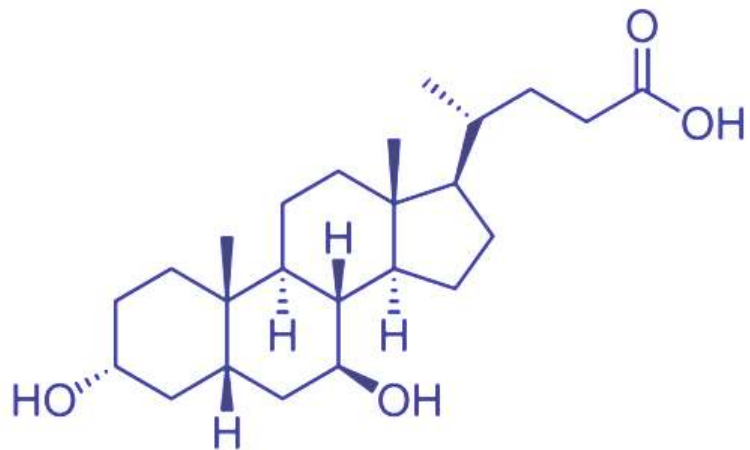
Universitat de Barcelona, Barcelona.

Àcids biliars

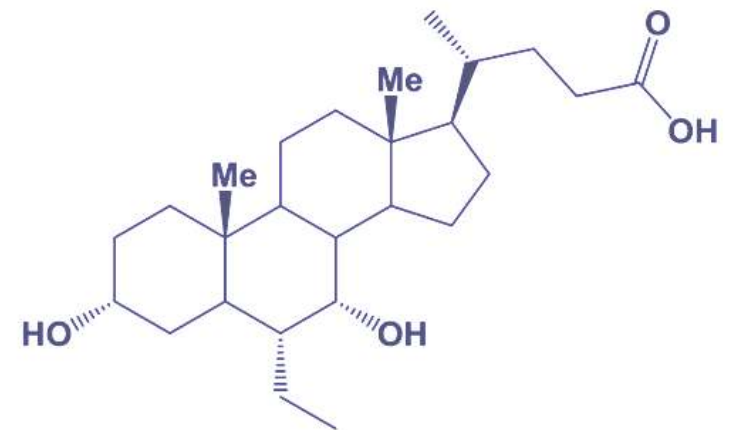
Major bile acids



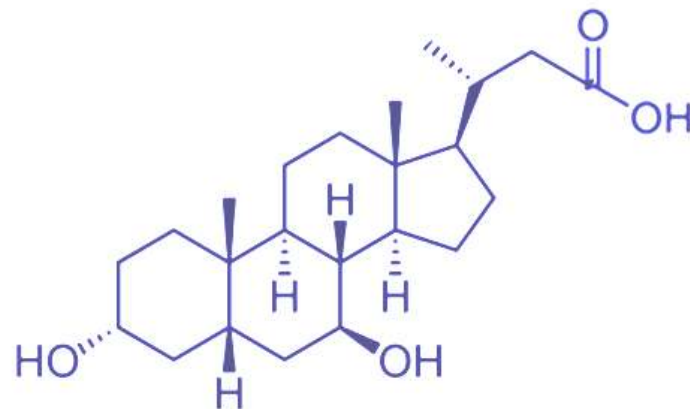
Teràpia amb àcids biliars



ursodeoxicòlic



obetichòlic



norursodeoxicòlic

Mecanismes d'acció de l'àcid ursodeoxicòlic

Hepatòcit

Estimula la secreció

Regulació transcripcional de les proteïnes transportadores

Regulació post-transcripcional transportadors de membrana

Activació i inactivació proteïnes de transport

Efectes immunomoduladors

Anti-apoptosi

Colangiòcit

Protecció efecte acids biliar hidrofòbics

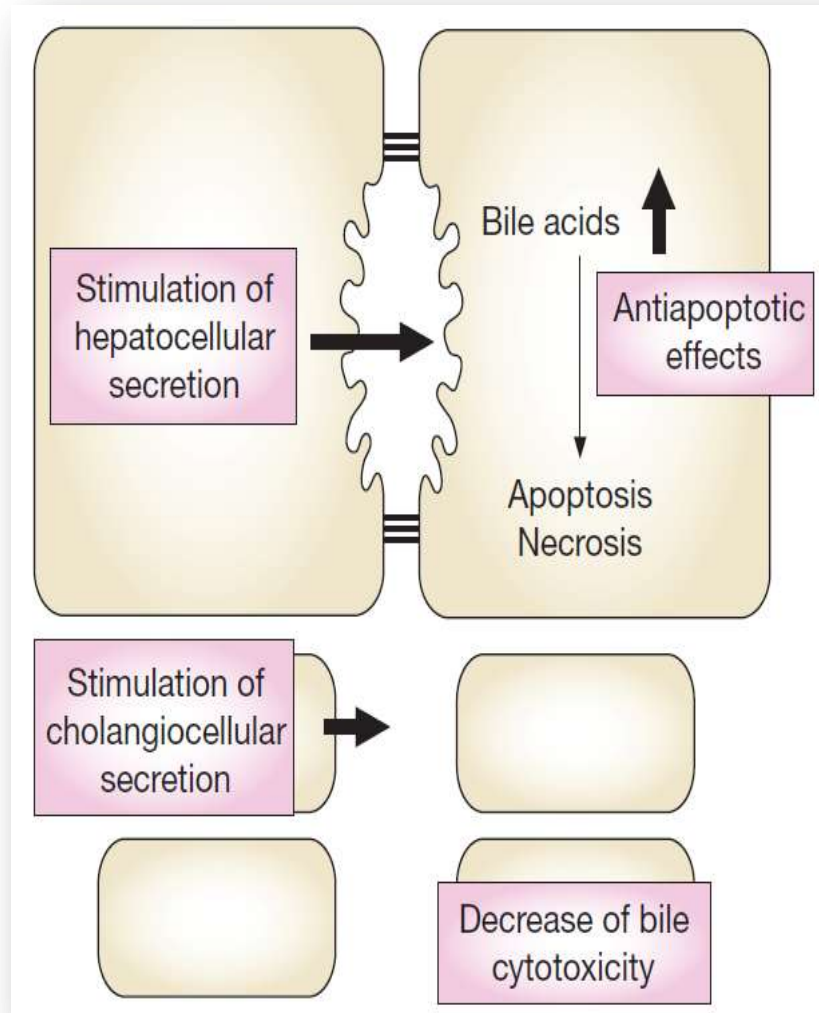
Estimulació secreció bicarbonat

Ileòcit

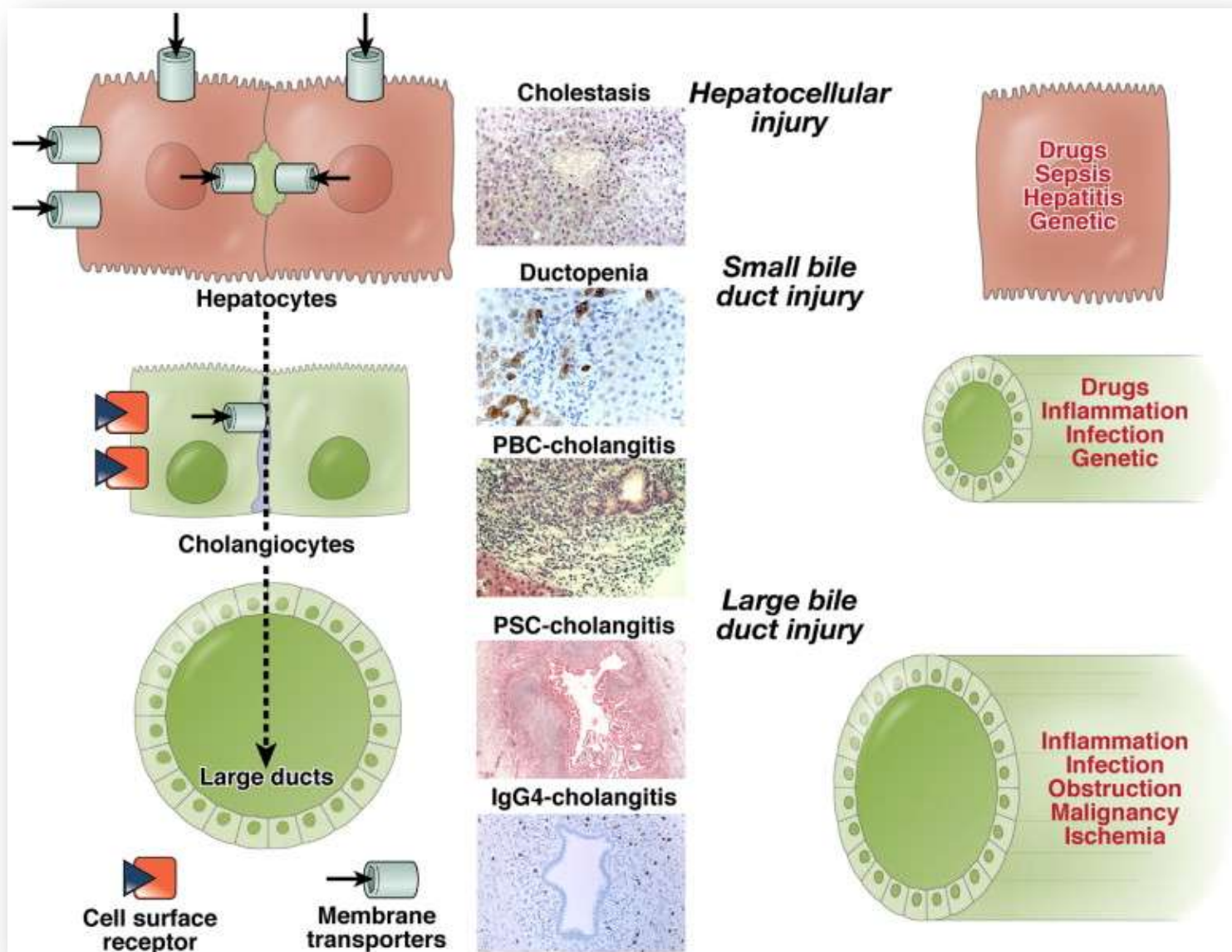
Inhibició competitiva dels transportadors d'àcids biliars

