

Colangitis biliar primaria: Evaluación del panorama terapéutico en evolución



Descargo de responsabilidad

- *Los profesionales pueden debatir sobre productos no autorizados o usos no autorizados de productos autorizados; estas situaciones pueden reflejar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *USF Health y touchIME han aconsejado a los profesores presentadores que se aseguren de revelar cualquier referencia de este tipo que se haga a un uso extraoficial o no autorizado*
- *La mención de estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME no supone ni implica la aprobación por parte de USF Health o touchIME de ningún producto o uso no autorizado*
- *USF Health y touchIME no aceptan ninguna responsabilidad por errores u omisiones*

Gestión de pacientes en primera línea: objetivos del tratamiento y estratificación del riesgo

Dr Mitchell L Shiffman

Bon Secours Liver Institute
Richmond, VA, USA



La estratificación del riesgo antes del tratamiento puede fundamentar el tratamiento de la CBP

Terapia con AUDC y estratificación del riesgo

Evaluaciones iniciales

Historial del paciente

- Edad
- Sexo
- Antecedentes de complicaciones de cirrosis*
- Síntomas: prurito, fatiga
- Complejo sicca

Pruebas clave

- Análisis de sangre: ALP, bilirrubina, AST, ALT, GGT, plaquetas
- Ecografía hepática
- Medición de la rigidez hepática
- Densidad ósea

Estado de la enfermedad antes del tratamiento y estratificación del riesgo

Determinar el riesgo de progresión de la enfermedad antes del tratamiento utilizando la edad, el sexo, marcadores bioquímicos y el estadio de la enfermedad

Bajo riesgo

- Elevación moderada de ALP **Y**
- Bilirrubina normal **Y**
- Albúmina normal **O**
- Fibrosis temprana o inexistente

Riesgo intermedio-alto

- ≥1 de lo siguiente:
 - Edad de diagnóstico <45 años
 - ALP >1,5X LSN
 - Bilirrubina anormal
 - Albúmina baja
 - Fibrosis avanzada/cirrosis temprana (Child-Pugh A)

Considerar la remisión para una evaluación adicional

- Cirrosis descompensada* (Child-Pugh B o C) **O**
- Bilirrubina >2X LSN **O**
- Prurito intenso

Seguimiento regular

según el perfil de riesgo

¿Necesita remisión?

Sí

Evaluación complementaria

No

Si está indicado el seguimiento local

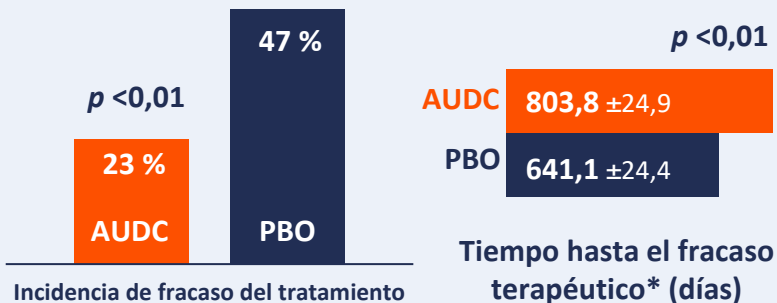
*Ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía. ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; GGT: gamma-glutamilttransferasa; LSN: límite superior de normalidad. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:929–39.

El AUDC es un tratamiento eficaz de primera línea, pero no todos los pacientes responden a él



Eficacia de 13–15 mg/kg/día de AUDC dividido en 3 o 4 dosis frente a PBO en pacientes con CBP¹

AUDC, $n = 86$; PBO, $n = 86$



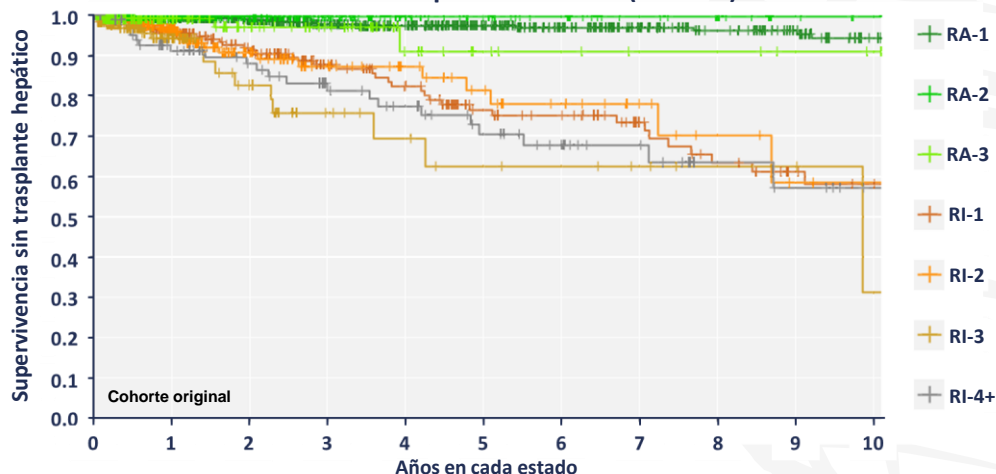
La incidencia de los AA más frecuentes con AUDC en ensayos controlados con PBO fue baja (~1–3 % de los pacientes):¹

