

Un estudio controlado contra placebo sobre el uso de bezafibrato en colangitis biliar primaria

Ignacio Bezama F.¹, Sebastián González V.¹, Nicolás Zañartu A.¹, Andrés Soffia P.¹, Pauline Böhm G.¹, Luis Antonio Díaz P.² y Francisco Barrera M.²

A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis

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

Pregunta clínica

En pacientes con colangitis biliar primaria y respuesta inadecuada al tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC), ¿es útil el uso combinado de bezafibrato y AUDC para aumentar la tasa de mejoría de los parámetros bioquímicos en comparación con el uso de AUDC y placebo?

Recibido: Para responder esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Eng J Med.* 2018;378(23):2171-81¹.

Correspondencia a:
Dr. Francisco José Barrera Martínez
Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Tel. +56 2 23543520
fjbarrer@gmail.com

Contexto

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune caracterizada por destrucción de la vía biliar intrahepática de pequeño calibre. Afecta principalmente a mujeres de mediana edad, con una razón hombre:mujer de 1:10². Esta patología presenta un carácter crónico y progresivo e impacta a los pacientes tanto sintomáticamente, como por su progresión a enfermedad hepática terminal³. Los síntomas y hallazgos más característicos son fatiga, prurito, hipotiroidismo, hiperlipidemia, osteoporosis y otras enfermedades autoinmunes coexistentes². La aparición de prurito puede reducir de forma dramática la calidad de vida de los pacientes afectados, impactando su calidad del sueño e incluso induciendo ideación suicida⁴. Los pacientes asintomáticos tienen la misma supervivencia que un paciente sano de la misma edad y sexo. No obstante, una vez que aparecen síntomas, la supervivencia promedio no supera los 10 a 15 años².

El diagnóstico de CBP se basa en marcadores elevados de colestasia (particularmente la fosfatasa alcalina (FA)) por al menos 6 meses, en presencia de anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) séricos, luego de excluir cualquier otra etiología de daño

hepático incluyendo una ecografía abdominal con ausencia de dilatación de vía biliar o elementos de sospecha de obstrucción de vía biliar.² En más de la mitad de los pacientes existe reactividad a anticuerpos antinucleares (ANA), dirigidos a distintas estructuras sub-nucleares (incluyendo diversos anticuerpos como Sp100 y anti-Gp210, entre otros). Estos anticuerpos se pueden utilizar como marcadores serológicos de la patología en ausencia de positividad de AMA y tienen implicancias pronósticas en el curso de la enfermedad⁵.

El tratamiento actual de esta enfermedad es el AUDC, considerado el estándar de cuidado en CBP, que ha logrado aumentar la supervivencia libre de trasplante y retrasar su progresión histológica. Sin embargo, el 40% de los pacientes tienen una respuesta bioquímica sub-óptima⁶. La respuesta bioquímica se define en base a la disminución de los niveles séricos de bilirrubina total y FA, ya que estas variables han sido identificadas como marcadores pronósticos de la enfermedad y una adecuada respuesta bioquímica a AUDC se han asociado a un menor riesgo de progresión a falla hepática y mortalidad⁷⁻¹¹.

Durante los últimos años han aparecido nuevas estrategias de tratamiento, que buscan proveer terapia efectiva para pacientes que no logran una respuesta adecuada a AUDC. Entre ellas destaca el uso de fibratos, usados tanto de forma independiente como asociados a AUDC^{12,13}. Los fibratos actúan sobre el receptor nuclear PPAR- α , factor de transcripción con rol en el catabolismo de ácidos grasos y en la respuesta inflamatoria. La activación de PPAR- α determina una reducción de la síntesis hepática de ácidos biliares y un incremento en la excreción biliar de fosfolípidos. En particular, el bezafibrato activa además otras dos isoformas del receptor PPAR (β y γ), involucradas en el metabolismo energético y en los procesos inflamatorios¹⁴⁻¹⁵. El mecanismo de acción de los fibratos se diferencia así de otros fármacos en desarrollo, como los son los agonistas del receptor farnesoide X (receptor nuclear que regula la síntesis

y secreción de ácidos biliares), con efectos antiinflamatorios y antifibróticos demostrados^{16,17}.

