

RESPUESTA ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA ÁCIDO CÓLICO

INTRODUCCIÓN

El término colestasis comprende todas las situaciones en las cuales existe un impedimento en el flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, lo que produce alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas.

De acuerdo a su mecanismo de producción, las colestasis se clasifican universalmente en intra o extrahepática, según la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (1994), ya que provee un esquema práctico con importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Los mecanismos involucrados en las colestasis intrahepáticas familiares suceden por:

1. Alteración del transporte canalicular de los componentes normales de la bilis, debido a mutaciones en los genes que codifican estos transportadores.
2. Defectos en la síntesis de ácidos biliares, a consecuencia de diferentes deficiencias enzimáticas específicas, debidas a mutaciones¹.

El trastorno de la síntesis de ácidos biliares (en inglés EVPC, causados por defectos únicos de enzimas (SED) o trastornos del espectro de Zellweger (en inglés ZSD), conduce a la acumulación de ácidos biliares atípicos hepatotóxicos, que desarrollan una enfermedad fatal progresiva del hígado.

El deterioro en la síntesis de ácidos biliares causa que los hepatocitos metabolizan continuamente los ácidos biliares del colesterol. El resultado es la continua producción de altas concentraciones de ácidos biliares atípicos y bilis, que pueden causar daño celular progresivo. La enfermedad del hígado asociada a estas condiciones es progresiva, y si no se trata puede conducir a la muerte por cirrosis e insuficiencia hepática².

El diagnóstico precoz es fundamental. El primer paso es reconocer al paciente con colestasis, que se presenta con hiperbilirrubinemia directa pero, en ocasiones, ésta puede ser subclínica y manifestarse con coagulopatía o enfermedad ósea originadas por deficiencias de vitaminas liposolubles. Frente a un neonato con colestasis es fundamental considerar, en primer lugar, las enfermedades tratables que la causan tales como: sepsis, galactosemia, tirosinemia, endocrinopatías y la rápida exclusión de atresia de vías biliares.

El laboratorio desempeña un papel muy importante en el diagnóstico de los síndromes genéticos que nos ocupan. Inicialmente, debemos cuantificar el grado de lesión o daño hepático (nivel de transaminasas), disminución del flujo biliar (nivel de bilirrubina) y la función sintética hepática (dosaje de albúmina y factores de coagulación)¹.

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente los datos de incidencia son desconocidos; sin embargo, se encontró un estudio en Vancouver (Canadá) entre 1969 y 1996 que correspondió a 40 casos por 100.000 nacidos vivos³.

Respecto a la prevalencia, los datos disponibles indican que a nivel mundial podría ser de 1 a 9 /1.000.000⁴; en Europa de 0,06 en 100.000⁵ y en Estados Unidos de 1 en 100.000⁶ nacidos. La prevalencia en nuestro país es desconocida.

Dado que el número de pacientes afectados por errores congénitos en la síntesis de los ácidos biliares primarios es escaso, esta enfermedad se considera de muy baja incidencia, por lo que el ácido cólico (Orphacol®) fue designado medicamento huérfano el 18 de diciembre de 2002 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés). La Comisión Europea concedió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 12 de septiembre de 2013⁷.

Por su parte, el 17 de marzo de 2015 la FDA aprobó las cápsulas de Cholbam® (ácido cólico), destinadas a pacientes pediátricos y adultos con trastornos de la síntesis de ácidos biliares, debido a defectos enzimáticos únicos y para pacientes con trastornos peroxisomales (incluidos los trastornos del espectro de Zellweger⁸). La aprobación de la FDA se basó en reportes de serie de casos con un total de 77 pacientes con trastornos de síntesis de ácido biliar y 34 pacientes con trastornos peroxisomales. La administración de ácido cólico disminuyó la lesión hepática y aumentó la talla y el peso; el 67% de los pacientes con trastornos de síntesis de ácidos biliares tratados sobrevivieron durante más de 3 años. Algunos de estos sobrevivientes siguieron siendo tratados exitosamente por más de 20 años. La diarrea ha sido el evento adverso (EA) más comúnmente observado⁹.