- Diarrea
- Leucocitopenia
- Erupción cutánea
- ↑ creatinina
- Úlcera péptica
- Trombocitopenia
- ↑ glucosa en sangre



La pérdida de respuesta bioquímica al AUDC en cualquier momento se asocia con un mayor riesgo de trasplante hepático²

Supervivencia sin trasplante de hígado a partir de estados de respuesta al AUDC (N = 823)[†]



Con el tiempo, la respuesta adecuada (RA) siempre se asocia a una mejor supervivencia libre de trasplante hepático que la respuesta inadecuada (RI)²

*Excluyendo la duplicación de la bilirrubina sérica y la retirada voluntaria, e independientemente del estado histológico o de los niveles basales de bilirrubina (>1,8 o ≤1,8 mg/dl). †Figura reproducida bajo licencia CC BYNC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Los pacientes pasan al inicio de la siguiente curva de supervivencia al cambiar de estado; las curvas verdes incluyen pacientes con RA en estados 1, 2 o 3; las curvas naranjas incluyen pacientes con RI en estados 1, 2 o 3; la curva gris incluye pacientes con respuesta inadecuada más allá del estado 4.² AA: acontecimiento adverso; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; RA: respuesta adecuada; RI: respuesta inadecuada; PBO: placebo. 1. FDA. Ácido ursodesoxicólico IP. 2023.

Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020675s028lbl.pdf (consultado el 9 de octubre de 2024); 2. Roberts SB, et al. *JHEP Reports*. 2024;6:1–10.

El seguimiento del tratamiento guía la pauta continua de la CBP

AUDC en primera línea
(13–15 mg/kg VO al día)

Evaluar el riesgo de progresión en función de la respuesta al tratamiento

Se han publicado diferentes criterios para calificar la respuesta, por ejemplo, GLOBE; UK-PBC



Evaluar la respuesta en un plazo de 6–12 meses



Análisis de sangre: ALP, bilirrubina, AST, ALT, GGT, albúmina, plaquetas



Evaluar si hay indicios de fibrosis/cirrosis, por ejemplo, elastografía

Tratamiento de la enfermedad

- Prurito
- Fatiga
- Complejo sicca
- Densidad ósea
- Riesgo CV
- Enfermedad autoinmunitaria concurrente
- Síndrome metabólico

Bajo riesgo

- Respuesta adecuada al AUDC, p. ej.,
- ALP $\leq 1,5X$ LSN Y
 - Bilirrubina normal Y
 - Fibrosis temprana o inexistente

Continuar con AUDC y evaluar la respuesta cada 12 meses

Riesgo intermedio-alto

- Intolerancia o respuesta inadecuada al AUDC, p.ej.,
- ALP $> 1,5X$ LSN O
 - Aumento de la bilirrubina/niveles $> LSN$ O
 - Albúmina $< LIN$ O
 - Fibrosis o cirrosis progresiva/avanzada

Evaluación adicional para determinar el riesgo/beneficio o del tratamiento de segunda línea

Considerar la remisión para una evaluación adicional

- Cirrosis descompensada*
- Cirrosis compensada con HP significativa
- Bilirrubina $> 2X$ LSN
- AST o ALT $> 5X$ LSN
- Prurito intenso

¿El riesgo/beneficio favorece el tratamiento?

No
Remisión terciaria

*Child–Pugh B o C, ascitis, hemorragia varicosa. ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; CV: cardiovascular; GGT: gamma-glutamilttransferasa; HP: hipertensión portal; LIN: límite inferior de normalidad; LSN: límite superior de normalidad; VO: vía oral. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:929–39.