Monòcit

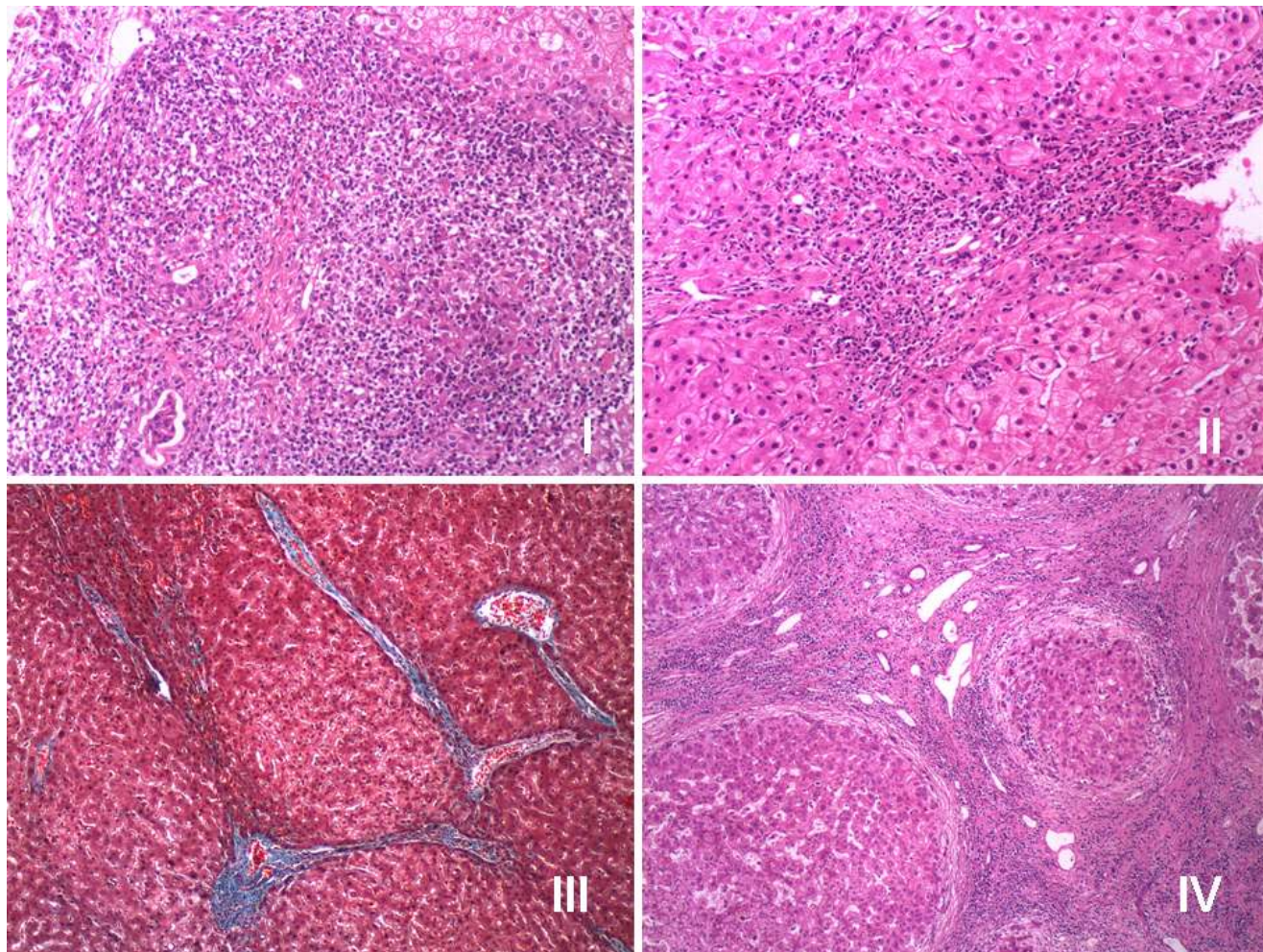
Osteoblast



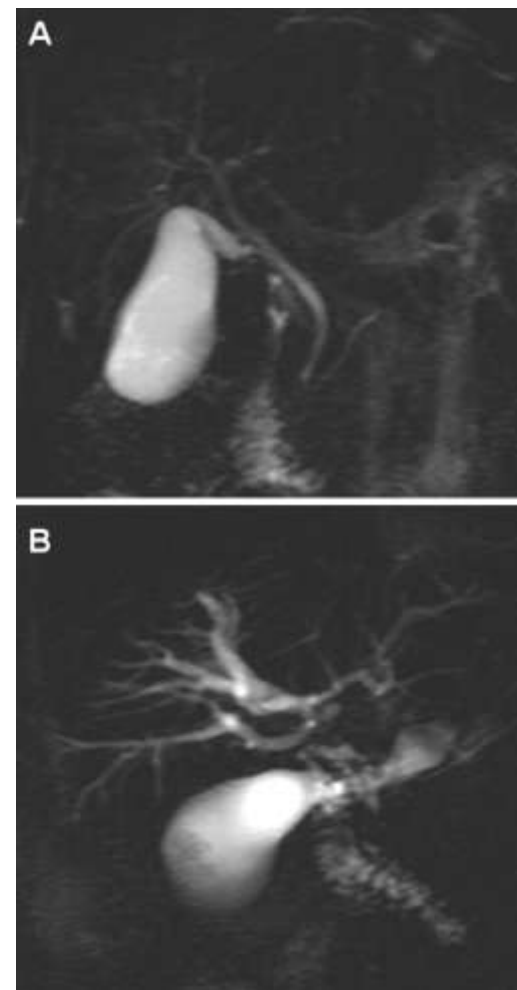
Malalties colestàsiques cròniques



Malalties colestàsiques autoimmunes

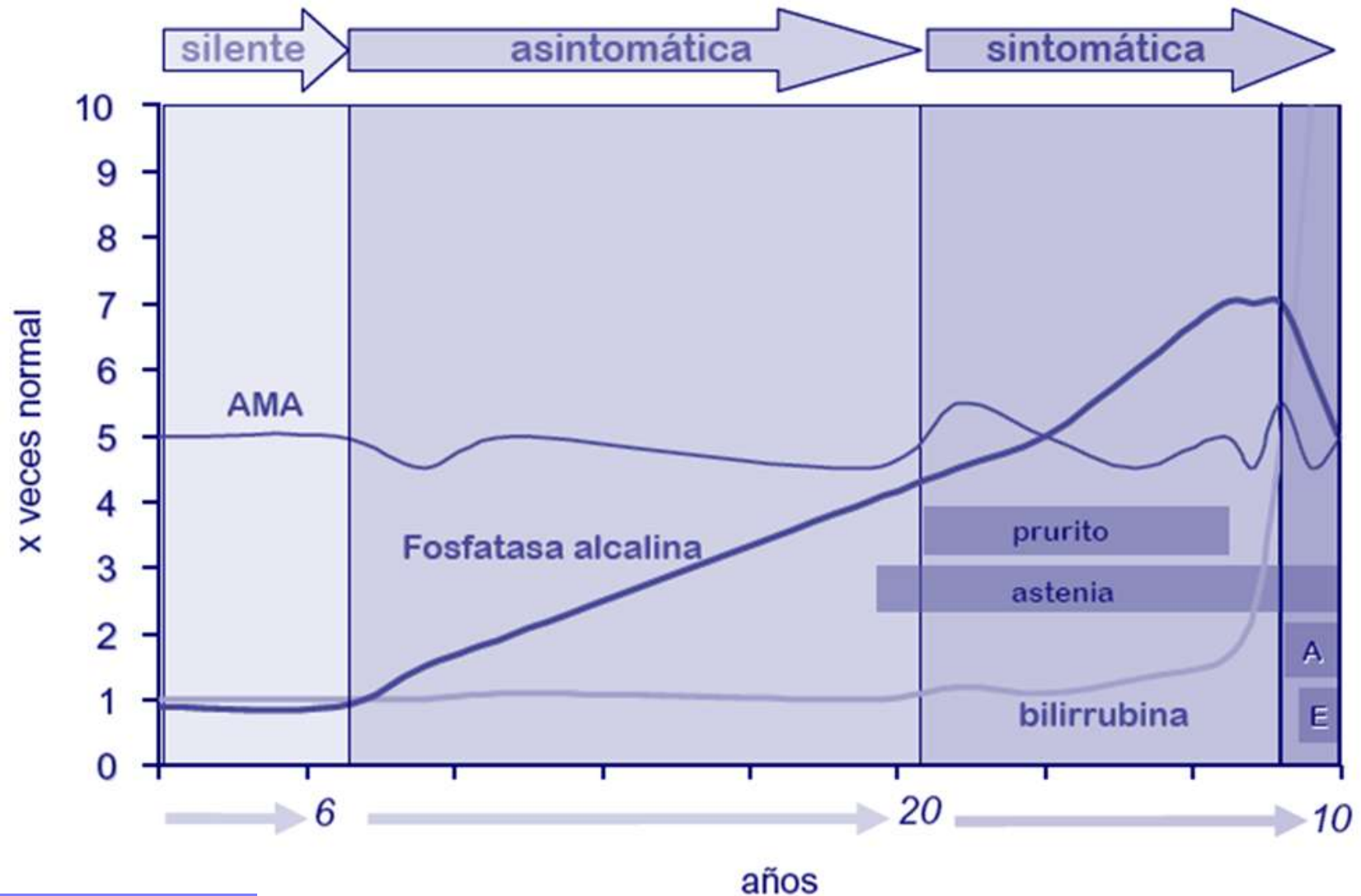


Cirrosi biliar



Colangitis esclerosant

Cirrosi biliar primària



Tractament de la cirrosi biliar primària

Fàrmacs immunomoduladors

Azatioprina

Cochicina

Penicilamina

Clorambucil

Corticosteroides: prednisona, budesonida

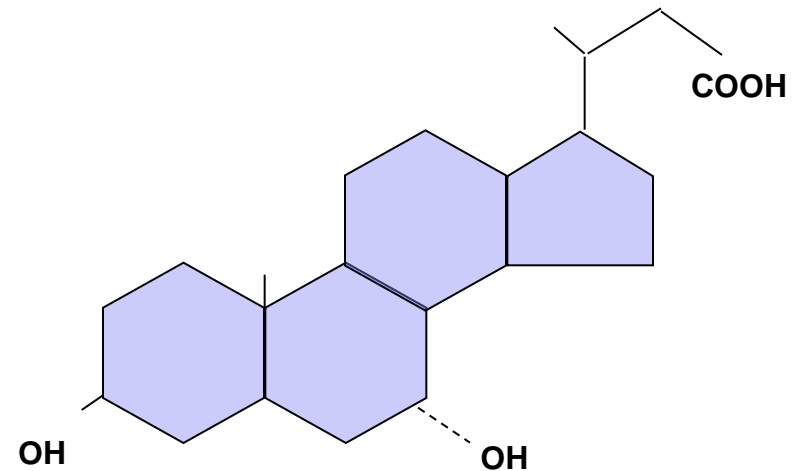
Ciclosporina

Metotrexato

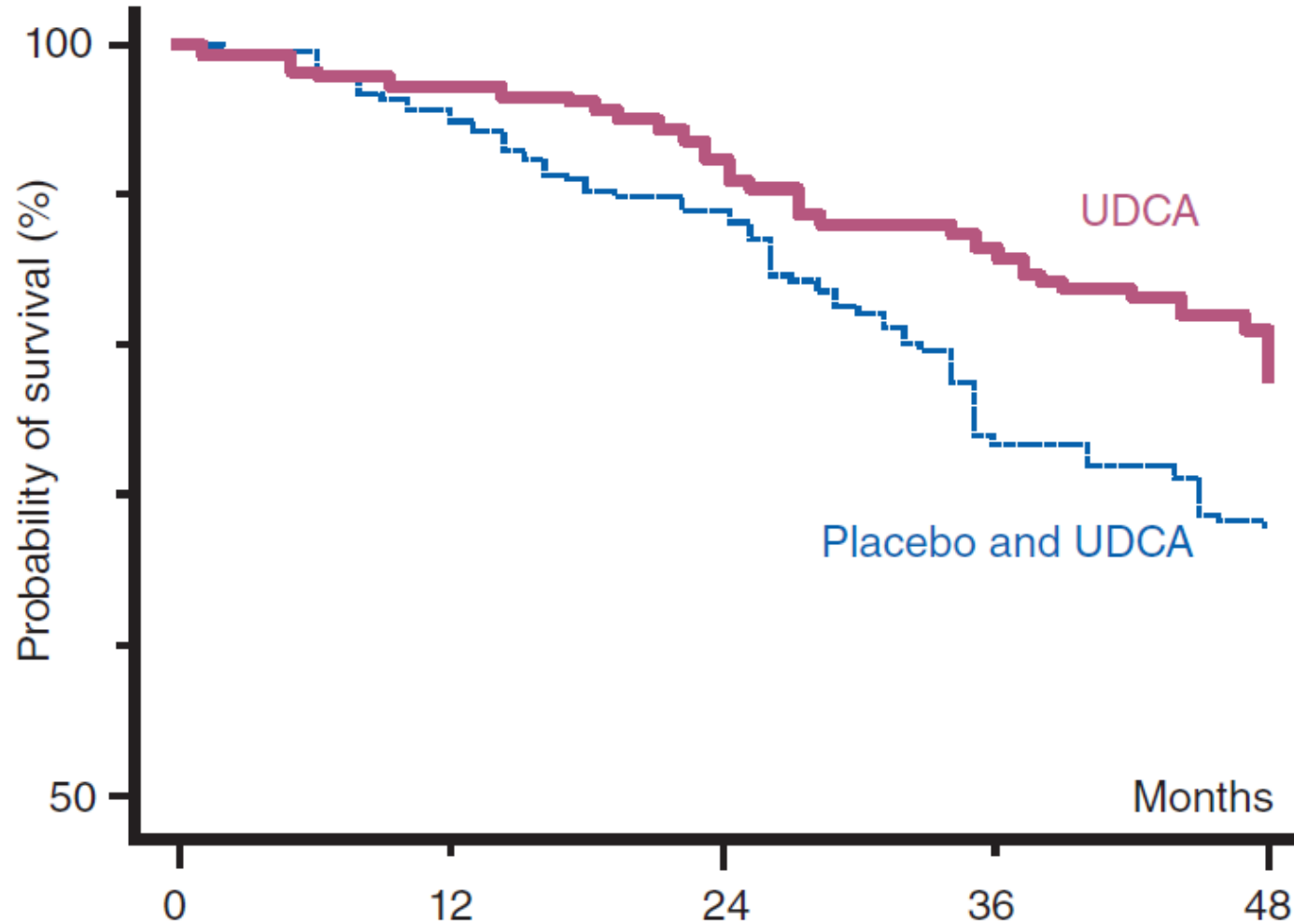
Micofenolato

Altres: Rifampicina, sulindac, antibiòtics, silimarina, fibratos, talidomida, tamoxifeno, obeticólico

