

# Nuevas terapias para la colestasis

Gustavo Bresky R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

Recibido: 24 de junio de 2016  
Aceptado: 17 de agosto de 2016

**Correspondencia a:**  
Gustavo Bresky Ruiz  
Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.  
Avda. Larrondo 1281, Coquimbo, Chile.  
Teléfono: (+56) 51 2206 811  
bresky@ucn.cl

## New therapies in cholestasis

The introduction of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of patients with cholestasis enabled remarkable progress and improvements in hepatic inflammatory activity, progression to cirrhosis and quality of life. However, the benefits of UDCA are particularly evident in patients with primary biliary cirrhosis and also 30% of patients have sub optimal response. For this reason, in order to improve the number of people with complete responses to therapy, new pharmacological alternatives have been investigated to add to UDCA treatment. This review aims to show potential new therapies against cholestasis that have been investigated by systematizing them depending on the receptor or target on which they act. Finally, a special reference will be made in relation to the treatment of pruritus associated with cholestasis.

**Key words:** Ursodeoxycholic acid; cholestasis; bile salt; liver; pruritus; therapy.

## Resumen

La introducción del ácido ursodeoxicólico (AUDC) en el tratamiento de los pacientes con colestasia permitió notables avances con mejoras en la actividad inflamatoria hepática, progresión hacia la cirrosis y calidad de vida. Sin embargo, los beneficios de AUDC se aprecian especialmente en pacientes con cirrosis biliar primaria y además, 30% de los pacientes tiene una respuesta sub óptima. Por esta razón, con la finalidad de mejorar el número de personas con respuestas completas a la terapia, se han investigado nuevas alternativas farmacológicas para adicionar al tratamiento con AUDC. La presente revisión pretende mostrar las nuevas posibles terapias contra la colestasia estudiadas sistematizándolas según el tipo de receptor o diana sobre el que actúan. Finalmente se hará referencia especial en relación al tratamiento del prurito asociado a la colestasia.

**Palabras clave:** Ácido ursodeoxicólico; colestasia; sales biliares; hígado; prurito; terapia.

## Introducción

La colestasis intrahepática se define como la disminución en la formación o mantención del flujo de los productos biliares en hepatocitos y/o colangiocitos. Consecuentemente se acumulan ácidos biliares (AB) tóxicos, generando inflamación y fibrogénesis hepatobiliar. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) mejora parámetros bioquímicos e histológicos sin mayores efectos indeseables, pero 30% de los pacientes presenta respuesta bioquímica inadecuada<sup>1</sup>. Además, AUDC tiene menor efecto sobre el prurito y la fatiga<sup>1</sup>. Las nuevas terapéuticas se centran en antiinflamación-inmunomodulación; dianas relacionadas a síntesis y excreción de AB; detención de fibrogénesis y, además, modulación de algunas manifestaciones sistémicas como el prurito. La presente revisión tiene por objetivo mostrar recientes avances en el desarrollo de nuevas terapias para la colestasis crónica. Para faci-

litar la comprensión del artículo se simplificarán los mecanismos moleculares involucrados y se sistematizará la revisión en base al receptor o diana sobre el que se podría actuar con el fin de mejorar la eficiencia del "Tratamiento base actual" (AUDC) (Tabla 1). Finalmente, considerando que el prurito es uno de los síntomas que más afecta la calidad de vida de estos pacientes, se hará referencia especial a sus alternativas terapéuticas.

## Acerca del "Tratamiento base actual" (AUDC)

La acumulación de AB tóxicos forma parte importante del daño hepático por lo que su reemplazo por AB no tóxicos (ej. AUDC) disminuye la progresión de las patologías colestásicas. El AUDC activa la exocitosis vesicular y la inserción de las vesículas en el transportador apical de hepatocitos y colangioci-

tos. En condiciones de colestasia posee una potente actividad anticoléstatia (remueve AB hidrofóbicos) y citoprotectora (mediante disminución del estrés en el retículo endoplásmico y aumento de actividad antiapoptótica). Su uso ha demostrado buena respuesta bioquímica, histológica y clínica en la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP). Sin embargo, por un lado existe un grupo de pacientes con CBP en los que la respuesta no es completa y, por otro, su uso a largo plazo tiene menos evidencia científica en pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP). Por ello una alternativa ha sido la generación de *norAUDC*, que nace de una metilación del AUDC otorgándole mayor resistencia. *NorAUDC* es afín a receptores de AB de membrana (FXR y TGR5) lo que le da capacidades antilipotóxicas, anti proliferativas, antifibrótica y antiinflamatorias. Finalmente, estimula coleresis-bicarbonato cuyo efecto protector se relaciona con la hipótesis: “Paragua biliar de bicarbonato”. Ésta indica que la secreción de AB-bicarbonato mantiene un microclima más alcalino en la superficie apical de hepatocitos y colangiocitos, previniendo la permeación de milimoles de AB conjugados protonados que son altamente tóxicos<sup>2,3</sup>. Estudios en modelos animales con CEP muestran mayor respuesta de *norUDCA* que de *AUDC*.

