

Papel del ácido ursodesoxicólico en 40 años de tratamiento para la colangitis biliar primaria

Montoya-Orozco, Paola Andrea; Moreno-Cuadros, Ana Lizeth

Paola Andrea Montoya-Orozco
paola.montoyao@udea.edu.co
Universidad de Antioquia, Colombia
Ana Lizeth Moreno-Cuadros
Universidad de Antioqui, Colombia

Hepatoología
Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 4, núm. 2, 2023
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 29 Noviembre 2022
Aprobación: 13 Febrero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744075006/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112322.174>

EDITORIAL



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La colangitis biliar primaria es una enfermedad hepática autoinmune que conduce a la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cirrosis e hipertensión portal. Actualmente, el ácido ursodesoxicólico es el medicamento de primera línea para el tratamiento de esta entidad. Este medicamento desplaza los ácidos biliares hidrofóbicos y aumenta las concentraciones de ácidos biliares hidrofílicos en la bilis, lo cual favorece la integridad de los conductos biliares, adicionalmente, tiene efectos antiinflamatorios y propiedades inmunomoduladoras y antiapoptóticas. En los últimos 40 años, numerosos ensayos clínicos han respaldado la eficacia clínica del ácido ursodesoxicólico y su seguridad cuando se utiliza en pacientes con colangitis biliar primaria. Se realiza una revisión del ácido ursodesoxicólico en el contexto de colangitis biliar primaria, se describe su historia, mecanismos de acción, efectos secundarios y dosificación. Finalmente, se menciona su uso en situaciones especiales como son el embarazo y la lactancia.

Palabras clave: ácido ursodesoxicólico, colangitis biliar primaria, tratamiento, ácidos biliares, bilis.

Abstract: Primary biliary cholangitis is an autoimmune liver disease that leads to progressive destruction of intrahepatic bile ducts, increasing the risk of developing cirrhosis and portal hypertension. Currently, ursodeoxycholic acid is the first-line drug for the treatment of this condition. This drug displaces hydrophobic bile acids and increases concentrations of hydrophilic bile acids in the bile, which favors the integrity of the bile ducts, additionally, it has anti-inflammatory effects and immunoprotective and antiapoptotic properties. Over the past 40 years numerous clinical trials have supported the clinical efficacy of ursodeoxycholic acid and its safety when used in patients with primary biliary cholangitis. A review of ursodeoxycholic acid in the context of primary biliary cholangitis is carried out, and its history, mechanisms of action, side effects and dosage are described. Finally, its use in special situations such as pregnancy and lactation are discussed.

Keywords: ursodeoxycholic acid, primary biliary cholangitis, treatment, bile acids, bile.

INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune de curso crónico, que conduce a la inflamación de los conductos biliares intrahepáticos, causando retención de bilis en el hígado (colestasis) y daño hepático secundario [1,2]. Si no recibe tratamiento oportuno, puede causar enfermedad hepática terminal que requiera trasplante hepático [3,4]. La CBP se puede manifestar de forma variada en cuanto a su presentación clínica y respuesta al tratamiento, por lo tanto, el seguimiento de los pacientes debe ser continuo [3].

El tratamiento actual va dirigido a controlar la progresión de la enfermedad. Los pacientes reciben ácido ursodesoxicólico (UDCA, del inglés, *Ursodeoxycholic Acid*) como primera línea de tratamiento, el cual ha demostrado buena eficacia a largo plazo, es bien tolerado y de bajo costo, además, reduce el riesgo de desarrollar cirrosis hepática con sus complicaciones como ascitis, várices e ictericia, y disminuye la mortalidad en estos pacientes [5].

El objetivo de este artículo es realizar una revisión breve de la CBP y del uso del UDCA para el tratamiento de esta patología, y hacer una reseña histórica de este medicamento, sus mecanismos de acción, efectos secundarios y dosificación. Finalmente, se describe su uso en situaciones especiales como son el embarazo y la lactancia.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La CBP, antes conocida como cirrosis biliar primaria, es una entidad relativamente poco frecuente, la incidencia global y la prevalencia es de 1,76 y 14,60 por cada 100.000 personas, respectivamente, variando ampliamente entre las diferentes regiones y mostrando una tendencia creciente en todo el mundo, aunque especialmente en América del Norte; lo anterior puede ser debido a un mayor conocimiento sobre la enfermedad, una mejoría en la atención médica y en los métodos diagnósticos, o debido a cambios en los factores ambientales [2,4,5]. En Colombia no existen datos epidemiológicos precisos que establezcan la prevalencia e incidencia de CBP.