Àcido ursodeoxicòlic

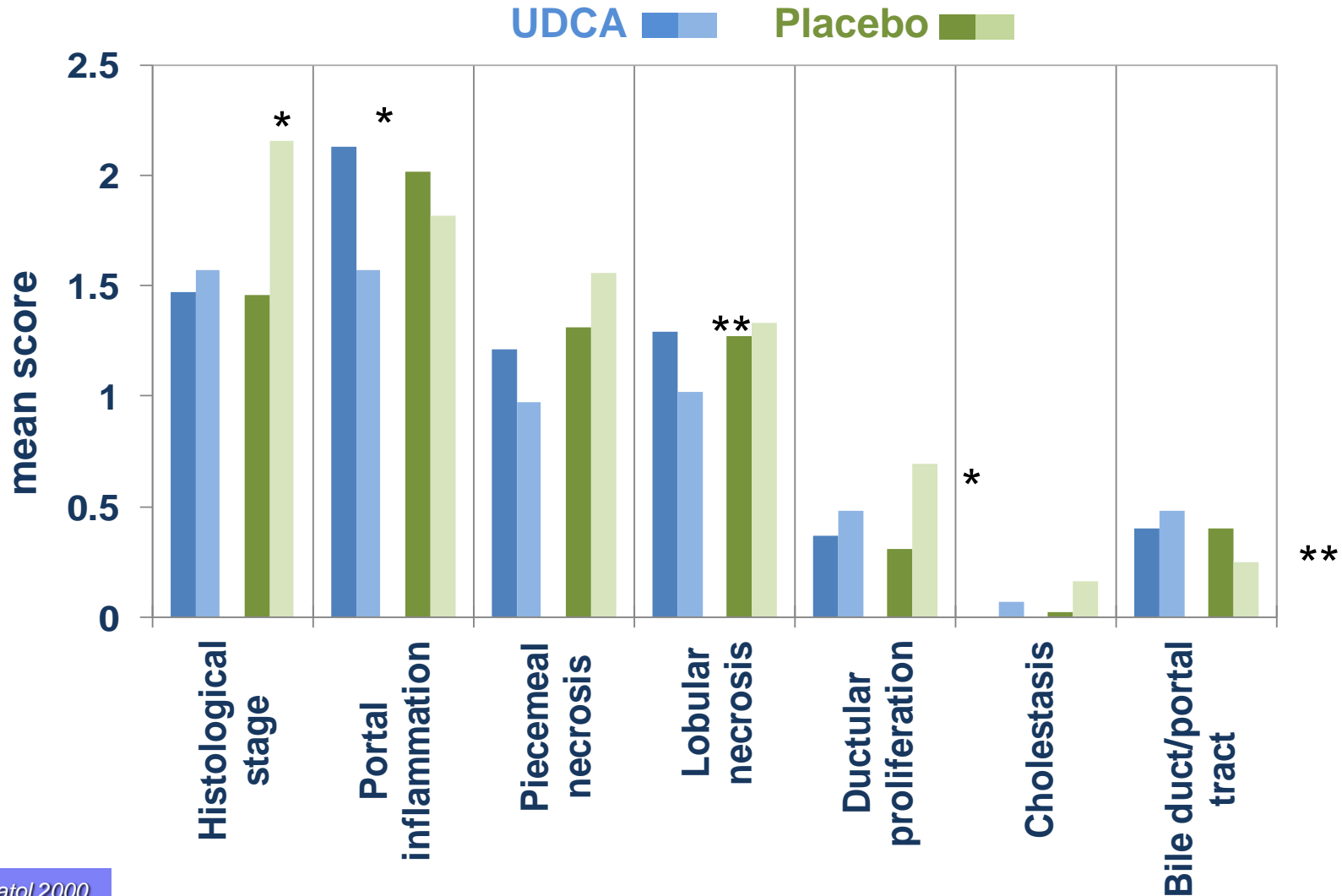


Àcid ursodeoxicòlic a la cirrosi biliar primària



Poupon et al, Gastroenterology 1997

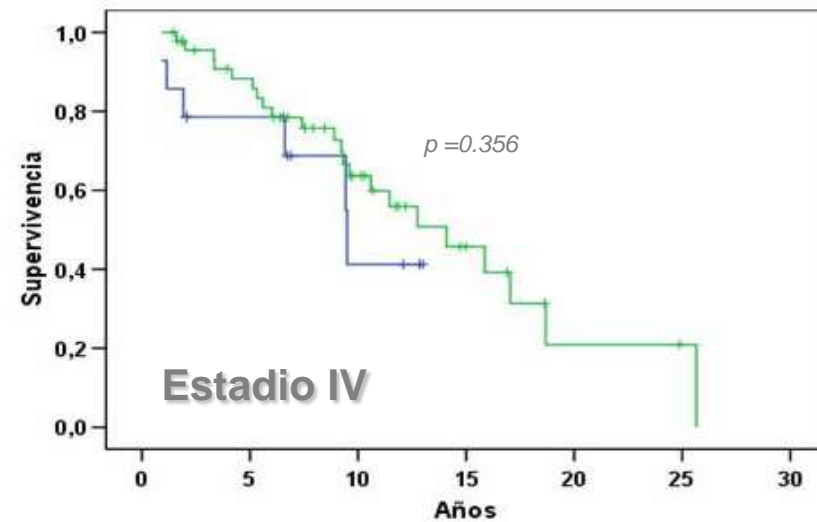
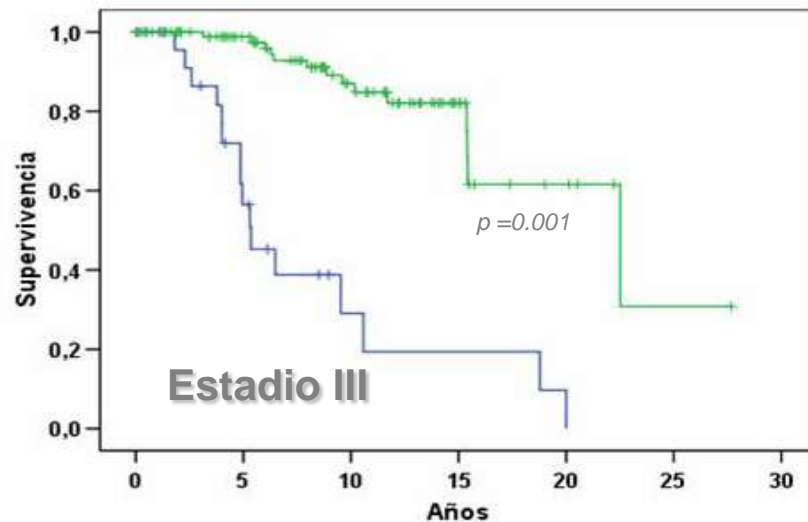
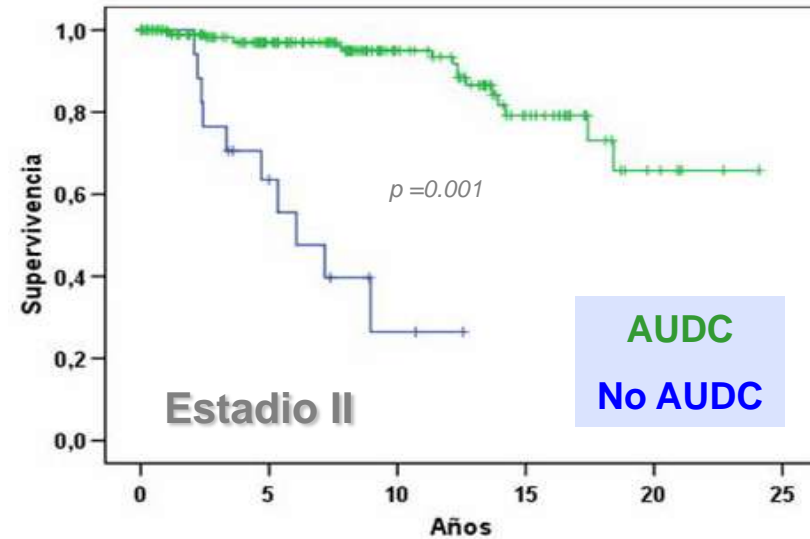
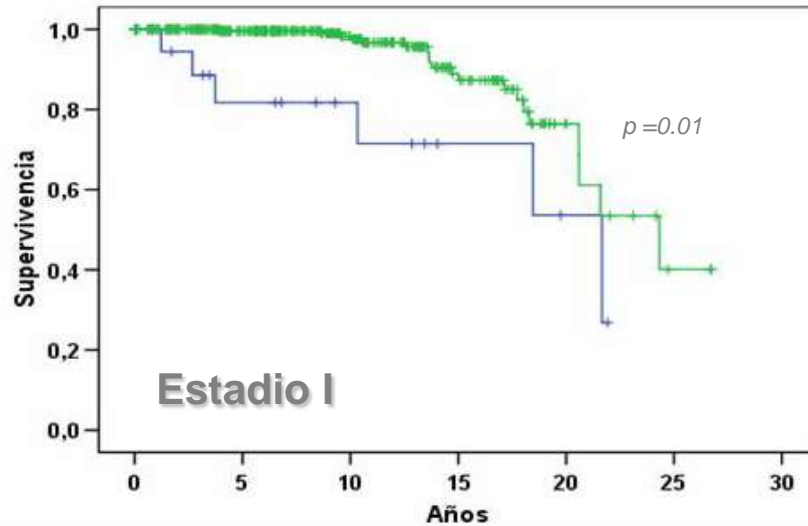
Canvis histològics a la cirrosi biliar primària tractada amb àcid ursodeoxicòlic



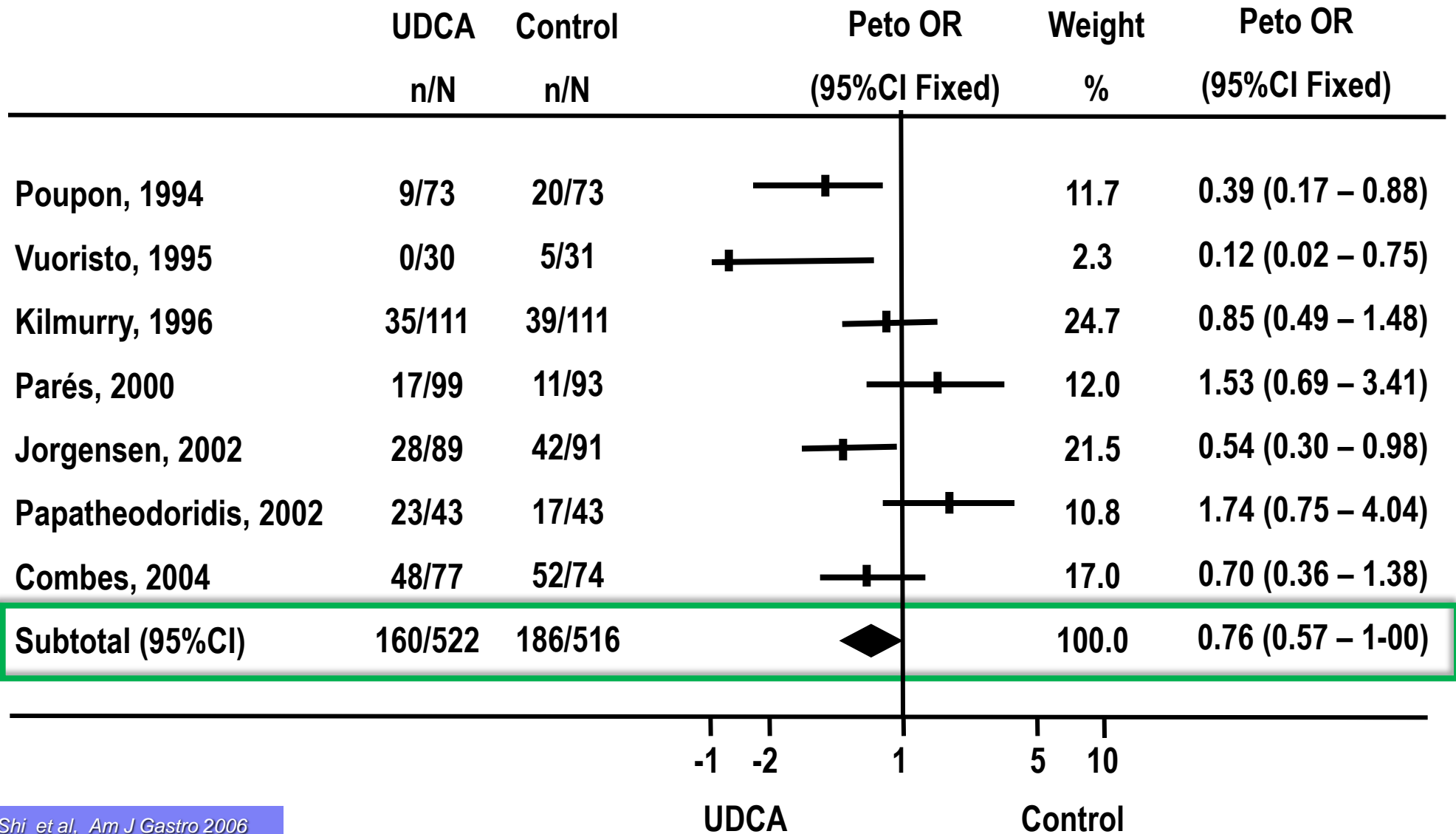
Canvis histològics després de dos anys de tractament amb àcid ursodeoxicòlic