TECNOLOGÍA

IFA: ácido cólico (AC)

Código ATC: A05AA03

Orphacol® es un medicamento que contiene ácido cólico (AC) -el principal ácido biliar que produce el hígado- que se encuentra en la bilis y ayuda a digerir las grasas. Dicho medicamento suple el ácido cólico del que carece el paciente y de esta forma, ayuda a reducir la producción de ácidos biliares anormales y contribuye a normalizar la actividad de la bilis en el sistema digestivo, aliviando los síntomas generados por el daño hepático, que puede desencadenar insuficiencia hepática potencialmente mortal.

El medicamento es utilizado para tratar adultos y niños (a partir del mes de edad) que poseen cantidades insuficientes de dos enzimas hepáticas específicas 3β -hidroxi- Δ 5-C27-esteroide oxidoreductasa (3 β -HSD) y Δ 4-3-oxosteroide-5 β -reductasa (Delta (4)-3-oxo-R) o trastornos del espectro de Zellweger. Se presenta en forma de cápsulas y debe tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, con alimento. La dosis diaria es de 5 a 15 mg por kg de peso corporal, que se ajusta para cada paciente dependiendo del nivel de ácidos biliares que presente, con una dosis diaria mínima de 50 mg y una máxima

de 500 mg. Para los niños pequeños que no pueden tragar las cápsulas, el contenido puede mezclarse con leche maternizada o jugo. Se debe suspender el tratamiento si la función hepática no mejora en el plazo de tres meses¹⁰.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del ácido cólico.

Las principales variables de eficacia fueron los cambios de pre y postratamiento en la concentración de metabolitos de ácidos biliares urinarios, química hepática (alanina aminotransferasa-GPT- y aspartato aminotransferasa-GOT-) y las medidas de crecimiento (talla y peso). En cuanto a la eficacia adicional, las variables evaluadas fueron cambios pre a-post-tratamiento en la bilirrubina sérica (total y directa) e histología hepática (para pacientes con biopsias de hígado).

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Palabras clave:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: Cholic acid AND inborn errors AND primary bile acid synthesis. La búsqueda bibliográfica se realizó en Biblioteca Virtual en Salud, Medline, Clinical Trials.gov, PEDro, NIHRSE (INHATA), COCHRANE database, TRIP database, Prospero, NICE, SCIELO y Google académico.

Límites: seres humanos, publicados en los últimos 5 años, sin restricción de lenguaje.

Diseños: RS, MA, ICCAs, estudios analíticos observacionales y series de casos.

De los 24 estudios encontrados se seleccionaron inicialmente 8, de los cuales sólo 5 cumplieron con los puntos finales.

RESULTADOS

Descripción y análisis de los estudios disponibles

La serie de casos de Gonzales et al (2009) incluyó 15 pacientes con 3beta-HSD (N=13) o Delta (4) -3-oxo-R (N=2) con deficiencia confirmada por espectrometría de masa (GC-MS) y la secuenciación de genes, que recibieron AC oral. El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad y la seguridad a largo plazo del tratamiento. Éste se inició a una edad promedio de 3,9 años (rango de 0,3 a 13,1 años). La mediana de seguimiento con tratamiento fue de 12,4 años (rango 5,6 a 15 años). La dosis diaria promedio fue inicialmente de 13 mg/kg y de 6 mg/kg en la última evaluación. El análisis de espectrometría de masa de orina mostró que la excreción de los metabolitos atípicos se redujo en 500 veces y 30 veces en deficiencia de 3beta-HSD y Delta (4) -3-oxo-R, respectivamente y la excreción total de ácido biliar en la orina disminuyó drásticamente. Las biopsias hepáticas realizadas en 14 pacientes, después de al menos 5 años de terapia, mostraron una mejoría notable, especialmente en pacientes con deficiencia de 3beta-HSD. El AC fue bien tolerado en todos los niños, con desarrollo normal, así como en 2 mujeres que tuvieron 4 embarazos

normales durante el tratamiento. La intervención con AC oral demostró ser segura y eficaz, a largo plazo para los defectos de la síntesis de ácidos biliares primarios¹¹.