Secuenciación del tratamiento después de la primera línea para optimizar los resultados en pacientes con CBP

Dr Mitchell L Shiffman

Bon Secours Liver Institute
Richmond, VA, USA



Los fármacos aprobados se dirigen a diferentes aspectos del desencadenante de la CBP

Fármaco (MdA)	Indicación	Contraindicaciones
OCA¹ (agonista FXR)	<p>Tratamiento de adultos con CBP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sin cirrosis o • con cirrosis compensada, sin indicios de hipertensión portal <p>bien <i>en combinación</i> con AUDC (si hay respuesta inadecuada al AUDC), o como <i>monoterapia</i> en pacientes que no pueden tolerar el AUDC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis descompensada (por ejemplo, Child–Pugh clase B/C) o un episodio previo de descompensación • Cirrosis compensada con indicios de hipertensión portal • Obstrucción biliar completa
Elafibranor² (agonista selectivo de PPAR- α /- δ)	<p>Tratamiento de adultos con CBP:</p> <p>bien <i>en combinación</i> con AUDC (si hay respuesta inadecuada al AUDC), o como <i>monoterapia</i> en pacientes que no pueden tolerar el AUDC</p>	<p>Ninguna</p>
Seladelpar³ (agonista selectivo de PPAR- δ)	<p>Tratamiento de adultos con CBP:</p> <p>bien <i>en combinación</i> con AUDC (si hay respuesta inadecuada al AUDC), o como <i>monoterapia</i> en pacientes que no pueden tolerar el AUDC</p>	<p>Limitaciones de uso: No recomendado en pacientes con o que desarrollen cirrosis descompensada (por ejemplo, ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía hepática)</p>

Los fármacos de segunda línea aprobados pueden abordar diferentes necesidades de tratamiento

Ácido obeticólico (AOC)



N = 216

- Pacientes con CBP que recibieron AUCD durante ≥ 12 meses
- El 93 % recibió AUCD o PBO más AOC
- El 7 % recibió monoterapia con AOC

	AOC 10 mg (n = 73)	Ajuste de la dosis de AOC (n = 70)	PBO (n = 73)
Criterio de valoración combinación primaria			
Tasa de respuesta	48 %	46 %	10 %
Componentes del criterio principal de valoración			
ALP <1,67X LSN	55 %	47 %	16 %
↓ ALP ≥ 15 %	78 %	77 %	29 %
Bilirrubina total \leqLSN	82 %	89 %	78 %
Reacciones adversas clínicamente significativas:			
<ul style="list-style-type: none"> • Descompensación/fallo hepático* • Prurito intenso • Reducción del HDL-C 			

*En pacientes con CBP con cirrosis.

ALP: fosfatasa alcalina; AUCD: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LSN: límite superior de la normalidad; PBO: placebo. FDA. Ácido ursodesoxicólico IP. 2023. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020675s0281bl.pdf (consultado el 5 de noviembre del 2024).

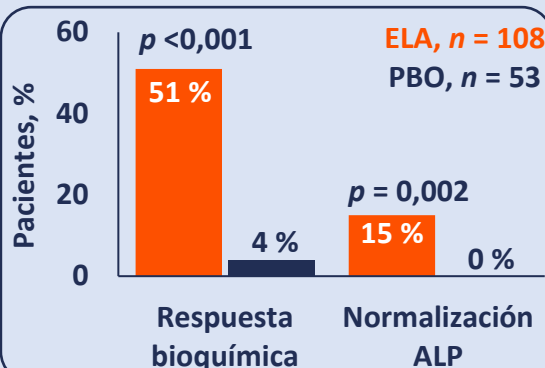
Los fármacos de segunda línea aprobados pueden abordar diferentes necesidades de tratamiento

Elafibranor¹



n = 161
Estudio de
52 semanas

- Pacientes con CBP con respuesta inadecuada al AUDC o incapaces de tolerarlo
- El 95 % recibió tratamiento simultáneo con AUDC



En pacientes con prurito moderado-grave

Cambio en WI-NRS* respecto al valor inicial

-1,93 vs -1,15;
p = 0,20

ELA, n = 44; PBO, n = 22

AA más frecuentes con **ELA** que con **PBO**:

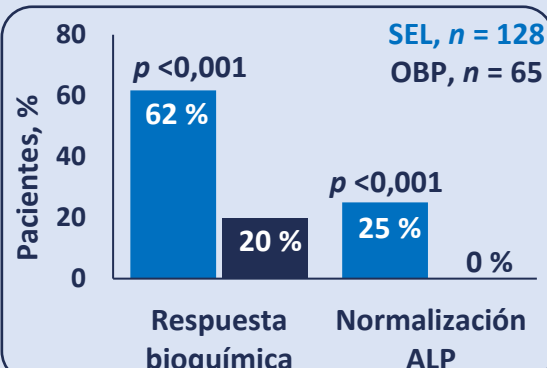
- Dolor abdominal (11 % vs 6 %)
- Diarrea (11 % vs 9 %)
- Náuseas (11 % vs 6 %)
- Vómitos (11 % vs 2 %)