	Improvement	No change	Worsening	<i>P</i>
Histologic stages I–IV				
UDCA (<i>n</i> = 200)	24 (12%)	111 (56%)	65 (32%)	< 0.08
Placebo (<i>n</i> = 167)	16 (10%)	82 (49%)	69 (41%)	
Histologic stages I–III				
UDCA (<i>n</i> = 159)	12 (8%)	82 (52%)	65 (40%)	< 0.15
Placebo (<i>n</i> = 137)	12 (9%)	56 (41%)	69 (50%)	
Histologic stages I–II				
UDCA (<i>n</i> = 96)	7 (7%)	40 (42%)	49 (51%)	< 0.03
Placebo (<i>n</i> = 81)	4 (5%)	26 (32%)	51 (63%)	

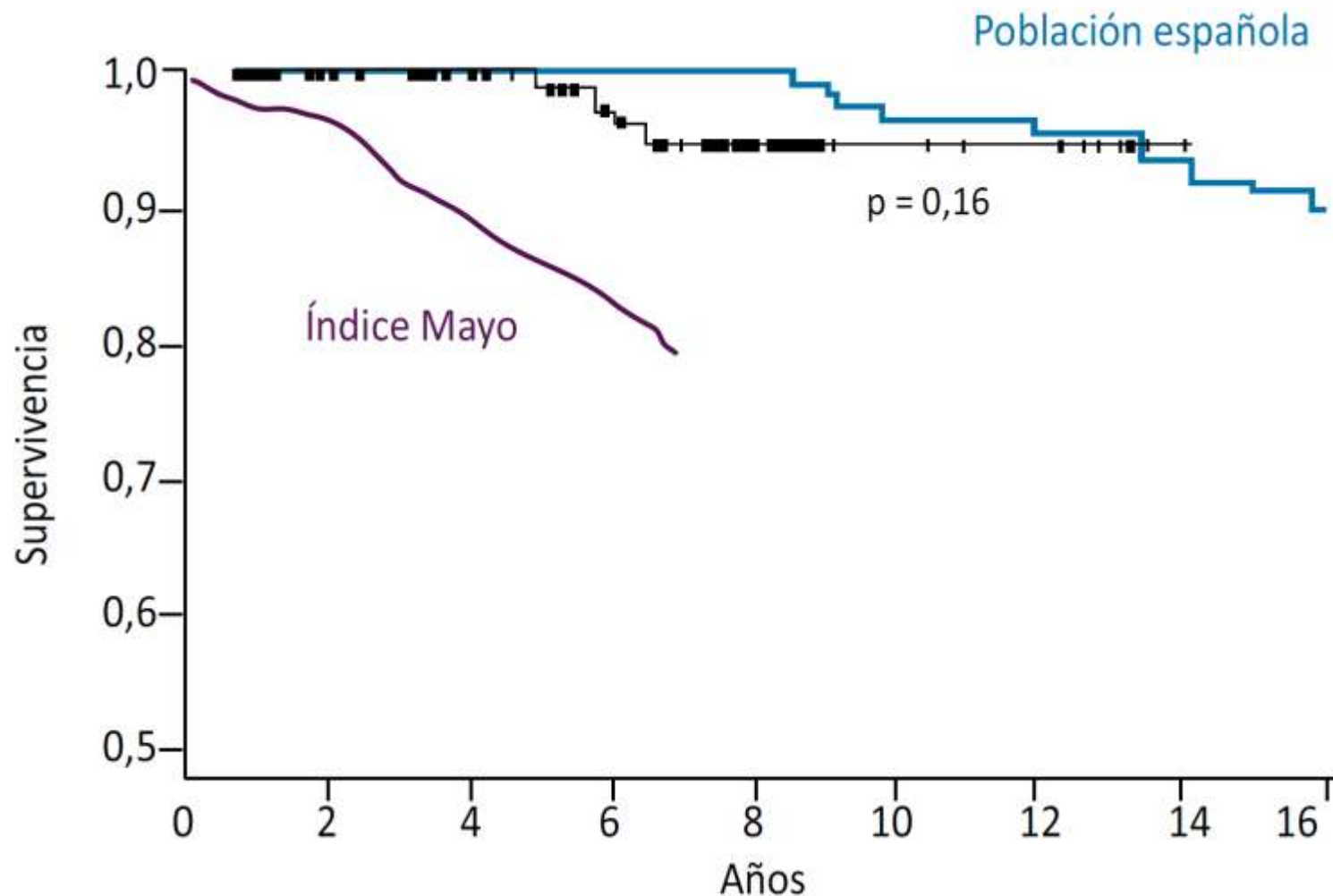
Àcid ursodeoxicòlic a la cirrosi biliar primària



Àcid ursodeoxicòlic a la cirrosi biliar primària



Tractament prolongat amb àcid ursodeoxicòlic en la cirrosi biliar primària



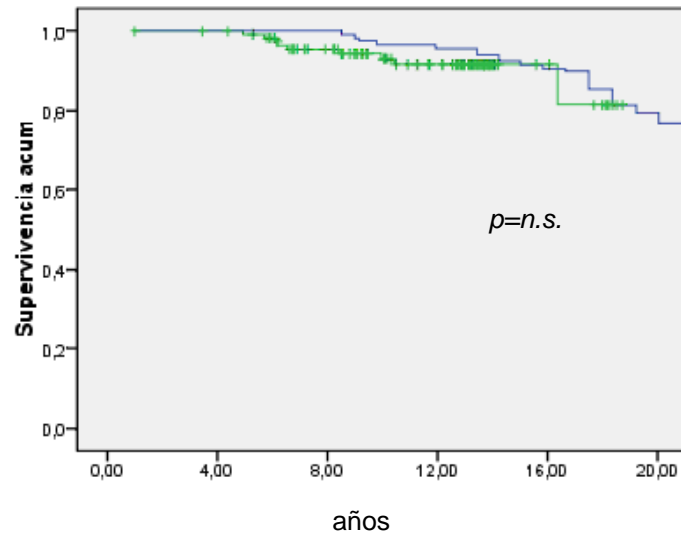
Criteris bioquímics de resposta terapèutica a l'àcid ursodeoxicòlic a la cirrosi biliar primària

Criteri	Temps avaluació	Resposta bioquímica optima a l'àcid ursodeoxicòlic a la cirrosi biliar primària
Barcelona	1 any	FA <1 x LSN i/o descens de FA \geq 40%
Paris I	1 any	FA \leq 3 x LSN o AST \leq 2 x LSN o bilirubina < 1mg/dL
Rotterdam	1 any	Nivell normal de bilirubina i/o albúmina
Toronto	2 anys	A FA <1.67 x LSN
Paris II	1 any	FA \leq 1.5 x LSN o AST \leq 1.5 x LSN o bilirubina < 1mg/dL
Beijing	6 mesos	FA < 3 LSN, bilirubina augmentada, albúmina disminuïda

