

El ácido ursodesoxicólico y su aplicación en la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística

M. García Peris, C. Ribes Koninckx
Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

Con el aumento en la esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística (FQ), se ha incrementado la atención hacia otras manifestaciones de la enfermedad, como la afectación hepática. La enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística (EHAFQ) se ha convertido en la segunda causa de mortalidad de estos pacientes. El diagnóstico de la afectación hepática en la FQ es difícil, pues predominan las manifestaciones subclínicas, y puede ser asintomática incluso cuando ya ha comenzado la lesión fibrótica del hígado. Se están realizando avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y de los mecanismos de fibrogénesis, que permitirán desarrollar futuras estrategias terapéuticas, así como identificar a los pacientes de riesgo que se pudieran beneficiar de una terapia precoz o profiláctica. Sin embargo, actualmente, el ácido ursodesoxicólico (UDCA) es el único tratamiento disponible para estos pacientes. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la patogenia y el diagnóstico de la EHAFQ, así como de los mecanismos de acción del UDCA y los beneficios de su utilización.

Palabras clave

Fibrosis quística, afectación hepática, ácido ursodesoxicólico

Abstract

Title: Ursodeoxycholic acid and its application in liver disease associated with cystic fibrosis

Because of improved life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF), the attention has increased towards other signs of the disease such as the hepatic affectation. The cystic fibrosis related liver disease (CFRLD) has become the second cause of mortality in these patients. Clinical diagnosis of liver disease in cystic fibrosis is difficult because the fibrotic liver lesion usually develops in asymptomatic individuals. In recent years, advances in the understanding of the pathogenesis of disease and of the mechanisms of liver fibrogenesis are leading to novel therapeutic approaches, as well as to identify patients at risk for the development of liver disease. However, at present ursodeoxycholic acid (UDCA) is the only available treatment for these patients. The aim of this work is to update the knowledge about the pathogenesis and diagnosis of CFRLD and to review the mechanisms of action of UDCA and its benefits when used in these patients.

Keywords

Cystic fibrosis, liver disease, ursodeoxycholic acid

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiorgánica de origen genético, que afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 recién nacidos¹. Cuando se describió por primera vez en 1938, la enfermedad tenía un curso mortal durante la infancia temprana. Actualmente, la supervivencia media es de 30-40 años. Con la mejora en la esperanza de vida, la atención hacia otras manifestaciones de la enfermedad ha aumentado, como los problemas hepáticos, que actualmente se consideran la segunda o tercera causa de muerte en los pacientes con FQ².

La falta de marcadores biológicos para evaluar la disfunción de las células biliares, junto con la dudosa utilidad del diagnóstico histológico, han condicionado una ausencia de criterios diagnósticos de la enfermedad. Por estas razones, la prevalencia estimada de la enfermedad hepática asociada a la FQ varía enormemente, desde el 2 hasta el 37%, según los estudios consultados^{1,2}. Los estudios prospectivos muestran una incidencia acumulada del 27-35%², sin casos incidentes después de los 18 años de edad.

Patogenia

El defecto genético de la FQ se produce en el producto proteico denominado «regulador transmembrana de la fibrosis quística» (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*). La ausencia o disfunción de este canal de cloro, dependiente de AMPc, afecta al transporte transmembrana de iones cloruro, lo que imposibilita la correcta hidratación luminal en las diferentes glándulas exocrinas. Las evidencias actuales sugieren que la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística (EHAFQ) se relaciona con este defecto básico. El gen *CFTR* tiene su expresión hepatobiliar en la zona apical de los colangiocitos y en las células epiteliales de la vesícula biliar. No se expresa en los hepatocitos ni en otras células hepáticas, y su función principal es la regulación de la secreción ductular.

En condiciones fisiológicas, este canal AMPc estimula la secreción de iones cloruro, creando un potencial luminal negativo y un gradiente osmótico que facilita la secreción pasiva de agua y sodio, así como el intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. La ausencia o disfunción del CFTR reduce, por tanto, la fluidez de la bilis y la alcalinidad, lo

TABLA 1**Factores que influyen en la patogenia de la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística**

| Factores ambientales | Factores genéticos independientes del gen <i>CFTR</i> |
|------------------------------|---|
| Desnutrición | Deficiencia de la α -1-antitripsina |
| Factores yatrogénicos | Gen del TGF- β |
| Deficiencia de antioxidantes | Gen de glutatión S transferasa p1 |
| Hepatitis virales | Gen <i>MBL2</i> |

CFTR: cystic fibrosis transmembrane regulator; TGF- β : factor transformador del crecimiento beta; *MBL2*: lectina fijadora de manano 2.

que hace que se formen tapones en los ductos intrahepáticos. Este bloqueo de los ductos biliares conduce a una colestasis crónica, una inflamación y una fibrosis periportal. Se cree que las alteraciones en la secreción biliar provocan un aumento de los ácidos biliares glucoconjugados, que estimulan directamente y/o por la activación de citocinas la célula diana de la fibrosis hepática, o célula estrellada. Esta fibrosis evoluciona a una cirrosis biliar focal y, posteriormente, a una cirrosis biliar multilobular y a una hipertensión portal.