El presente estudio busca evaluar la efectividad del bezafibrato en pacientes con CBP y respuesta inadecuada al tratamiento con AUCD luego de 6 meses de terapia farmacológica.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se reclutaron 100 pacientes mayores de 18 años de 21 centros a lo largo de Francia, con diagnóstico de CBP y respuesta bioquímica inadecuada al AUCD (dosis 13-15 mg/kg/d) de acuerdo a los criterios de París 2 (FA o AST 1,5 LSN o niveles anormales de bilirrubina)¹¹, luego de 6 meses o más de tratamiento. Fueron excluidos pacientes con bilirrubina total sobre 3 mg/dL y aquellos con sospecha clínica de hepatitis autoinmune. Todos firmaron el consentimiento informado. Los criterios de inclusión y exclusión se aprecian en la Tabla 1.

Intervención: Se calculó un tamaño muestral de 100 pacientes para su enrolamiento en el estudio. Los pacientes fueron randomizados a un grupo de intervención (n = 50) y otro de control (n = 50), a los que durante 24 meses se les administró AUCD + bezafibrato o AUCD + placebo, respectivamente. La intervención correspondió a la administración de bezafibrato 400 mg/día o placebo, asociado a AUCD 13-15 mg/kg/d. Se realizó seguimiento de los pacientes cada 3 meses por 24 meses. Se realizó estudio ultrasonográfico y elastográfico (*FibroScan, Echosens*) en los meses 0, 12 y 24. Los efectos adversos fueron registrados a lo largo de todo el estudio.

Resultados (outcomes): El *outcome* primario fue el porcentaje de pacientes con una respuesta bioquímica completa, consistente en niveles normales de bilirrubina total, FA, aminotransferasas, albúmina e *International Normalized Ratio* (INR) a los 24 meses de seguimiento.

Los *outcomes* secundarios fueron: 1) porcentaje de pacientes con la respuesta bioquímica completa en distintos puntos temporales durante el transcurso del estudio; 2) porcentaje de pacientes con FA normal a los 24 meses; 3) cambios en niveles de FA, aminotransferasas, GGT, bilirrubina total, HDL, LDL, INR y recuento de plaquetas; 4) porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica adecuada a los 24 meses de acuerdo a criterios de Barcelona¹⁸, París 1¹⁹, París 2¹¹, Rotterdam⁹, Toronto¹⁰ y *score* de GLOBE^{20,21}; 5) cambios en intensidad del prurito (escala visual-análoga); 6) cambios en el reporte de fatiga; 7) cambios en el reporte de calidad de vida; 8) rigidez hepática; 9) *score Enhanced Liver Fibrosis* (ELF)²²; 10) desarrollo de hipertensión portal; 11) sobrevida libre de trasplante y 12) complicaciones hepáticas. Los *outcomes post hoc* incluyeron cambios en niveles de ácidos biliares (totales y endógenos), AUCD y precursor de ácidos biliares C4 (7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona), IgM, IgG, marcadores séricos de inflamación (PCR ultrasensible, TNF- α , IL-12), sobrevida estimada con *score* de GLOBE^{20,21} y UK-PBC²³ y factores predictores de respuesta inadecuada.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico de fase III de dos grupos, prospectivo, controlado, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Se realizó análisis de poder estadístico de 90% y significancia bilateral de 0,05. Asumiendo un 17% de pérdida de seguimiento, se estimó un tamaño muestral de 100 pacientes para su enrolamiento.

Aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados a recibir bezafibrato o placebo, según lo designado en las dos ramas del estudio, manteniendo en ambos grupos el tratamiento estándar con AUCD. La secuencia de aleatorización se llevó a cabo de forma computarizada y centralizada, en razón 1:1, utilizando bloques balanceados de cuatro celdas, sin estratificar por centro médico.