Tractament prolongat amb àcid ursodeoxicòlic en la cirrosi biliar primària

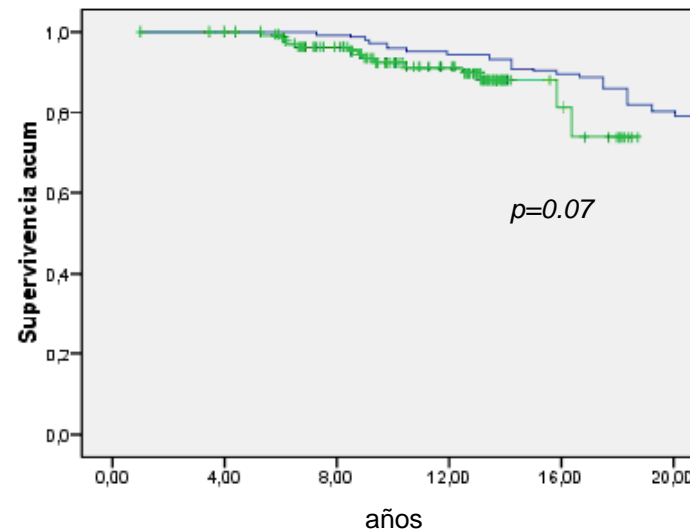
Barcelona

FA < 40% basal o normal



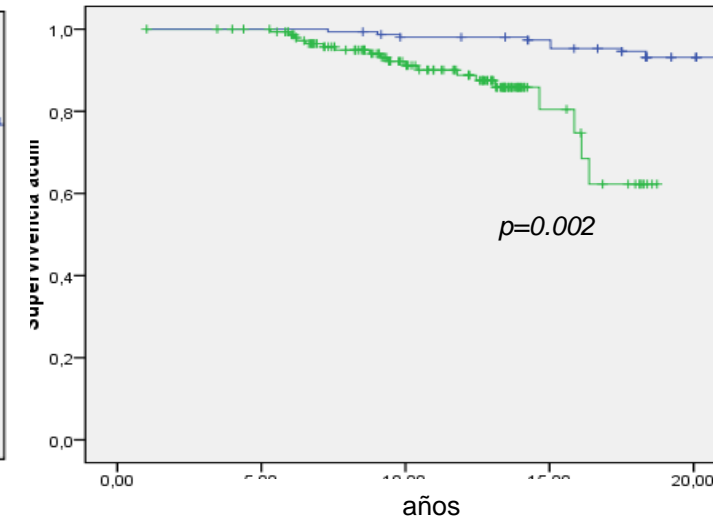
Paris

bilirrubina < 1.2 mg/dl,
FA < 3 x N ALT < 2 x N

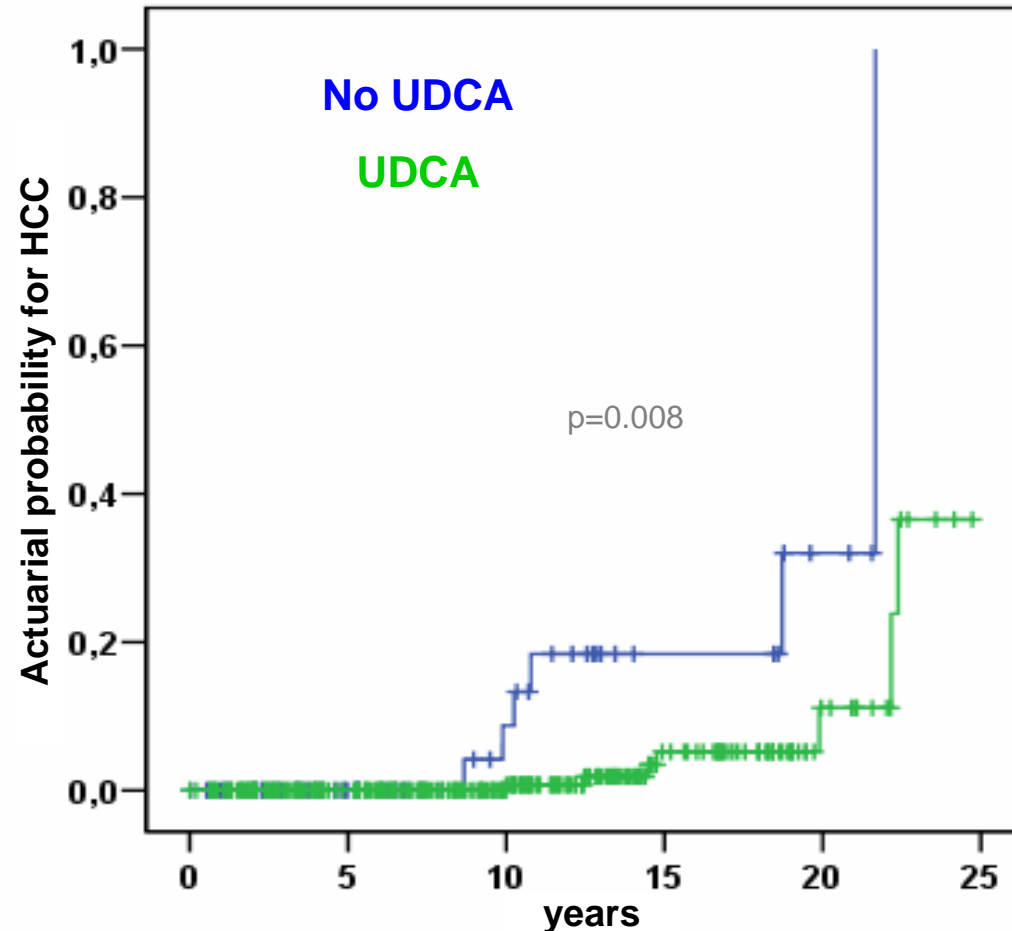


Rotterdam

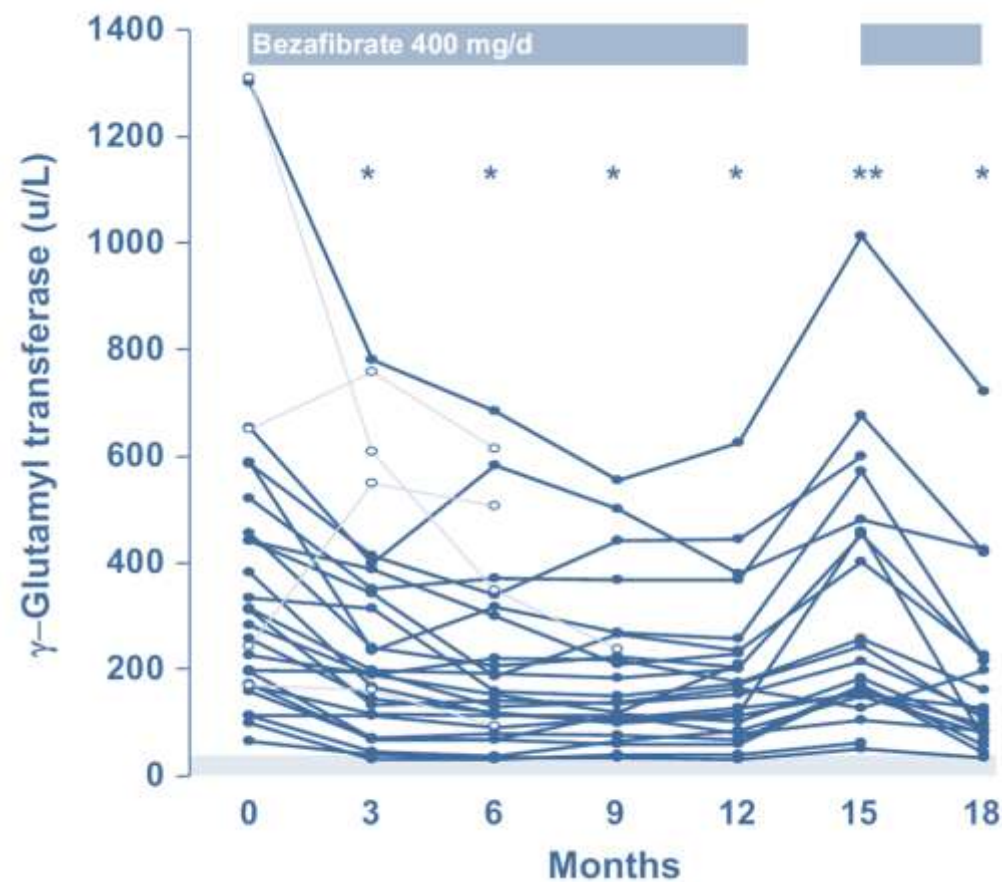
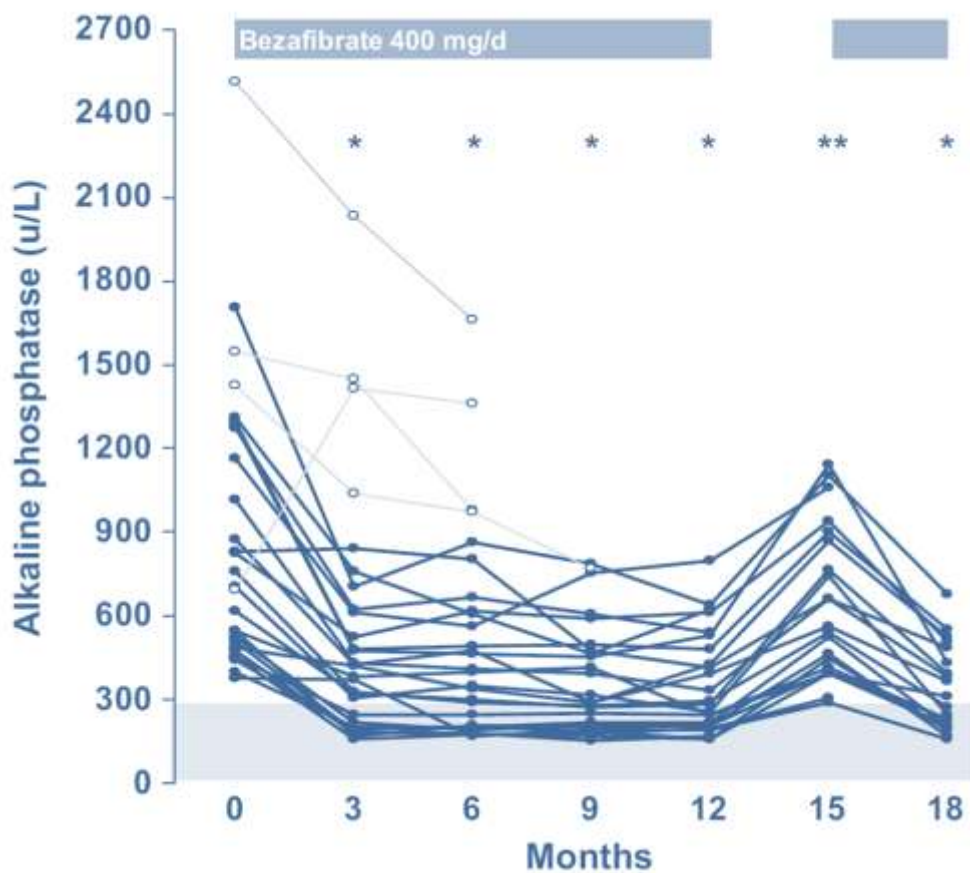
Bilirrubina Normal
Albúmina normal



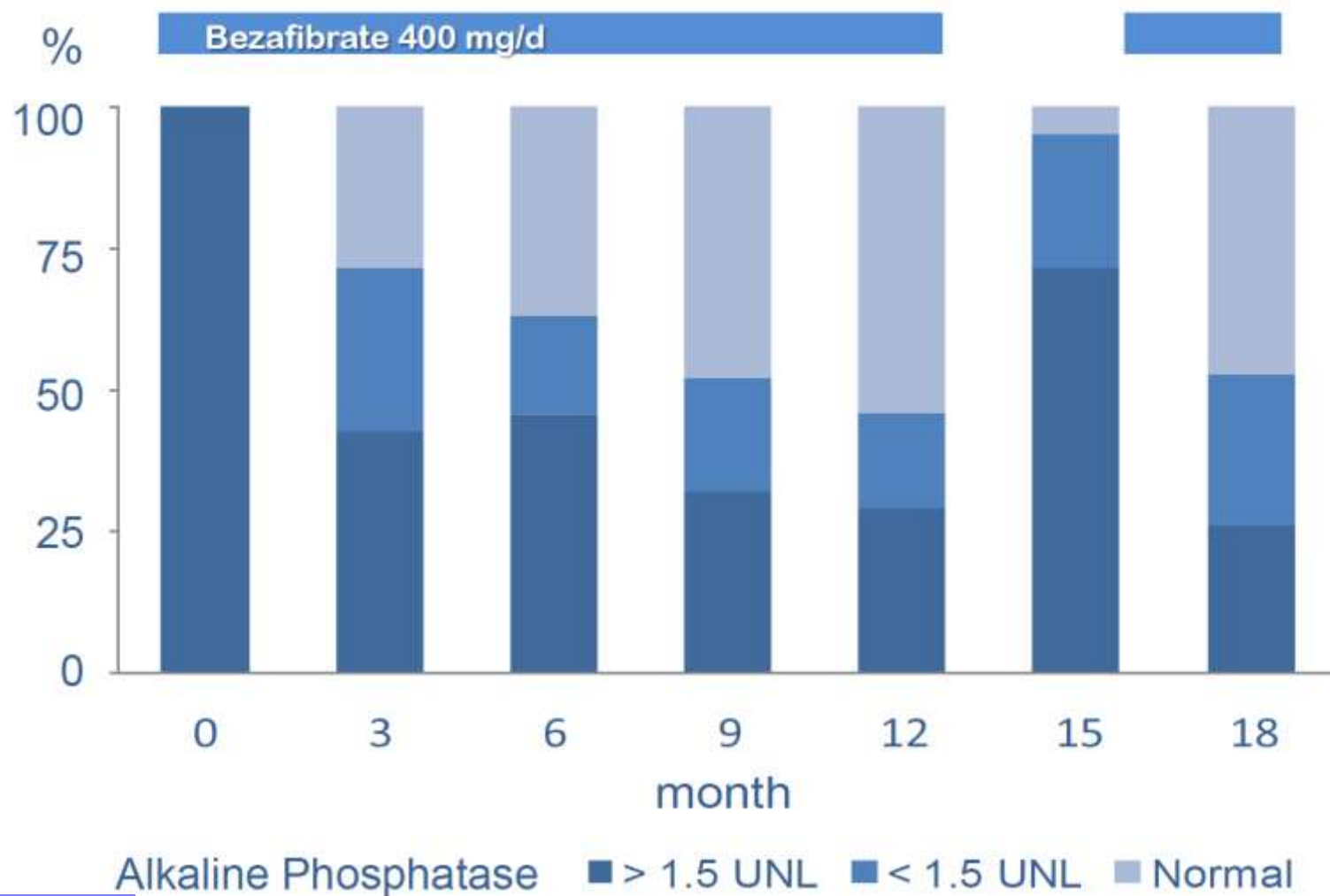
Àcid ursodeoxicòlic i incidència d'hepatocarcinoma en la cirrosi biliar primària



Tractament de la cirrosi biliar primària amb bezafibrat



Normalització de la fosfatasa alcalina amb bezafibrat



Colangitis esclerosant primària

A Risk factors

Aetiology	Disease course (modifiers)	Post-transplant (modifiers)
HLA and non-HLA genes	<i>PXR</i> , <i>MDR3</i> (progression) <i>NKG2D</i> (risk of cholangiocarcinoma)	HLA-C?
Smoking (protects)	Toxic bile acids (lithocholic acid) Ursodeoxycholic acid?	Immunosuppressive agents
Infectious trigger?	Bacterial/fungal colonization of bile	Colitis?
Other factors	Other factors	Other factors