### Las diferentes dianas como alternativas al AUDC

#### Receptores nucleares de hormonas

Los ácidos biliares se ligan a receptores nucleares de hormonas, generando regulación en su síntesis y transporte. De esta forma ellos se transforman en uno de los mayores reguladores del ciclo circadiano del metabolismo<sup>4</sup>. FXR y FGF19 son receptores nucleares que poseen potentes efectos metabólicos, suprimiendo la expresión de enzimas lipogénicas estimuladas por insulina (FAS y SREBP1c) y disminuyendo la expresión de enzimas gluconeogénicas. FGF19 tiene acción similar a insulina, pero inhibe la lipogénesis mientras estimula la insulina. En tanto FXR inhibe la lipogénesis y la gluconeogénesis asociado a mejoras en la sensibilidad a la insulina. El ácido obeticólico (OCA, *6-ethyl-chenodeoxycholic acid*) es un agonista FXR que asociado a AUDC ha sido evaluado en fase II y III. En pacientes con CBP con respuesta incompleta al AUDC se utilizó en dosis de 10, 25 y 50 mg/día demostrándose en 70% de los pacientes una disminución de 20% en las fosfatasa alcalinas junto a bajas en la gamma-glutamyltransferasa e IgM. Sin embargo, en dosis de 25 mg/día o superior apareció prurito clínicamente relevante en 50% de los tratados, por lo que actualmente se evalúan dosis de 10 mg o menos<sup>3</sup>.

Tabla 1. Nuevas terapias para el manejo de la colestasia según sus sitios de acción

Druga	Diana
Ácido obeticólico	FXR
Fibratos (Beza, Feno y Cipro)	PPAR $\alpha$
Corticoesteroides (Budesonida)	GR y PXR
Rifampicina	PXR
Estatinas	PXR
Vitamina D	VDR
<i>norAUDC</i>	¿?

#### PPAR $\alpha$ y PPAR $\gamma$

Son receptores presentes en tejidos con metabolismo energético alto (músculo, corazón, tracto gastrointestinal y tejido adiposo). Sus ligandos naturales son los ácidos grasos y sus derivados. Sus principales agonistas son los fibratos los que incrementan la secreción de fosfatidilcolina (mediante estímulo de MDR3) y de esa forma protegen de la toxicidad por sales biliares. Bajo esa premisa bezafibrato se ha utilizado en pacientes con CBP y respuesta incompleta a AUDC. Un meta análisis mostró beneficios de la adición de bezafibrato no sólo en la bioquímica, sino que además, en aspectos clínicos y en la sobrevida de los pacientes<sup>5</sup>. Cabe destacar especialmente que los agonistas PPAR $\alpha$  muestran importante mejoría del prurito. Otro receptor es PXR que se relaciona con la regulación del metabolismo y la detoxificación de los AB. Dentro de sus agonistas destaca la rifampicina, que mejora el prurito y la bioquímica hepática. Sin embargo, su potencial beneficio se ve limitado por el reporte de 13% hepatotoxicidad grave en individuos con colestasia crónica tratados por más de 4 semanas.

#### Receptor de glucocorticoides (GR)

Los corticoides son antiinflamatorios, pero promueven la colestasis mediante inhibición de la actividad de FXR. Altas concentraciones de AB inhiben la activación de GR lo que disminuye su acción antiinflamatoria hepática en condición de colestasis; además, los corticoides tienen serios efectos adversos sistémicos. La budesonida posee 15-20 veces mayor afinidad por GR que la prednisolona y, es estimuladora de FXR, incrementando la secreción de AB con bicarbonato. Al tener 90% de primer paso hepático budesonida aporta beneficios antiinflamatorios hepáticos sin dar mayores efectos adversos<sup>3</sup>. Sin embargo, su uso debe circunscribirse a etapas pre aparición de hipertensión portal con existencia de derivaciones portosistémicas que provocan el salto del primer paso hepático, gene-

## Patología Hepática

rando efectos sistémicos indeseables. Se recomienda el uso de budesonida en CBP etapas I-III.

### Receptores de Vitamina D (VDR)

La vitamina D está involucrada en la repuesta inmune, detoxificación de AB e integridad de conductos biliares, por lo que la modulación de los VDR es otra diana lógica para modificar el proceso deletéreo de enfermedades colestásicas. El uso de vitamina D podría además, modular la fibrogénesis, interfiriendo en la activación de las células estrelladas.

