

# 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

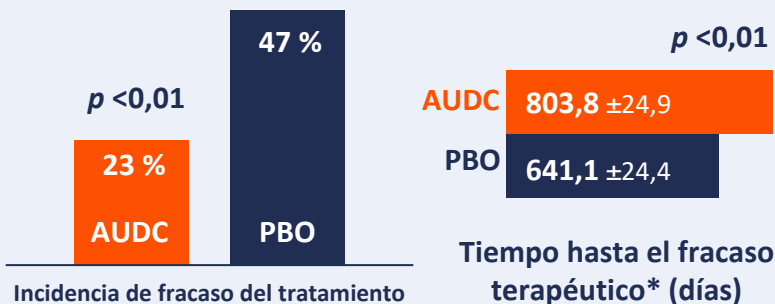
\*Ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía. ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; GGT: gamma-glutamilttransferasa; LSN: límite superior de normalidad. Hirschfield GM, et al. *Expert Rev 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 CBP<sup>1</sup>

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



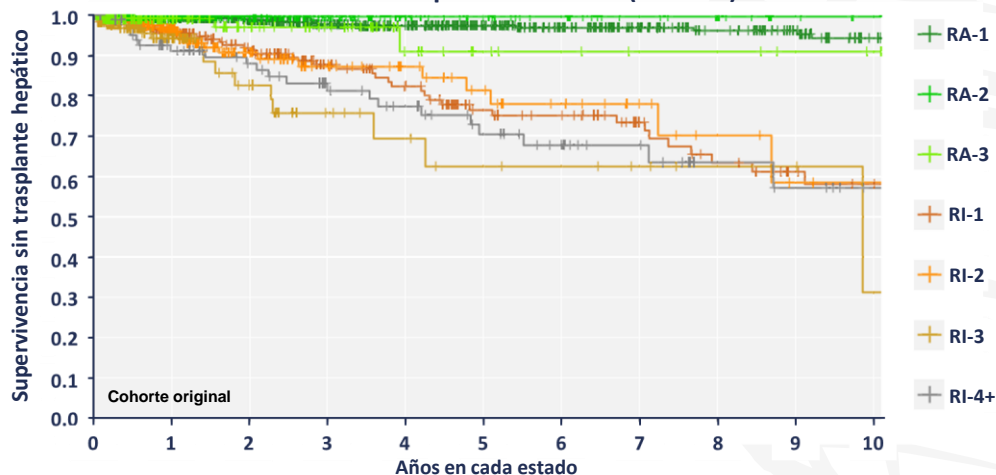
La incidencia de los AA más frecuentes con AUDC en ensayos controlados con PBO fue baja (~1–3 % de los pacientes):<sup>1</sup>

- 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 hepático<sup>2</sup>

Supervivencia sin trasplante de hígado a partir de estados de respuesta al AUDC (N = 823)<sup>†</sup>



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

\*Excluyendo la duplicación de la bilirrubina sérica y la retirada voluntaria, e independientemente del estadio 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.<sup>2</sup> 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](https://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
<b>OCA<sup>1</sup></b> (agonista FXR)	<p><b>Tratamiento de adultos con CBP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sin cirrosis o</li> <li>• con cirrosis compensada, sin indicios de hipertensión portal</li> </ul> <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"> <li>• Cirrosis descompensada (por ejemplo, Child–Pugh clase B/C) o un episodio previo de descompensación</li> <li>• Cirrosis compensada con indicios de hipertensión portal</li> <li>• Obstrucción biliar completa</li> </ul>
<b>Elafibranor<sup>2</sup></b> (agonista selectivo de PPAR- $\alpha$ /- $\delta$ )	<p><b>Tratamiento de adultos con CBP:</b></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><b>Ninguna</b></p>
<b>Seladelpar<sup>3</sup></b> (agonista selectivo de PPAR- $\delta$ )	<p><b>Tratamiento de adultos con CBP:</b></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><b>Limitaciones de uso:</b> No recomendado en pacientes con o que desarrollen cirrosis descompensada (por ejemplo, ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía hepática)</p>

AOC: ácido obeticólico; AUDC: ácido ursodesoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; MdA: mecanismo de acción; PPAR: receptor activado por proliferadores peroxisomales; RXF: receptor X farnesoide. 1. FDA. Ácido obeticólico IP. 2022; 2. FDA. Elafibranor IP. 2024; 3. FDA. Seladelpar IP. 2024. Todas las IP están disponibles en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (todas consultadas el 9 de octubre de 2024).