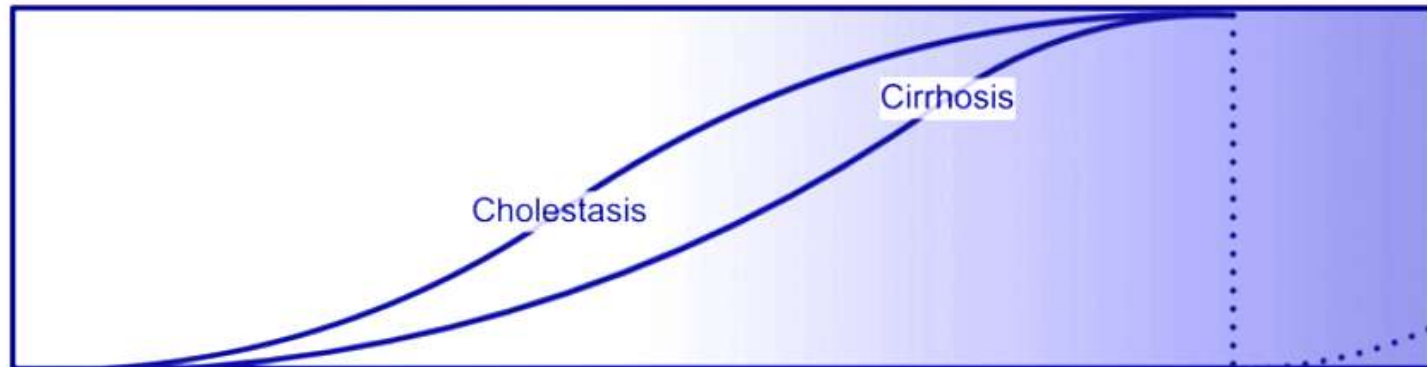
B Clinic



C Events



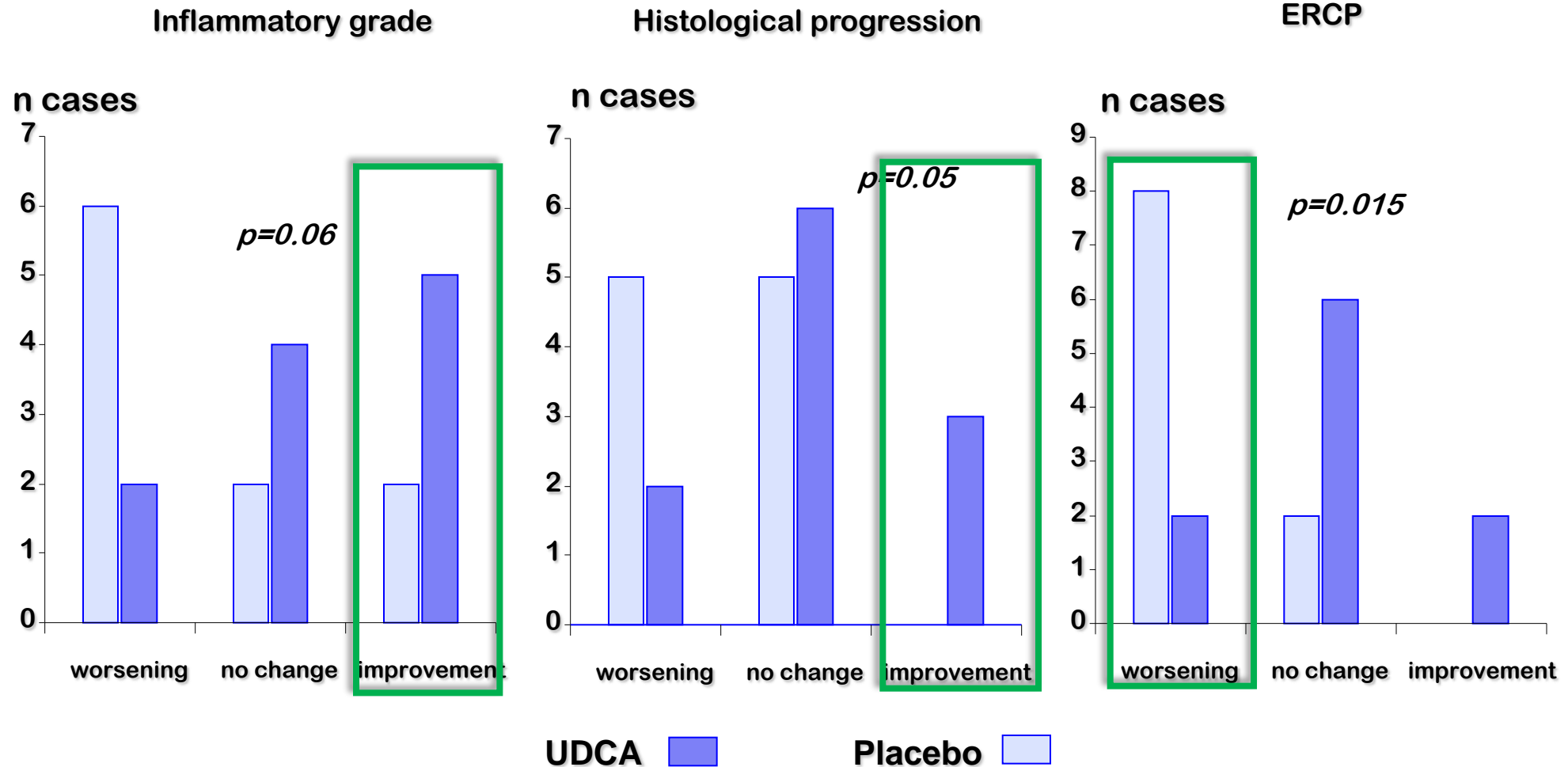
D Course



Tractament de la colangitis esclerosant primària amb àcid ursodeoxicòlic

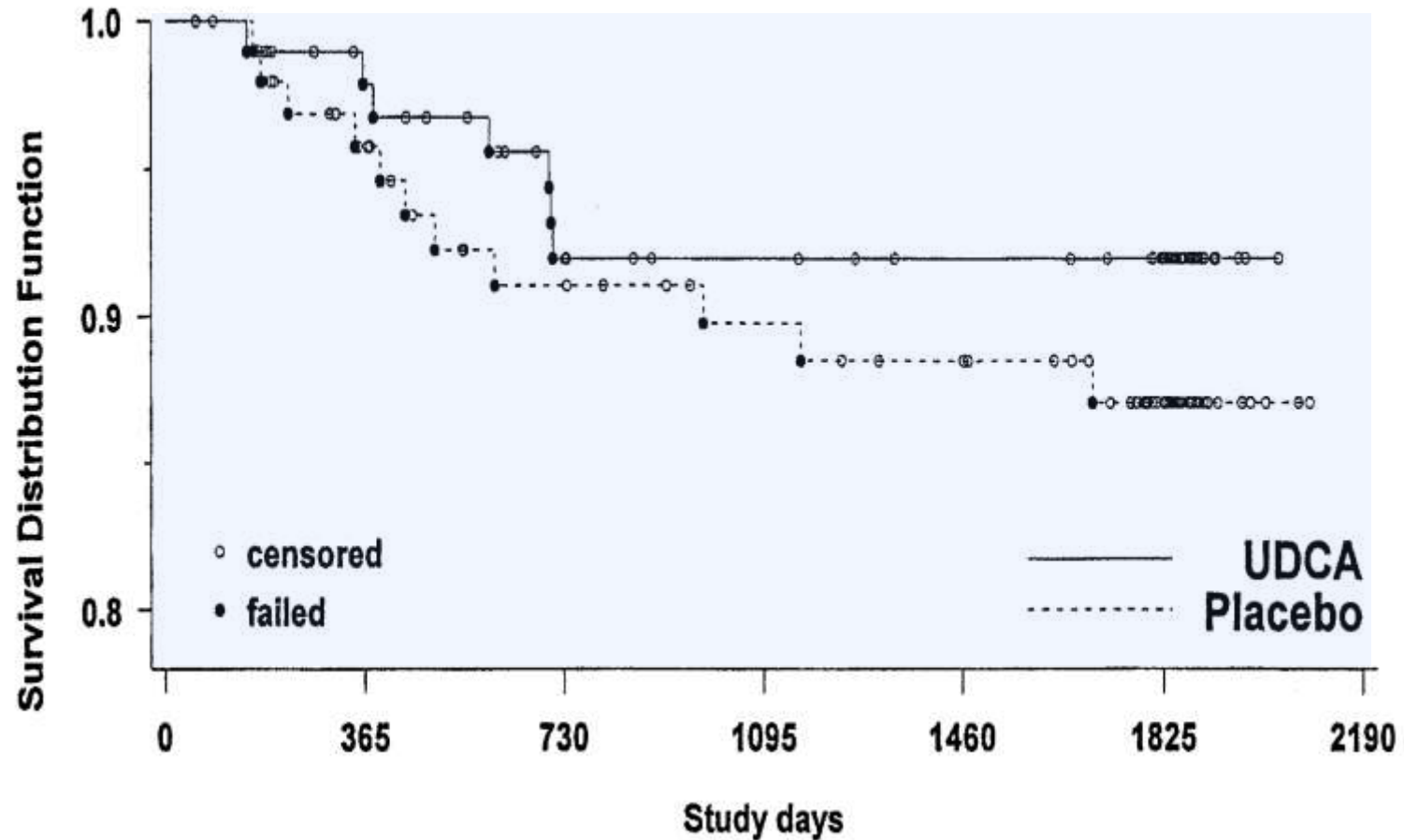
Autor	año	Dosis diaria	pacientes	Tipo estudio	Mejoría síntomas	Mejoría bioquímica	Mejoría histología
O'Brien	1991	10 mg/kg	12	Abierto	SI	SI	-
Beuers	1992	13-15 mg/kg	6	DC, plac	NO	SI	SI
Stiehl	1994	750 mg	20	DC, plac	NO	SI	SI
De Maria	1996	600 mg	59	DC, plac	-	NO	-
Lindor	1997	13-15 mg/kg	105	DC, plac	NO	SI	NO
Van Hoostraten	1998	10 mg/kg	48	DC	NO	SI	-
Mitchell	2001	20-25 mg/kg	26	DC, plac	NO	SI	SI
Harnois	2001	25-30 mg/kg	30	Abierto	-	SI	-
Okolicsanyi	2002	8-13 mg/kg	86	DC, plac	NO	SI	NO
Olsson	2005	17-23 mg/kg	110	DC, plac	NO	SI	-
Lindor	2009	28-30 mg/kg	76	DC, plac	NO	NO	-

Alta dosi de AUDC (20 mg / kg / dia) durant dos anys a la colangitis esclerosant primària



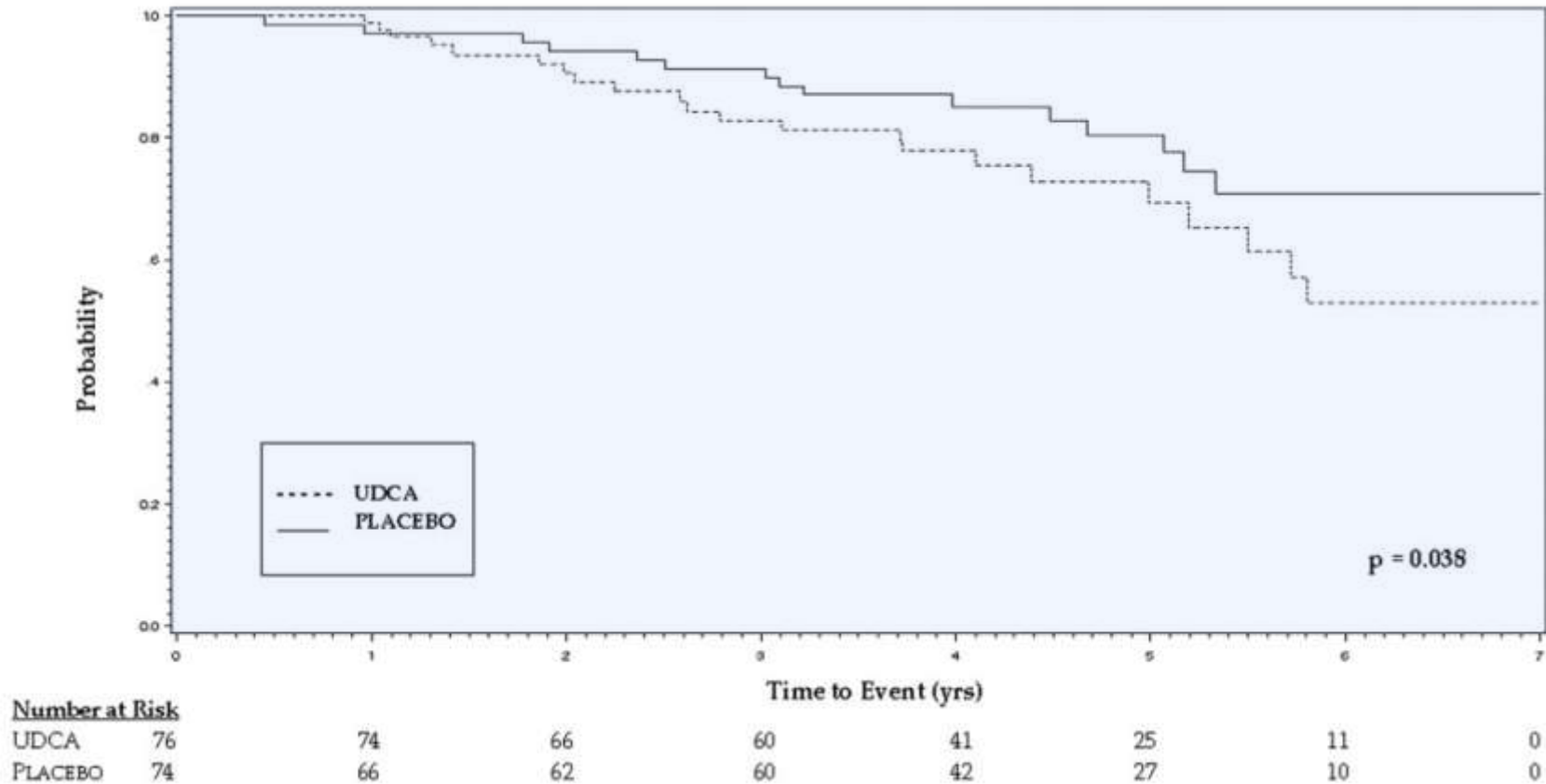
Mitchell et al, Gastroenterology, 2001

Tractament de la colangitis esclerosant primària amb dosis altes d'àcid ursodeoxicòlic