La EMA (2013) publicó un resumen estructurado que incluyó estudios de 49 pacientes con errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios, tomados de la bibliografía científica (deficiencia de 3beta-HSD N=38 y deficiencia Delta (4) -3-oxo-R N=11). Compararon los resultados de 28 pacientes que recibieron AC con otros que recibieron distintos ácidos biliares o que no recibieron tratamiento con ácidos biliares, demostrándose que el tratamiento con AC reducía la cantidad de ácidos biliares anormales restableciendo las funciones normales del hígado y ayudando a retrasar o prevenir la necesidad de un trasplante hepático.

Los EAs observados con Orphacol® fueron diarrea, prurito, aumento de los niveles de transaminasas y posiblemente formación de cálculos biliares, aunque no se pudo estimar la frecuencia de forma precisa por lo limitado de los datos disponibles. El AC no se debe utilizar en personas que puedan ser hipersensibles (alérgicas) e éste o a cualquiera de los restantes componentes del medicamento. No deben tomarlo los pacientes que estén tomando fenobarbital¹⁰.

El estudio presentado por la Haute Autorité Santé (HAS)(2014), una serie de casos, mostró los beneficios del uso de AC en Francia desde 1993 a 2007; los 15 pacientes incluidos (3beta-HSD, N=13 y Delta (4)-3-oxo-R, N=2) del Departamento de Hepatología Pediátrica Bicêtre UHC, seguidos y tratados con AC, no necesitaron trasplante de hígado, mejoraron la sintomatología general, normalizaron los resultados del laboratorio y mejoraron las lesiones hepáticas histológicas, sin observarse EAs. Varias mujeres tratadas con AC, con embarazos a término, dieron a luz a niños sanos.

Para el tratamiento de la 3beta-HSD ó la Delta (4)-3-oxo-R, la dosis diaria osciló entre 5 y 15 mg/kg en bebés, niños, adolescentes y adultos. En adultos, la dosis diaria no excedió los 500 mg.

Los puntos finales fueron:

- evaluación clínica rutinaria (incluyó peso, talla, tránsito intestinal, existencia de prurito, verificar hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y reflejos tendinosos profundos, realizados antes del tratamiento y luego cada 3 meses el primer año, cada 6 meses hasta el quinto año y luego todos los años. Para la evaluación de la supervivencia global, el recurso al trasplante de hígado se consideró tratamiento fracaso);
- evaluación de laboratorio: función hepática (medida con la misma frecuencia: GOT, GPT, gammaglutamiltranspetidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina total y conjugada, ácido biliar total, tiempo de protrombina y factor V), hemograma, electrolitos, colesterol, triglicéridos y α -fetoproteína.
- ecografía abdominal (todos los años).
- evaluación histológica por biopsia se realizó antes del inicio del tratamiento con AC y al final de 5 años de tratamiento (la etapa de fibrosis y el grado de actividad fue

evaluado en la escala METAVIR- escala que permite categorizar las distintas fases de la enfermedad, de 0 (ausencia de enfermedad) a 4 (cirrosis)

El estudio presentado por la HAS mostró resultados para 3beta-HSD (N=13) a los 5 años del tratamiento y resultados para Delta (4)-3-oxo-R (N=2) a los 5 años del tratamiento, los cuales se describen a continuación.

Resultados para 3beta-HSD (N=13) a los 5 años del tratamiento

La mediana de la edad fue de 10 años (4,6 a 18,4).

Resultados de laboratorio

Informaron que 10 pacientes tenían un perfil humoral hepático normal. Para otros 2 pacientes, la única anomalía observada fue un aumento en la bilirrubina total, respectivamente a 37 y 25 $\mu\text{mol/l}$. La bilirrubina sérica media fue de 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (4-37). Las transaminasas y GGT fueron normales en todos los pacientes. La media del tiempo de Quick fue del 87% (70-100). La esteatorrea evaluada en 7 de los 12 pacientes fue normal (2,1 g/24 h en promedio (1,8 a 3,2)), excepto en 1 paciente a 3,2 g/24 h. La vitamina E fue de 11,5 $\mu\text{mol/l}$ en promedio (7,2 a 21,7), anormal en 5 pacientes. Los ensayos totales de ácidos biliares en suero en todos los pacientes fueron normales, por debajo de 5 $\mu\text{mol/l}$.