Actualmente se desconoce por qué sólo un tercio de los pacientes con FQ desarrollan EHAFO, así como la causa de la variabilidad de su gravedad. Aunque parece que el desarrollo de la afectación hepática está relacionado con un genotipo grave, no se han asociado mutaciones específicas del *CFTR* a la presencia y la gravedad de la EHAFO, lo que sugiere una patogenia multifactorial¹, en la que podrían estar implicados otros genes y factores ambientales (tabla 1).

Evolución natural y factores de riesgo

La EHAFO es una complicación relativamente temprana de la FQ. Suele empezar a ser clínicamente visible hacia el final de la primera década de la vida. Cada vez es más evidente su inicio precoz, incluso en el periodo intrauterino, sobre todo en pacientes con historia de íleo meconial, ya que se ha observado que el mismo transportador dependiente de sodio localizado en el íleon terminal está presente también en la membrana apical de los colangiocitos³. Con menor frecuencia puede presentarse en forma de ictericia colestásica neonatal, que suele resolverse espontáneamente en los primeros meses de vida.

Tiene un curso lentamente progresivo; la función hepatocelular se mantiene hasta los estadios finales de la enfermedad, aunque el desarrollo de complicaciones por hipertensión portal suele ser más temprano. Varios factores de riesgo parecen tener una asociación significativa con el desarrollo de EHAFO, como el sexo masculino, la historia de íleo meconial, la presencia de insuficiencia pancreática y el genotipo grave². El papel de estos factores no se ha confirmado de manera determinante. El predominio en el sexo masculino sugiere que puede haber factores endocrinos que ejerzan un efecto protector en las mujeres con FQ. En los pacientes con historia de íleo meconial, hay que tener en cuenta también otros factores de riesgo para el desarrollo de afectación hepática, como la cirugía abdominal, la necesidad de resecciones intestinales y la nutrición parenteral prolongada.

TABLA 2**Manifestaciones en la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística**

| Mecanismo de la lesión | Manifestaciones clínicas | Frecuencia | |
|---|--|--|------|
| Por alteración del <i>CFTR</i> | Cirrosis biliar focal | 20-30% | |
| | Cirrosis biliar multilobular | 10% | |
| | Hipertensión portal | 2-5% | |
| | Colangitis esclerosante | <1% | |
| | Colestasis neonatal | Raro | |
| | Colelitiasis | 15% | |
| Origen yatrogénico | Esteatosis hepática | 23-67% | |
| | Secundario a afectación de otros órganos | Síndrome metabólico | Raro |
| | | Insuficiencia cardíaca dcha. Fibrosis pancreática | Raro |
| Elevación asintomática de las pruebas de función hepática | | 10-46% | |
| Hepatomegalia | | 30% | |

Modificada de Colombo et al.¹.

Con el aumento de la esperanza de vida, el impacto de la EHAFO avanzada en la función pulmonar y en el estado nutricional se va haciendo más evidente. Durante la progresión de la enfermedad, los pacientes presentan más riesgo de desarrollar complicaciones extrahepáticas, como desnutrición, aumento de resistencia a la insulina, osteodistrofia y mayor frecuencia de infecciones respiratorias¹.

Diagnóstico y seguimiento

La EHAFO está frecuentemente infradiagnosticada, pues suele presentarse con manifestaciones subclínicas. Es difícil detectarla⁴, pero es importante mantener un alto índice de sospecha, ya que sólo las lesiones precoces son potencialmente reversibles. La situación clínica más habitual es el hallazgo de hepatomegalia en una exploración de control, acompañada o no de alteraciones bioquímicas (tabla 2). En ocasiones se presentan alteraciones bioquímicas leves o intermitentes, que han demostrado una baja sensibilidad y poca correlación con los hallazgos histológicos. En un estudio prospectivo de 121 pacientes con FQ realizado por Colombo et al., hasta un 41% de los pacientes presentaron niveles elevados de enzimas hepáticas en al menos una ocasión, sin desarrollar posteriormente EHAFO².

En este mismo estudio, los autores consideran como criterios clínicos de EHAFO la presencia de al menos dos de los siguientes criterios, en al menos dos determinaciones consecutivas a lo largo de un año:

1. Hepatomegalia clínica (>2 cm bajo el reborde costal) confirmada ecográficamente.
2. Elevación de los niveles de transaminasas por encima de los valores normales (al menos dos de los valores de GOT, GPT y GGT).