Grupo de estudio: La muestra fue balanceada en relación a características clínicas y demográficas.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad \geq 18 años	Bilirrubina total $>$ 3 mg/dL
Diagnóstico de CBP	Sospecha clínica de hepatitis autoinmune
Respuesta inadecuada al AUCD en dosis estándar (13-15 mg/kg/d) de acuerdo a los criterios París 2 (FA o AST $>$ 1,5 LSN o niveles anormales de bilirrubina) luego de 6 o más meses de tratamiento	

CBP: colangitis biliar primaria. AUCD: ácido ursodeoxicólico. FA: fosfatasa alcalina, AST: aspartato aminotransferasa, LSN: límite superior normal.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Ciego: Los pacientes e investigadores fueron ciegos.

Seguimiento: De un total de 100 pacientes enrolados inicialmente, que cumplían los criterios de inclusión, el 92% completó el estudio.

Escenario: Desarrollado en 21 centros médicos en Francia.

Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar (ITT) al finalizar el estudio. Además, se realizó un análisis exploratorio de *outcomes post hoc*.

Tiempo de seguimiento: Seguimiento de 24 meses, con controles cada 3 meses.

Interrupción por beneficio precoz: No hubo.

Principales resultados

Se enrolaron 100 pacientes en el estudio, 50 en cada grupo, con características demográficas estadísticamente similares. El 95% de las pacientes reclutadas fueron mujeres blancas, con una edad media de 53 años. Al ingreso, 40% refirió prurito (*score* ≥ 3 en escala visual-análoga) y 54% reportó fatiga intermitente o continua. 92 pacientes (92%) completaron el estudio (48 y 44 pacientes en las ramas de bezafibrato y placebo, respectivamente).

En relación al *outcome* primario, el porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica completa a los 24 meses fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió el esquema de tratamiento con bezafibrato (Tabla 2).

Dentro de los *outcomes* secundarios, a los 24 meses de seguimiento 31 pacientes (67%) del grupo bezafibrato y 1 paciente (2%) del grupo placebo alcanzaron niveles normales de FA. La bilirrubina total en el grupo bezafibrato disminuyó en un 14% mientras que en el grupo placebo aumentó un 18% desde su basal. Se reportaron cambios en la intensidad del prurito y fatiga consistentes con los resultados del *outcome* primario. En particular, se observó que 16 pacientes (32%) del grupo bezafibrato y 24 pacientes

(48%) del grupo placebo experimentaron prurito clínicamente significativo (definido como puntaje ≥ 3 en escala visual-análoga).

Se identificaron factores independientes asociados a una respuesta bioquímica inadecuada al bezafibrato, entre ellos la presencia de características de hipertensión portal (ascitis, várices gástricas o esofágicas, signos ultrasonográficos de hipertensión portal, recuento de plaquetas < 150.000 por mm^3 , rigidez hepática mayor a 20 kPa) y niveles de FA $> 2,53$ veces el LSN.

Entre los efectos no deseados, se observó un aumento del 5% en los niveles de creatinina del grupo bezafibrato, mientras que en la rama placebo se evidenció una disminución del 3%. Un 20% de los pacientes a quienes se les administró bezafibrato desarrollaron mialgias *versus* un 10% en el grupo placebo.

Comentarios

General: El presente estudio pretende establecer la efectividad del uso de bezafibrato como terapia en CBP. Esto se justifica ante la inadecuada respuesta a terapia y el alto riesgo de progresión de enfermedad al utilizar AUDC, actualmente considerado el estándar de cuidado para esta patología.