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

## Ácido obeticólico (AOC)



N = 216

- Pacientes con CBP que recibieron AUCD durante  $\geq 12$  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)
<b>Criterio de valoración combinación primaria</b>			
<b>Tasa de respuesta</b>	48 %	46 %	10 %
<b>Componentes del criterio principal de valoración</b>			
<b>ALP &lt;1,67X LSN</b>	55 %	47 %	16 %
<b>↓ ALP <math>\geq 15</math> %</b>	78 %	77 %	29 %
<b>Bilirrubina total <math>\leq</math>LSN</b>	82 %	89 %	78 %

Reacciones adversas clínicamente significativas:

- 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020675s0281bl.pdf) (consultado el 5 de noviembre del 2024).

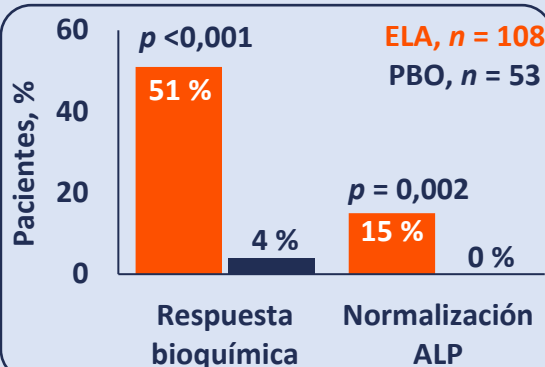
# Los fármacos de segunda línea aprobados pueden abordar diferentes necesidades de tratamiento

## Elafibranor<sup>1</sup>



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**:

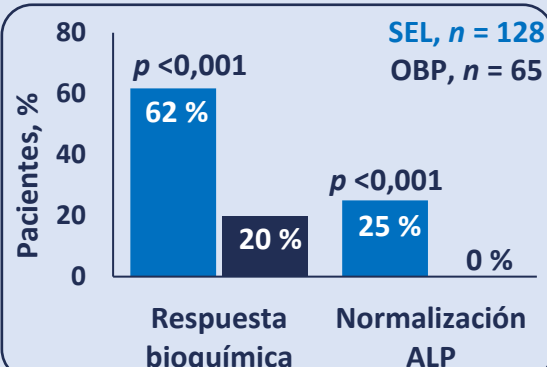
- Dolor abdominal (11 % vs 6 %)
- Diarrea (11 % vs 9 %)
- Náuseas (11 % vs 6 %)
- Vómitos (11 % vs 2 %)

## Seladelpar<sup>2</sup>



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

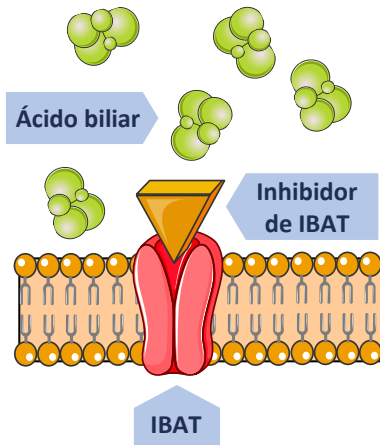


# Fármacos emergentes dirigidos a diferentes facetas de la fisiopatología de la CBP

## Inhibidores de IBAT<sup>1</sup>

- Lincexibat
- Volixibat

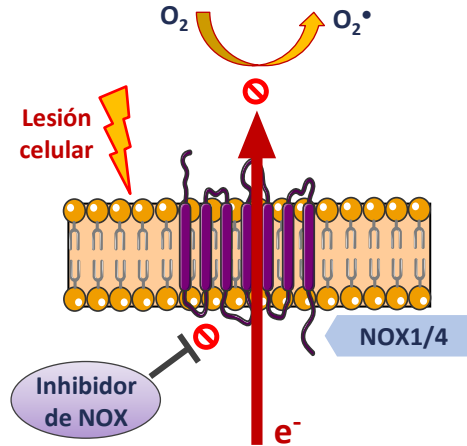
Bloqueo del transporte de ácidos biliares



## Inhibidores de NOX1/4<sup>2</sup>

- Setanaxib

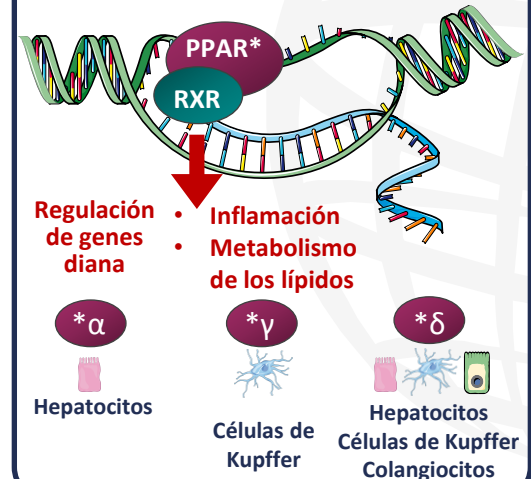
Reducción de la formación de ROS



## Fibratos/Agonistas del PPAR<sup>3,4</sup>

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

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