3. Alteración ecográfica diferente a la hepatomegalia. No se incluye la presencia de esteatosis hepática como criterio diagnóstico.

Recientemente, se ha planteado la utilidad diagnóstica de la colangiografía por resonancia magnética (colangio-RM), por su carácter no invasivo y por su alta sensibilidad y especificidad similar a la obtenida mediante colangiografía pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) a la hora de valorar los conductos biliares. La biopsia hepática no está exenta de morbimortalidad y, además, puede llevar a errores en su interpretación, dada la distribución focal de la lesión. En un estudio prospectivo de 26 adultos con FQ, se concluye que la colangio-RM es una técnica útil para el estudio de la EHAFO, por haber detectado anomalías en todos los pacientes previamente filiados de hepatopatía y por detectar lesiones ductulares no apreciables por otras técnicas de imagen⁵ (figura 1).

La biopsia hepática puede ser útil para determinar si la lesión predominante es la esteatosis o la cirrosis biliar focal, para establecer la extensión de la fibrosis o para descartar otras lesiones. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en realizar una biopsia hepática en los pacientes con FQ, ya que es una técnica invasiva y no existe un tratamiento curativo para la enfermedad.

Durante el seguimiento debe realizarse una cuidadosa exploración física de los pacientes, con palpación y medida del hígado y del bazo, así como una evaluación anual de la función hepática y una eco-Doppler hepatobiliar anual⁶.

Tratamiento

Se están desarrollando potenciales estrategias terapéuticas, como la terapia génica, la administración exógena de 5-nucleótido trifosfato o la glibenclamida como estimulante de la secreción de los colangiocitos, todas ellas en fase experimental. El ácido biliar ursodesoxicólico (UDCA) es el único tratamiento para la EHAFO actualmente utilizado en la práctica asistencial.

Para entender el mecanismo de acción del UDCA es necesario recordar algunas propiedades de los ácidos biliares. Éstos son los principales constituyentes de la bilis. Se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y su función principal es la absorción y el transporte de los lípidos de la dieta y las vitaminas liposolubles. Se clasifican en ácidos biliares primarios (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico), que, por la acción de las bacterias intestinales, pasan a ácidos biliares secundarios (ácido desoxicólico, ácido litocólico y UDCA). En condiciones normales, el UDCA representa el 5% del total de ácidos biliares. Por sus características bioquímicas, los ácidos biliares poseen diferentes grados de hidrofobicidad. Los ácidos litocólico y desoxicólico son los más hidrofóbicos, seguidos del ácido quenodesoxicólico, el ácido cólico y el UDCA, que es el más hidrofílico.

En las enfermedades del tracto biliar y/o del epitelio ductal se produce una alteración del transporte de los ácidos biliares a la bilis, de manera que se acumulan en la sangre y el tejido hepático. La acumulación de los ácidos biliares hidrofóbicos, capaces de insertarse en las membranas celulares, es la responsable del daño hepático.

Se han descrito diferentes mecanismos de acción del UDCA⁷⁻⁹:

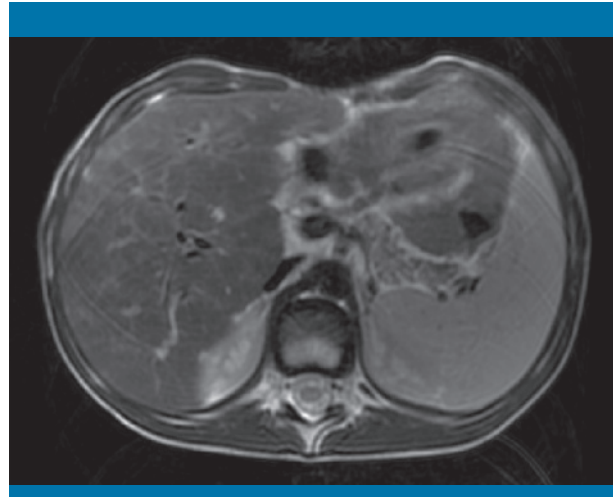


Figura 1. Colangio-RM: dilatación de la vía biliar intrahepática

- Reemplazamiento de los ácidos biliares tóxicos (hidrofóbicos). Se ha demostrado que la administración oral de UDCA en dosis de 10-15 mg/kg/día logra aumentar hasta un 40-60% la presencia del UDCA en los ácidos biliares circulantes.
- Efecto citoprotector. Al ser un ácido hidrofílico, disminuye la polaridad de las membranas y las protege de la acción detergente de los ácidos biliares lipofílicos, por lo que tiene un efecto estabilizador de las membranas celulares. Además, protege la membrana a nivel mitocondrial, impidiendo el efecto proapoptótico de los ácidos biliares tóxicos.
- Efecto antioxidante. Los ácidos biliares tóxicos son capaces de activar las células de Kupffer que, a su vez, secretan formas oxidantes. Se ha observado que el UDCA puede impedir la activación de las células de Kupffer.
- Estimulación de la secreción biliar (colerético). El UDCA es capaz de estimular la expresión génica de transportadores biliares, así como la exocitosis y la inserción en la membrana de esos transportadores. Además, aumenta la secreción de bicarbonato al canalículo biliar.
- Efecto inmunomodulador. La colestasis induce la expresión del antígeno mayor de histocompatibilidad HMC de clase I en los hepatocitos, que produce la activación de los linfocitos T citotóxicos. El tratamiento con UDCA regula a la baja la expresión anómala del HMC de clase I en los hepatocitos. Además, activa el receptor de los glucocorticoides, con el consiguiente efecto antiinflamatorio.

El UDCA se utiliza en diferentes patologías que cursan con colestasis crónica. Es un fármaco bien tolerado y con pocos efectos secundarios. En ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado la mejora de los parámetros bioquímicos hepáticos tras el tratamiento con UDCA¹⁰, así como la mejora en el drenaje biliar y en la histología hepática¹¹. Sin embargo, no existe evidencia de que la mejora bioquímica se correlacione con una disminución de la fibrosis; se ha observado que el tratamiento con UDCA no modifica los niveles séricos ni fecales de los marcadores de fibrosis hepática, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleu-

cina 8 (IL-8) y otras citocinas implicadas en la fibrogénesis hepática¹², lo que pone en duda la acción del UDCA sobre la lesión fibrótica ya establecida.

Los estudios sugieren que las dosis altas de UDCA (20 mg/kg/día) tienen una mejor respuesta que las dosis habituales (10-15 mg/kg/día), probablemente por los problemas de absorción intestinal que presentan los pacientes con FQ.

Actualmente no se dispone de datos sobre el impacto en la historia natural de la enfermedad, ni sobre la mortalidad o la necesidad de trasplante hepático, por lo que son necesarios más estudios sobre la efectividad del UDCA a largo plazo¹³.

En la unidad de fibrosis quística de nuestro centro controlamos a 107 pacientes con FQ, de los que actualmente 15 (14%) están diagnosticados de EHAFO y en tratamiento con UDCA. Se ha realizado una colangio-RM en 6 de estos pacientes (40%), en la que se han detectado anomalías de la vía biliar en 4 de ellos. En 2 de los pacientes con alteraciones en la colangio-RM no había alteraciones morfológicas ni estructurales en la ecografía, coincidiendo con lo descrito en la bibliografía. En la actualidad se considera la colangio-RM como la mejor técnica para detectar anomalías ductulares biliares de manera precoz, lo que permite comenzar en estos pacientes la administración de UDCA precozmente para intentar evitar la progresión de la enfermedad. ■

Bibliografía

1. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43 Supl 1: 49-55.
2. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Constantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology.* 2002; 36(6): 1.374-1.382.
3. Hulzebos CV, Voshol PJ, Wolters H, Kruit JK, Ottenhof R, Groen AK, et al. Bile duct proliferation associated with bile salt-induced hypercholesterolemia in Mdr2 P-glycoprotein-deficient mice. *Liver Int.* 2005; 25: 604-612.
4. Williams S, Goodman R, Thomson A, Mchugh K, Lindsell D. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol.* 2002; 57: 365-370.
5. Pérez-Aguilar F, Martínez-Sanjuan V, Montoliu G, Lloret M, Ferrer-Calvete J, Ponce J, et al. Utilidad de la colangiorresonancia magnética en el estudio de la enfermedad hepatobiliar en pacientes adultos con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol.* 2001; 24(3): 122-126.
6. Sokol, Ronald, Durie, Peter R. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28 Supl 1: 1-13.
7. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 979-995.
8. Beuers U, Boyer J, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology.* 1998; 28(6): 1.449-1.453.
9. Kumar D, Tandon R. Use of ursodeoxycholic acid in liver diseases (review). *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 3-14.
10. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta AM; Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic acid in Cystic Fibrosis. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology.* 1996; 23(6): 1.484-1.490.
11. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology.* 1998; 27(1): 166-174.
12. Muñoz Codoceo R. Detección de marcadores precoces de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística [tesis doctoral]. Madrid, 2004.
13. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ácido ursodesoxicólico para la enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane plus, 2006, n.º 3.