Afecta más frecuentemente a las mujeres, con una relación de 10:1 con respecto a los hombres, usualmente en la quinta o sexta década de la vida [1,5-7]; se estima que 1 de cada 1.000 mujeres mayores de 40 años vive con CBP [8], no obstante, recientemente se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de la población masculina, con una relación mujer:hombre de 5:1 [2,9], en estos últimos el diagnóstico suele ser tardío, presentan un estadio más avanzado de la enfermedad, una respuesta bioquímica más pobre a la terapia con UDCA, y mayor probabilidad de desarrollar eventualmente carcinoma hepatocelular como complicación de la cirrosis hepática. Hasta el 60 % de los pacientes cursan con un cuadro clínico asintomático al momento del diagnóstico [10]. Adicionalmente, los pacientes diagnosticados a edad más temprana (<45 años) suelen ser sintomáticos y con menor respuesta al tratamiento con UDCA, en comparación con los pacientes de edad avanzada, quienes además presentan menos complicaciones hepáticas [11].

Los estudios demuestran que para el desarrollo de CBP hay una combinación de predisposición genética a la autoinmunidad y factores ambientales que juegan un papel fundamental [2], con otros mecanismos implicados como la alteración de la proteína de intercambio aniónico 2 (AE2) [1] y la pérdida de la tolerancia a la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2), que tiene como resultado el daño a los conductos biliares [5,6,12]. Un estudio reportó un riesgo alto de CBP en los familiares de primer grado del paciente índice (RR=9,13; IC95% 4,17-16,76), al igual que en familiares de segundo (RR=3,61; IC95% 1,48-8,92) y tercer (RR=2,29; IC95% 1,35-4,67) grado de consanguinidad, lo que apoya fuertemente el componente genético [4,13]. En cuanto a los factores ambientales, los estudios de casos y controles han demostrado consistentemente una asociación entre las infecciones urinarias y el hábito del cigarrillo con el

desarrollo de CBP [5,9]. Otras asociaciones encontradas, incluyen la disbiosis en la microbiota intestinal [14], la terapia de reemplazo hormonal y el uso de esmalte de uñas [15].

El cuadro clínico puede ir desde una presentación asintomática (etapa inicial) de progresión lenta, hasta una cirrosis biliar de evolución rápida si no se trata [7,12]. Entre las manifestaciones iniciales comunes de la CBP, se incluyen el prurito y la fatiga, y en estados más avanzados, ictericia [2,16,17]. Otras manifestaciones asociadas son hipercolesterolemia, xantelasmas (10 %), osteoporosis, y puede cursar con otras enfermedades autoinmunes (60 %) como síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y escleroderma [1,5,6,16].

La enfermedad se considera de tipo autoinmune debido a la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA), abundante infiltrado de células mononucleares en los conductos biliares y la alta prevalencia de otras enfermedades autoinmunes como comorbilidades [1,2]. La serorreactividad para el AMA, un anticuerpo altamente específico que se detecta en el 90 % al 95 % de los pacientes con CBP, es clave para demostrar el componente autoinmune [1,6,7]. El diagnóstico por lo general, puede hacerse con la detección de los anticuerpos AMA y/o anticuerpos antinucleares (ANA), junto con la medición de niveles altos de fosfatasa alcalina. Los ANA (anti-gp210, anti-sp100) están presentes entre el 30 % al 50 % de los pacientes con CBP, y se pueden asociar con una enfermedad más agresiva y peor pronóstico [3,5]. La IgM también se puede encontrar aumentada [9]. La biopsia hepática, por lo general, no se requiere para el diagnóstico, sin embargo, puede ser de utilidad para la estadificación de la enfermedad, definir los riesgos y la predicción de la respuesta al tratamiento con UDCA [3,9] (**tabla 1**).

Con respecto al tratamiento, actualmente la FDA aprueba el uso del UDCA y ácido obeticólico [18], este último con uso restringido y no disponible en nuestro medio [19]. El UDCA es un ácido biliar hidrofílico, que inhibe la absorción intestinal de los ácidos biliares y aumenta la secreción de la bilis, con el fin de que no se acumule en los hepatocitos. Su uso está asociado con una mejoría en las pruebas bioquímicas hepáticas, la inflamación y lesión de las vías biliares, al igual que disminuye la progresión del daño en la histología hepática en los pacientes con CBP [2,6]; más del 60 % de los pacientes que reciben UDCA alcanzan una expectativa de vida similar a la de la población normal, ajustada por sexo y edad [1,6]. También ha demostrado reducir la progresión a cirrosis, la necesidad de un trasplante de hígado y la muerte [7,20,21].