Riesgo de sesgo: El diseño metodológico fue el adecuado para los objetivos del estudio. El estudio analizado tiene bajo riesgo de sesgo, ya que fue doble ciego, aleatorizado y hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización, sin existir diferencias significativas en las variables clínico-demográficas entre los distintos grupos. El financiamiento no fue otorgado por la industria. No hubo detención precoz y el análisis fue realizado por intención de tratar, incluyéndose además un análisis *post hoc* de distintas variables. En el análisis de datos, se reporta la realización de una imputación múltiple para reemplazar los datos utilizados para evaluar el *outcome* primario, si bien también se exponen los resultados sin dicha herramienta de análisis. Además, los autores informan que dado el gran número de pruebas estadísticas aplicadas para la valoración de *outcomes* secundarios, los intervalos de confianza de 95% podrían no ser reproducibles.

Tabla 2. Comparación del *outcome* primario en grupo bezafibrato *versus* grupo placebo

Outcome primario		Grupo bezafibrato	Grupo placebo	IRA	NNT	Valor p
Porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica completa a los 24 meses	Análisis con imputación múltiple	31%	0%	0,31	3,23	< 0,001
	Análisis sin imputación múltiple	30%	1%	0,29	3,45	< 0,001

RR: riesgo relativo. RRR: Reducción del riesgo relativo. IRA: Incremento del riesgo absoluto. NNT: Número necesario a tratar.

Relevancia de los datos: Los datos resultan relevantes, ya que entregan evidencia sobre una nueva alternativa terapéutica en pacientes con CBP que no logran una mejoría bioquímica y clínica mediante el tratamiento de primera línea.

Validez externa: Si bien los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron adecuadamente una población de pacientes que representa a individuos susceptibles de requerir este tratamiento, el perfil étnico (variable de particular relevancia en esta patología) del grupo estudiado difiere del que encontramos en nuestro medio. El grupo control representa de forma adecuada el manejo estándar que reciben los pacientes actualmente. Respecto al bezafibrato, este es un medicamento que se encuentra disponible en nuestro contexto y pareciera ser una alternativa razonable en el manejo de pacientes con CBP, aunque se requie-

ren estudios que evalúen su uso a nivel poblacional. Sin embargo, dado su mecanismo de acción a nivel nuclear, presenta varios efectos adversos aparte del buscado como *outcome* en este estudio, por lo que resulta necesario realizar evaluaciones de seguridad y resultados a largo plazo, así como una valoración dirigida de su efecto dosis dependiente.

Conclusiones

En pacientes con CBP y respuesta inadecuada al tratamiento estándar con AUDC, la adición de bezafibrato a la terapia con el estándar de cuidado ha demostrado estar asociada con una mayor tasa de respuesta bioquímica completa, además de cambios positivos concordantes en los *outcomes* sintomáticos reportados por los pacientes.

Referencias

- Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Eng J Med*. 2018;378:2171-81.
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD009145.
- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
- Colmenero J, Forner A, Londoño MC, et al. Therapy in liver diseases 2019. 1st ed. Barcelona (Spain): c2019. Chapter 6, Pruritus in Cholestasis: Pathogenesis and Treatment, p. 41-50.
- Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassani F, Bianchi G, Lenzi M, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:431.
- Parés A. Novel Treatment Strategies for Primary Biliary Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2017;37:60-72.
- Parés A, Caballería L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
- Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136:1281-7.
- Kumagi T, Guindi M, Fisher SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-94.
- Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361-7.
- Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1840-5.
- Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM, Amigo L, Rigotti A, Nervi F, et al. Fibrates induce mdr2 gene expression and biliary phospholipid secretion in the mouse. *Biochem J*. 1996;314:781-6.
- Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*. 2000;43:527-50.
- Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2015;62(2):635-43.
- Pellicciari R, Costantino G, Camaioni E, Sadeghpour BM, Entrena A, Willson TM, et al. Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship of a series of body and side chain modified analogues of chenodeoxycholic acid. *J Med Chem*. 2004;47:4559-69.
- Wang YD, Chen WD, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response. *Hepatology*. 2008;48:1632-43.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

- acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
- 20.- Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149:1804-12.
- 21.- Chen S, Duan W, You H, Jia J. A brief review on prognostic models of primary biliary cholangitis. *Hepatology Int.* 2017;11:412-18.
- 22.- Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549-57.
- 23.- Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for longterm prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-50.