Olsson et al, *Gastroenterology*, 2005

Tractament de la colangitis esclerosant primària amb dosis molt altes d'àcid ursodeoxicòlic

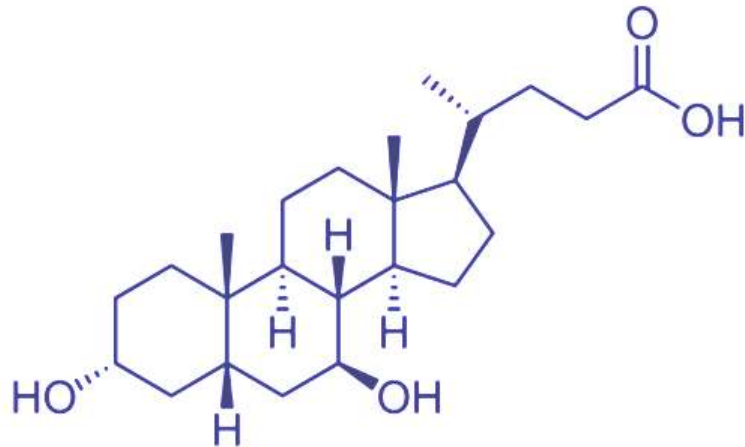


Lindor et al, Hepatology 2009

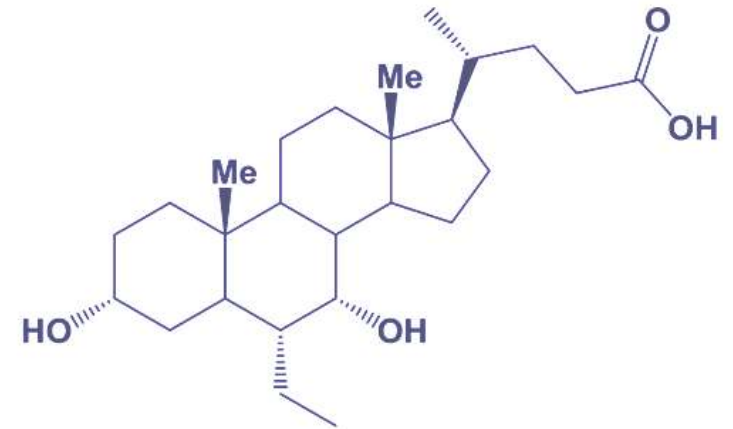
Tractament de la colangitis esclerosant primària amb dosis molt altes d'àcid ursodeoxicòlic

Primary Endpoints	UDCA	Placebo
Death	5	3
Liver transplantation	11	5
Minimal listing criteria for liver transplantation	13	10
Development of cirrhosis	6	4
Esophageal and/or gastric varices	15	5
Cholangiocarcinoma	2	2
Total endpoints	52	29
Number of patients reaching a primary endpoint	30	19
Number of patients reaching death, orthotopic liver transplantation, minimal criteria listing	22	15

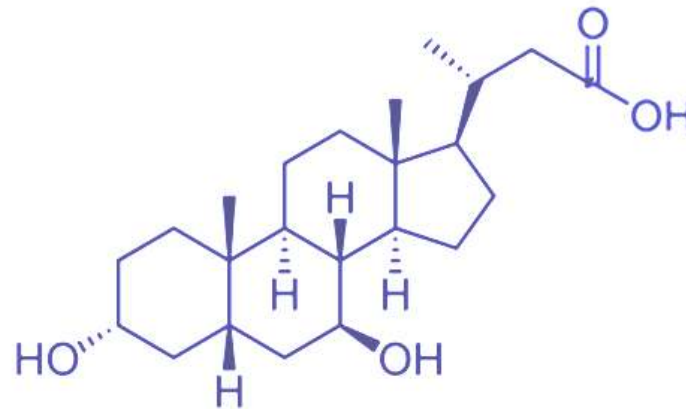
Àcids biliars i malalties colestàsiques cròniques



ursodeoxicòlic

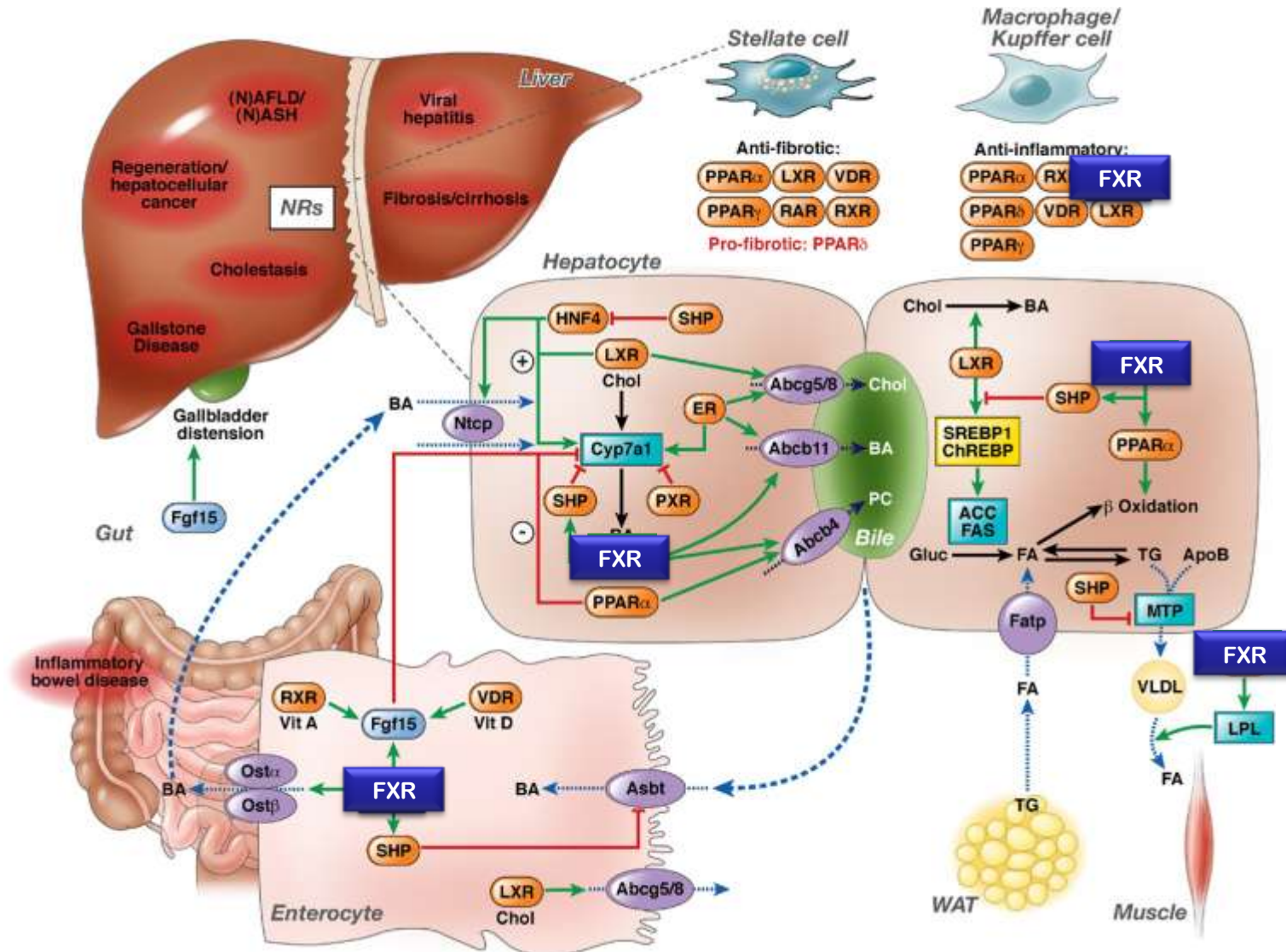


obeticolìc

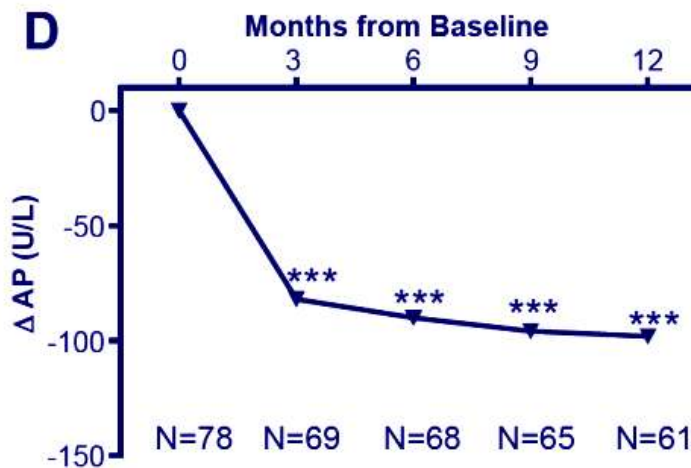
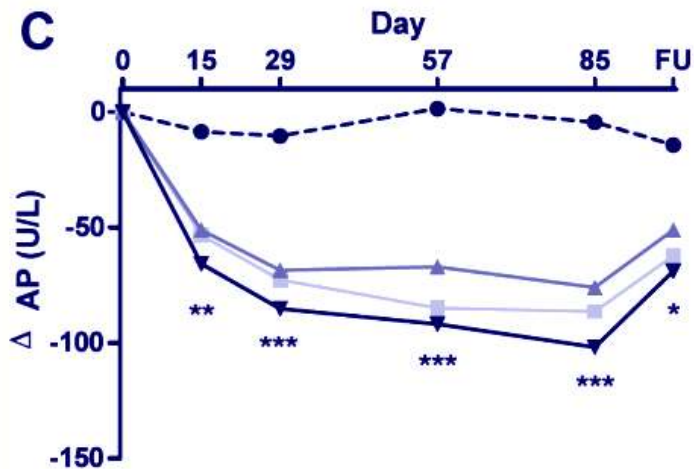
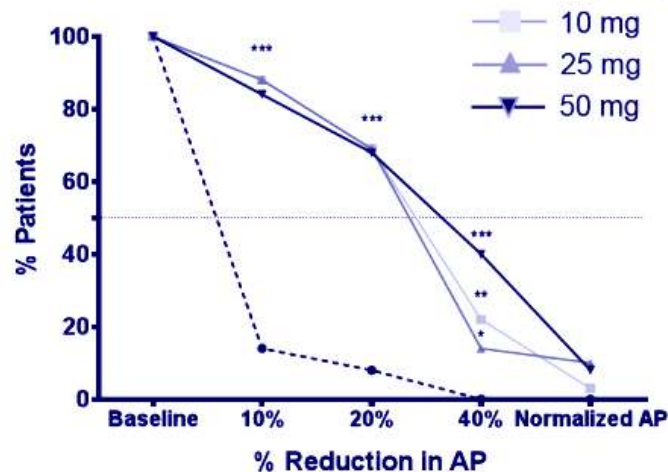