### Receptores de membrana (TGR5)

TGR5 se expresa en tejidos con baja o nula expresión de FXR (bazo, pulmón y tejido adiposo) y tiene alta expresión en hígado (células de Kupffer, conductos biliares intrahepáticos), vesícula y colon. Su función es censar las concentraciones de AB lumenales, regulando la secreción de fluidos ricos en bicarbonato, permitiendo de esta manera disminuir la toxicidad de los AB. Igualmente disminuye el *pool* de AB, aumentando la proporción de los AB hidrofóbicos y, además, disminuye la contractilidad vesicular. Por otro lado, su activación tiene acción antiinflamatoria al inhibir citoquinas proinflamatorias, además de la migración y fagocitosis de los macrófagos. Pacientes con CEP muestran polimorfismo de TGR5, que estaría involucrado en sus mecanismos fisiopatológicos. En esta patología es interesante además, considerar que TGR5 actúa en el intestino modulando la motilidad intestinal, mejorando la función de la barrera intestinal

y la inflamación. En modelos animales es capaz de proteger la aparición de colitis. Por estas razones es probable que TGR5 esté involucrado en la relación CEP-colitis ulcerosa y el uso de un agonista (int-777, por ejemplo) podría ser de utilidad en estos pacientes<sup>3</sup>. Otro aspecto a considerar para la modulación de este receptor es que TGR5 se asocia proliferación celular asociada al contacto con ácidos biliares. Sin embargo, una alerta es la sobreexpresión en adenocarcinomas de esófago, estómago y vesícula, por lo que el desarrollo de drogas asociadas a este receptor deberá poner especial atención al posible desarrollo de tumores.

### Tratamiento del prurito

De base se considera que el paciente recibirá AUDC (12-15 mg/kg/día). Cuando AUDC no es suficiente la literatura propone ir escalando la terapia en etapas<sup>6</sup> (Tabla 2). La aplicación de este esquema debe considerar algunos elementos de cada etapa. Respecto de la colestiramina, ésta puede generar efectos adversos digestivos y en Chile debe ser preparada mediante recetario magistral. La rifampicina requiere monitorización de pruebas hepáticas y ante su deterioro y/o ausencia de respuesta a las dos semanas, se debe abandonar su uso. La naltrexona es de costo elevado, con efectos indeseables y requiere titular o ajustar dosis. Ante estas consideraciones se propone una modificación que podría ser más útil para países como Chile<sup>3,6,7</sup> (Tabla 3).

Tabla 2. Terapias recomendadas para el tratamiento del prurito de la colestasia

Etapa de uso	Droga	Dosis	Mecanismo	Nivel de evidencia*
1ª Línea	Colestiramina	4 g 1 h post comidas (hasta 16 g/día)	Retira sales biliares de la circulación enterohepática	II-2/B1
2ª Línea	Rifampicina	300-600 mg/día	Agonista PXR. Metabolización de pruritogénicos	I/A1
3ª Línea	Naltrexona	50 mg/día	Antagonista opioide	I/B1
4ª Línea	Sertralina	100 mg/día	Inhibe recaptación de serotonina	II/C2
5ª Línea	Otras: Bezafibrato, Gabapentina, drenaje nasobiliar, plasmaferesis, MARS® o Prometheus® y finalmente el trasplante hepático.			

\*Categorías de evidencia: I, II; Grado de evidencia A, B y C; Recomendación: 1 y 2.

Tabla 3. Priorización alternativa de terapias recomendadas para el tratamiento del prurito de la colestasia

Etapa de uso	Droga	Dosis	Mecanismo
1ª Línea	Sertralina	75-100 mg/día	Inhibe recaptación de serotonina
2ª Línea	Bezafibrato	400 mg/día	Agonista PPAR $\alpha$
3ª Línea	Colestiramina	4 g 1 h post comidas (hasta 16 g/día)	Retira sales biliares de la circulación enterohepática
4ª Línea	Rifampicina	300-600 mg/día	Agonista PXR. Metabolización de pruritogénicos
5ª Línea	Otras: Naltrexona, Gabapentina, drenaje nasobiliar, plasmaferesis, MARS® o Prometheus® y finalmente el trasplante hepático.		

## Conclusión

Si bien el AUDC es una terapia bastante eficiente para los pacientes con colestasia, la existencia de un grupo de pacientes con respuestas sub óptimas han estimulado el estudio de fármacos que complemen-

ten su uso. Estudios recientes muestran fármacos con mecanismos de acción diferentes al AUDC que tienen alentadores resultados tanto en pacientes con CBP como colestasias de otro origen, lo que nos permitirá optimizar el tratamiento de nuestros pacientes.

## Referencias

- 1.- Dyson J, Hirschfield G, Adans D, Beuers U, Mann D, Lindor KN, Jones D. Novel therapeutic targets in primary billiary cirrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 147-58.
- 2.- Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LM, Kremer AE, Jansen PLM, Oude Elferink RP. The biliary HCO<sub>3</sub> umbrella. *Hepatology* 2010; 52: 1489-96.
- 3.- Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatics cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and Beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S25-S37.
- 4.- Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, et al. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erbalpha. *Gastroenterology* 2008; 135: 689-98.
- 5.- Zhang Y, Chen K, Dai W, Xia Y, Wang F, Shen M, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2015; 45: 48-58.
- 6.- Kremer A, Namer B, Bolier R, Fischer M, Elferink R, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis* 2015; 33 (suppl 2): 164-75.
- 7.- Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014; 34: 197-203.