Resultados bioquímicos

El análisis de ácidos biliares en orina por GC-MS mostró una reducción en la cantidad de ácidos biliares totales para 0,49 $\mu\text{mol/mmol}$ de creatinina en promedio. En el análisis GC-MS, los ácidos biliares totales en suero fueron normales (<5 $\mu\text{mol/l}$), compuesto esencialmente de ácido desoxicólico y ácido cólico. El examen de GC-MS en orina mostró una clara reducción en la producción del metabolito 3-oxo- Δ^4 .

Resultados radiológicos

La ecografía hepática realizada en todos los pacientes se mantuvo anormal en dos pacientes (aislada esplenomegalia en el ultrasonido para 1 paciente y litiasis vesicular aislada para el otro). Ningún paciente tenía hepatomegalia visible con ultrasonido. La ecografía renal fue normal en todos los pacientes; en particular, se observó la desaparición completa de microquistes renales con tratamiento de 2 a 4 años en 5 pacientes, debido al papel fisiopatológico de los metabolitos anormales producidos específicamente en el caso de la deficiencia 3 β -HSD.

Resultados histológicos

Los resultados histológicos muestran una mejoría en todos los pacientes. Si bien presentaron colestasis y en 10 de ellos, fibrosis portal muy severa antes del inicio del tratamiento, los datos histológicos registrados después de un seguimiento medio de 6,2 años de tratamiento (5,1 a 11,5 años) se mejoran de manera muy significativa.

Resultados para Delta(4)-3-oxo-R (N=2) a los 5 años del tratamiento

Los resultados en todos los criterios de valoración, ya sea en términos de supervivencia global o clínica, biológica o los criterios histológicos, son positivos. Estos 2 pacientes, con 13 años de calidad de vida normal, siguen vivos después de más de 15 años de tratamiento, sin haber requerido trasplante hepático. Los demás criterios muestran clara mejoría.

En cuanto a la seguridad, 4 pacientes presentaron signos de sobredosis de AC (>50 $\mu\text{mol/l}$ frente a un valor normal de <15 $\mu\text{mol/l}$). Un paciente presentó dos episodios de sobredosis sintomática, de origen accidental (casi 10 veces la dosis diaria). La toxicidad se manifestó clínicamente por prurito y diarrea y biológicamente por un aumento en GGT y transaminasas. Todas estas manifestaciones retrocedieron unos días después de suspendido AC; luego, se reinició el tratamiento sin incidentes. En un paciente se informó el desarrollo de cálculos biliares. En más de 180 pacientes-años de tratamiento, en el momento del análisis no se observaron EAs graves¹².

La publicación de Setchell et al (2014) presenta el resumen de una serie de casos (N= 25) que mostró la respuesta al tratamiento con AC. Durante el diagnóstico, los pacientes tenían diversos grados de hiperbilirrubinemia, transaminasas elevadas y, en el examen clínico, hepatoesplenomegalia. Los autores informaron que la mayoría de los pacientes presentaron mala absorción de vitaminas liposolubles. Algunos de ellos fueron tratados con ácido quenodesoxicólico (el único ácido biliar disponible en el tiempo y utilizado para disolver los cálculos biliares). Sin embargo, la aparición de diarrea en niños muy pequeños, así como el aumento de las transaminasas séricas en algunos, llevó a los autores a reemplazarlo con AC.

También se prescribió la combinación de ácido ursodesoxicólico con AC, bajo el supuesto de que las propiedades coleréticas del ácido ursodesoxicólico podrían ofrecer una ventaja adicional, estimulando el flujo biliar. Sin embargo, se observó que la reducción de la producción de metabolitos anormales fue insuficiente cuando se lo administró con ácido ursodesoxicólico. La limitada eficacia de esta combinación podría explicarse por una inhibición competitiva de absorción intestinal de AC por ácido ursodesoxicólico.

Los autores concluyen que el tratamiento con AC evita el trasplante de hígado, al restablecer la regulación de la síntesis de ácidos biliares. No se observó ningún EA con su administración¹³.