norursodeoxicòlic

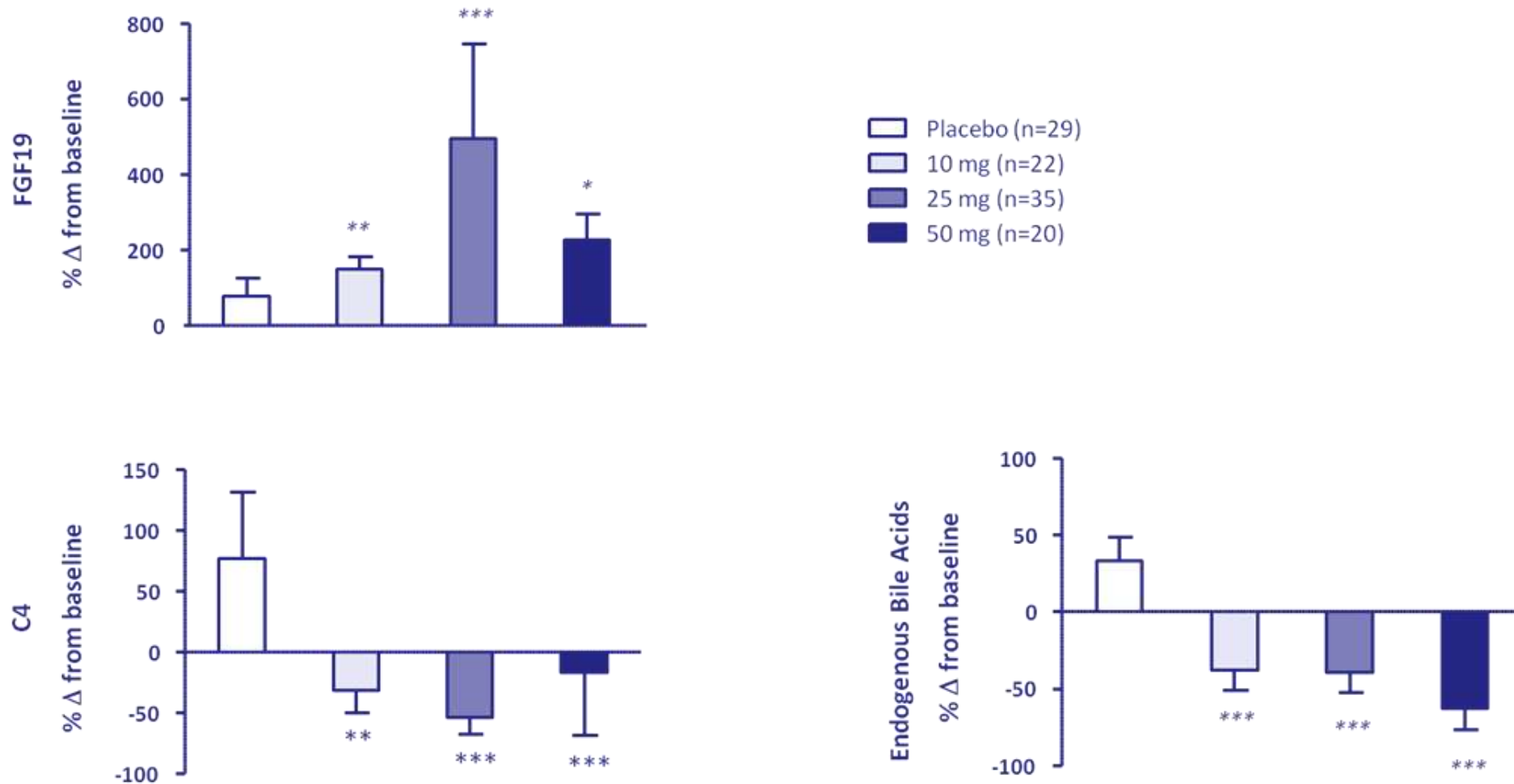
Factors nuclears i transportadors biliars



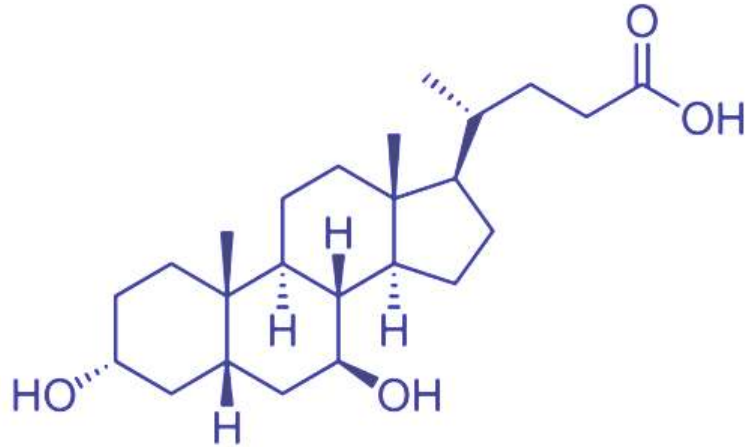
Àcid obeticòlic a la cirrosi biliar primària



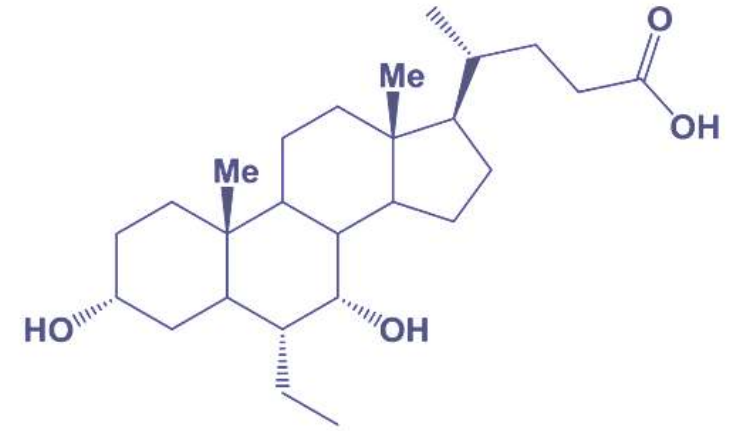
Àcid obeticòlic a la cirrosi biliar primària



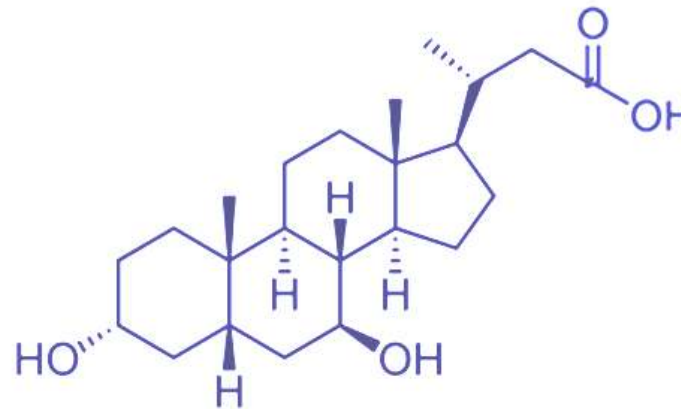
Àcids biliars i malalties colestàsiques cròniques



ursodeoxicòlic



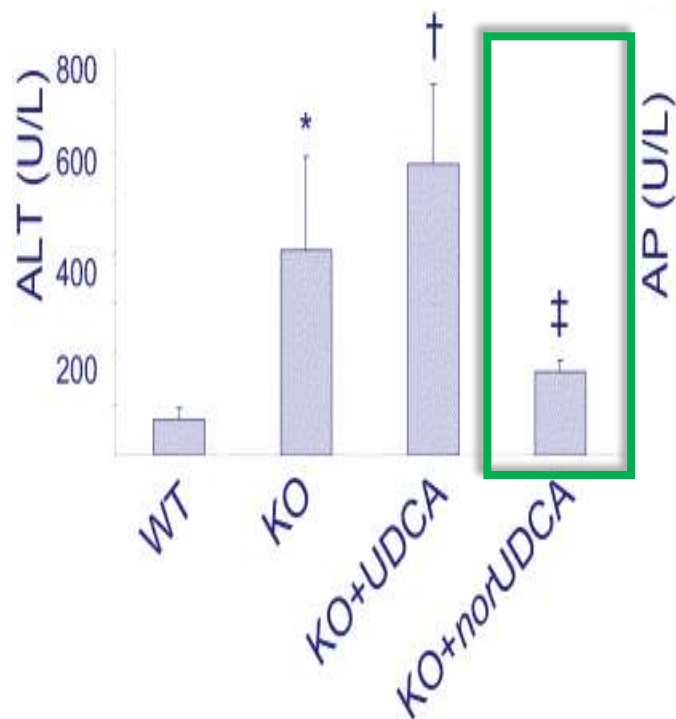
obetichòlic



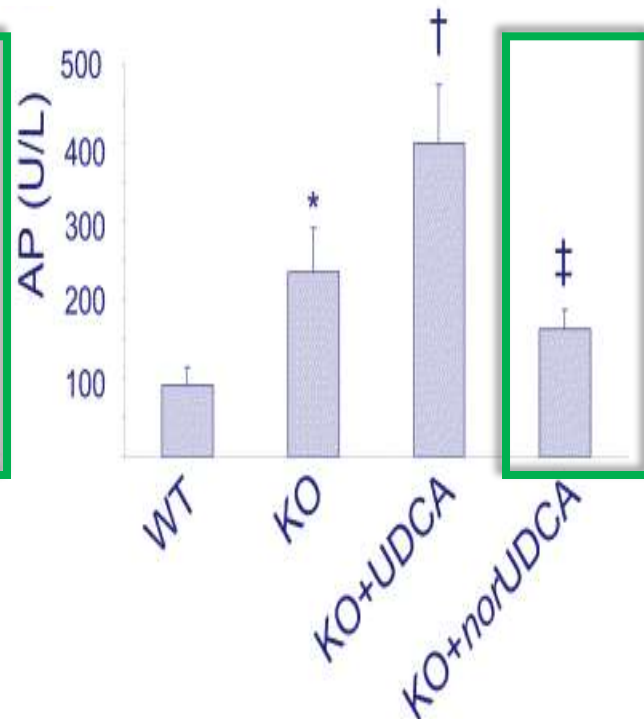
norursodeoxicòlic

Àcid norursodeoxicòlic al ratolí Mdr2^{-/-}

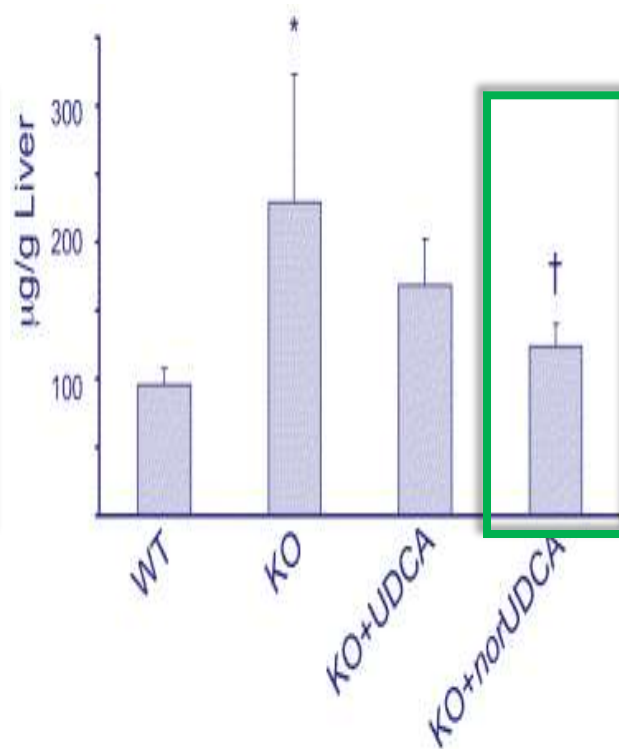
Transaminases



Fosfatasa alcalina



Hidroxirolina fetge



Sumari

- **L'àcid ursodeoxicòlic millora el patró bioquímic de la majoria de malalties colestàsiques cròniques i retarda la progressió histològica de la cirrosi biliar primària.**
- **En aquests pacients, la bona resposta bioquímica a l'àcid ursodeoxicòlic, s'associa a una probabilitat de supervivència comparable a la de la població estàndard.**
- **La resposta bioquímica discrimina els pacients que requereixen altres tractaments.**

Sumari

- L'eficàcia de l'àcid ursodeoxicòlic en la colangitis esclerosant primària és discutible en termes de supervivència, i dosis molt altes poden ser perjudicials.
- En la cirrosi biliar primària, l'àcid obeticòlic s'associa a un clar efecte beneficiós sobre la colèstasi, associat o no a l'àcid ursodeoxicòlic.
- L'àcid norursodeoxicòlic té clars efectes favorables en el ratolí transgènic deficient de MDR2, i representa un potencial nou tractament a les malalties colestàsiques.