Seladelpar²



n = 193
Estudio de
52 semanas

- Pacientes con CBP con respuesta inadecuada al AUDC o incapaces de tolerarlo
- El 94 % recibió terapia de fondo con TE AUDC



En pacientes con prurito moderado-grave

Cambio en WI-NRS* respecto al valor inicial

-3,2 vs -1,7;
p = 0,005

SEL, n = 49; PBO, n = 23

AA más frecuentes con **SEL** que con **PBO**:

- Dolor de cabeza (8 % vs 3 %)
- Dolor abdominal (7 % vs 2 %)
- Náuseas (6 % vs 5 %)
- Distensión abdominal (6 % vs 3 %)

Nota: Los datos presentados provienen de diferentes ensayos clínicos de fármacos activos frente a placebo y no son directamente comparables unos con otros, ni deben interpretarse como un sustituto de los datos de ensayos comparativos. *Cambio de PMC. AA: acontecimiento adverso; ALP: fosfatasa alcalina; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; ELA: elafibranor; PBO: placebo; PMC: promedio de mínimos cuadrados; SEL: seladelpar; TE: tratamiento estándar; WI-NRS: escala de valoración numérica del peor picor.

1. Kowdley KV, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:795–805; 2. Hirschfield GM, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:783–94.

Nuevos tratamientos para la CBP: los datos más recientes

Dr Mitchell L Shiffman
Bon Secours Liver Institute
Richmond, VA, USA

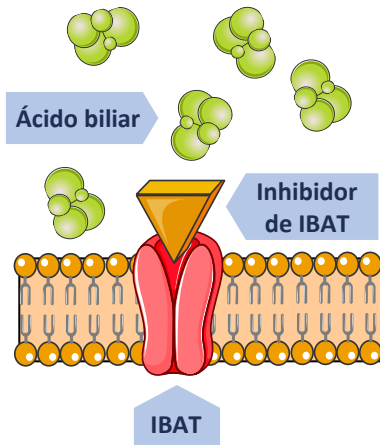


Fármacos emergentes dirigidos a diferentes facetas de la fisiopatología de la CBP

Inhibidores de IBAT¹

- Lincexibat
- Volixibat

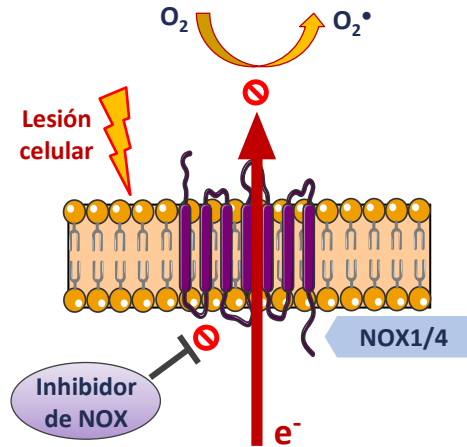
Bloqueo del transporte de ácidos biliares



Inhibidores de NOX1/4²

- Setanaxib

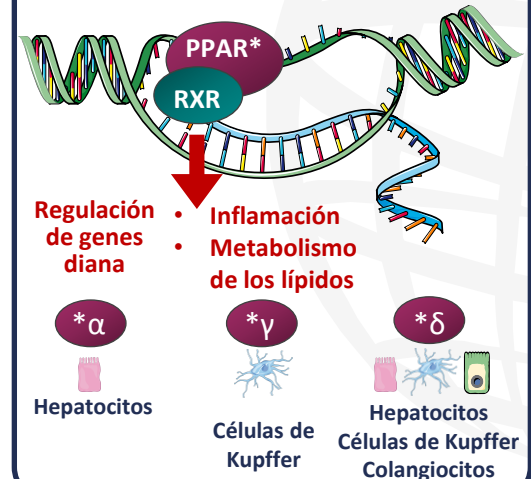
Reducción de la formación de ROS



Fibratos/Agonistas del PPAR^{3,4}

- Bezafibrato
- Pemafibrato
- Saroglitazar

Modulación de factores de transcripción



Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. *Isoformas de PPAR. IBAT: transportador ileal de ácidos biliares; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NOX: NADPH oxidasa; PPAR: receptor activado por proliferadores peroxisomales; ROS: especies reactivas de oxígeno; RXR: receptor X retinoide.