El estudio de Heubi et al (2017) es una serie de casos que evalúa la eficacia y seguridad de la administración oral del ácido cólico en pacientes con trastornos de la síntesis de ácidos biliares (BASD) debido a defectos únicos de las enzimas responsables (SED) o a trastornos del espectro de Zellweger (ZSD). Se incluyeron 85 pacientes (63 con SED y 22 con ZSD), de los cuales 79 recibieron al menos una dosis de la medicación por vía oral de 10 a 15 mg/kg diarios. Fueron incluidos en la base de datos estructurada, bajo intención de tratamiento, 70 pacientes (50 con SED y 20 con ZSD). El seguimiento se realizó durante 18 años.

Las variables primarias de eficacia fueron cambios pre/post tratamiento en las determinaciones de los ácidos biliares urinarios atípicos, en los valores de las enzimas hepáticas aspartatoaminotransferasa sérica y alaninaaminotransferasa, talla y peso. Las variables de eficacia adicional incluyeron cambios en la bilirrubina sérica y la histología hepática.

El AC mejoró significativamente:

- las puntuaciones del metabolito de los ácidos biliares en la orina ($p < 0,0001$) y de la aspartatoaminotransferasa sérica y alaninaaminotransferasa ($p < 0,0001$) en pacientes con SED y ZSD;
- los percentilos de la talla y el peso en ambos grupos, pero sólo el cambio de peso fue significativo ($p < 0,05$);
- la bilirrubina directa en suero después del tratamiento ($p < 0,001$) en la población por intención de tratar, y
- las biopsias hepáticas, mostraron hallazgos estables o mejoría histológica en todos los parámetros, excepto en los puentes de fibrosis.

El perfil de seguridad general del ácido cólico fue favorable, sin EA graves o muertes relacionadas con la intervención. La diarrea es un EA conocido por el exceso de dosificación con AC, y durante el período de estudio de 18 años fue documentada en 6 pacientes. Ninguno de los casos de enteritis o diarrea se evaluaron como asociados a la medicación del estudio, y ninguno de los episodios llevó a la interrupción del tratamiento. Un total de 21 pacientes murieron durante el período de estudio y 1 paciente después del período de estudio. La mortalidad no se consideró relacionada con la administración del AC en ningún caso.

El AC oral es seguro, eficaz y bien tolerado tratamiento para BASD. debido a SED y ZSD¹¹.

CONCLUSIONES

Los errores innatos de la síntesis de ácidos biliares son trastornos genéticos ultra raros que, por lo general, se presentan en neonatos y se caracterizan por la falta de producción de ácidos biliares normales y su acumulación.

De la información obtenida de las series de casos evaluadas, se puede inferir que el tratamiento con AC por vía oral demostró la seguridad y eficacia del medicamento a largo plazo pues redujo la cantidad de ácidos biliares anormales en los pacientes, restableciendo las funciones normales del hígado y ayudando a retrasar o prevenir la necesidad de un trasplante hepático. Se concluye que es un tratamiento seguro, eficaz y bien tolerado para BASD, debido a SED y ZSD en pacientes con disfunción hepática. Dada la naturaleza de estas enfermedades, la comprensión de sus historias naturales y su pronóstico, no puede considerarse la evaluación de la eficacia terapéutica del AC mediante estudios controlados aleatorizados contra placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis genéticas. Arch Argent Pediatr. 2009; 107: 340-6.
2. Heubi J, Bove K, Setchell K. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. JPGN. 2017; 65: 321-6.
3. Applegarth D, Toone J, Lowry B. [Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996.](#)
4. [ORPHANET.](#)
5. NHS. [Cholic acid \(Orphacol®\).](#)
6. UP to DATE. [Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features](#)
7. EMA. [Orphacol, colic acid.](#)
8. FDA. Disponible en:
<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm438572.htm>
9. FDA. Disponible en: www.accessdata.fda.gov.
10. EMA. [Resumen del EPAR para el público general: Orphacol ácido cólico.](#)
11. Gonzales, E, Gerhardt M, Fabre M, Setchell K, Davit-Spraul A, Vincent I et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology. 2009; 137: 1310-20.
12. HAS - Medical, Economic and Public Health Assessment Division. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion. [ORPHACOL. 2014; 1-20](#)
13. Setchell K. Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease, in Bile Acid Biology and Its Therapeutic Implications: Proceedings of the Falk: Symposium 141 (XVIII International Bile Acid Meeting) Held in Stockholm, Sweden: Springer. 2004; 3-16.