1. Nevens F, et al. *J Hepatol.* 2023;78:430–41; 2. Thannickal VJ, et al. *J Cell Mol Med.* 2023;27:471–81;

3. Colapietro F, et al. *J Transl Autoimm.* 2023;6:100188; 4. Wu J, et al. *Hemato.* 2022;3:422–33.

Últimos datos sobre los nuevos inhibidores de IBAT en la CBP

Fármaco (ensayo/estudio)	Resumen de los datos disponibles sobre el fármaco
Linerixibat (GLIMMER fase IIb; NCT04950127)	Ensayo GLIMMER de fase IIb de búsqueda de dosis: ¹ <ul style="list-style-type: none"> Diferencias significativas en el cambio de la puntuación mensual del picor (durante 12 semanas) en PBO frente a linerixibat con una posología de: 180 mg una vez al día (p = 0,04), 40 mg dos veces al día (p = 0,01), y 90 mg dos veces al día (p = 0,04) AA más frecuente: diarrea; la incidencia aumentó con la dosis
Linerixibat (GLISTEN fase III; NCT04950127)	Los datos iniciales de GLISTEN sugieren un control insuficiente del prurito colestásico y la necesidad de terapias más eficaces: ² Al inicio (N = 227) 97 % recibieron AUDC; el prurito fue moderado (42 %) o grave (58 %) <ul style="list-style-type: none"> 42 % recibió terapia concurrente que podría reducir el prurito, por ejemplo, antihistamínicos (6 %), resinas secuestradoras de ácidos biliares (8 %), fibratos (22 %), gabapentina (4 %), nalfurafina (2 %), naltrexona (2 %), pregabalina (3 %), rifampicina (3 %) e ISRS (10 %) Las razones para suspender tratamientos antipruriginosos anteriores incluyeron falta de eficacia y falta de tolerabilidad/AA
Volixibat más AOC (estudio piloto VLX-602)	Estudio piloto en seis pacientes de sexo femenino para evaluar el volixibat en combinación con el AOC: ³ <ul style="list-style-type: none"> AA más frecuente: diarrea (83 %) AADT que afectaron a un participante cada uno: náuseas, fatiga y vómitos Los valores medios de AST, ALT, bilirrubina total y ALP se mantuvieron estables (inicio frente a final del tratamiento) Mejoras en las puntuaciones de picor comunicadas por los pacientes con volixibat en tres participantes

IBAT

AA: acontecimiento adverso; AADT: acontecimiento adverso derivado del tratamiento; ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato transferasa; AOC: ácido obeticólico; AUDC: ácido ursodesoxicólico; IBAT, transportador ileal de ácidos biliares; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PBO: placebo.
 1. Levy C, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1902–12; 2. Hirschfield G, et al. *Hepatology.* 2024;80(Suppl. 1):S1–2011. Resumen 2361; 3. Kowdley K, et al. *Hepatology.* 2024;80(Suppl. 1):S1–2011. Resumen 2417.

Últimos datos sobre el uso de agonistas de PPAR en la CBP

Agonistas
de PPAR

Fármaco (ensayo/estudio)	Resumen de los datos disponibles sobre el fármaco
Bezafibrato más OCA (NCT04594694)	Datos de fase II a los 6 meses: ¹ OCA + bezafibrato (B400 SR) consiguieron una remisión bioquímica en el 67 % de los pacientes, 65 % de reducción de la ALP; 61 % de los pacientes alcanzaron ALP ≤LSN Índices de normalización: ALT (83 %), AST (78 %) y GGT (72 %) AAADT graves: cáncer de mama, prurito, función hepática anormal. <i>Índice bajo (11 %) de nuevos casos de prurito</i>
Pemafibrato (NCT06247735) <i>Ensayo en curso; datos pendientes (fase II)</i>	Ensayo en curso
Saroglitazar (NCT05133336) <i>Ensayo en curso; datos pendientes (fase II/III)</i>	Estudio previo de fase IIa en la semana 16: ² Reducción significativa en los niveles medios de ALP iniciales en cohortes con 4 mg (p <0,001) y 2 mg (p <0,001) de saroglitazar frente a PBO

AA: acontecimiento adverso; AADT: AA derivado del tratamiento; ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AOC: ácido obeticoólico; AST: aspartato transferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LSN: límite superior de la normalidad; PBO: placebo; PPAR: receptor activado por proliferadores peroxisomales.

1. Jones DE, et al. *J Hepatol.* 2024;80(Suppl.):S91; 2. Vuppalanchi R, et al. *J Hepatol.* 2022;76:75–85.