TABLA 1.
Utilidad de las diferentes pruebas en el diagnóstico y pronóstico
de la colangitis biliar primaria. Tomado y modificado de [9].

Prueba o evaluación	Resultado	Sospecha	Diagnóstico	Pronóstico
Prueba hepática				
Fosfatasa alcalina	Aumentada	Sí	Sí	Sí
GGT	Aumentada	Sí	No	Sí
AST o ALT	Aumentada	Sí	No	Sí
Bilirrubina	Aumentada	No	No	Sí
Albúmina	Disminuida	No	No	Sí
INR	Aumentado	No	No	Sí
Plaquetas	Disminuidas	No	No	Sí
Perfil de anticuerpos				
AMA (>1:40)	Positivos	Sí	Sí	No
IgM	Aumentada	Sí	No	No
Anti-gp210	Positivos	No	Sí	Sí
Anti-sp100	Positivos	No	Sí	No
Imágenes				
Ecografía	NA	No	No	Sí
Elastografía	NA	No	No	Sí
Histología				
Biopsia hepática	Descriptiva	Sí	Sí	Sí

GGT: gamma-glutamyl transferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; INR: índice internacional normalizado; AMA: anticuerpos antimitocondriales.

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO (UDCA)

Durante siglos el UDCA ha sido ampliamente utilizado en la medicina tradicional china para el tratamiento de diferentes patologías hepatobiliares, elaborado a partir de la bilis seca de osos adultos [22]. En 1927, Shoda realizó la caracterización de la forma química del UDCA que provenía de la bilis de un oso negro chino. Pero fue hasta 1936 que Iwasaki identificó la estructura química, y con base en este hallazgo, se facilitó la síntesis para su uso en investigación [22].

En 1982, Poupon inició un estudio piloto no controlado para el uso de UDCA en CBP, observando resultados positivos; y ya para 1987 realizó un estudio prospectivo que evaluó la eficacia del UDCA en 15 pacientes con CBP, donde concluyó que su uso a largo plazo podría ser seguro y efectivo en esta entidad [23]. Continuando con sus investigaciones, en 1991 Poupon publicó uno de los primeros ensayos doble ciego, multicéntrico, que comparó la eficacia del UDCA con la del placebo. Después de dos años de tratamiento, la proporción de pacientes con enfermedad clínicamente importante disminuyó en el grupo tratado con UDCA, mostrando mejoría significativa en las concentraciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina,

aminotransferasas, gamma-glutamyl transferasa, colesterol e IgM, al igual que en el score de riesgo de la Clínica Mayo [24].

Posterior a los estudios publicados por Poupon, en 1994 se realizó un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico canadiense, que evaluó el UDCA en 222 pacientes con CBP. Los autores encontraron que el UDCA mejoró los marcadores serológicos de la CBP, pero no tuvo impacto sobre las muertes o trasplantes hepáticos [25]. De manera paralela, en el mismo año, Poupon publicó un ensayo controlado aleatorizado con 145 pacientes con CBP, que identificó no solo una reducción en la progresión de la enfermedad, sino en la necesidad de trasplante hepático y menor muerte asociada [26]. En ese mismo año se aprobó el uso del UDCA como primera línea de tratamiento para los pacientes con CBP [12].

Para 1997, nuevamente Poupon realizó una publicación de análisis combinado de ensayos controlados aleatorios de UDCA en 548 pacientes con diagnóstico de CBP. Se administró UDCA a 273 pacientes, y placebo a 275. Este análisis demostró que la terapia a largo plazo (4 años), mejoró la supervivencia en los pacientes con enfermedad moderada a grave sin trasplante hepático [27].

Por su parte, Gludd publicó en la biblioteca Cochrane en el 2001, una revisión sistemática con 16 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el UDCA en diferentes dosis versus placebo o ninguna intervención, en 1.422 pacientes con diagnóstico de CBP. Los resultados arrojaron que el UDCA no afectó en forma significativa la mortalidad, la necesidad de un trasplante hepático, los síntomas como fatiga o prurito, la calidad de vida ni la histología hepática. Pero, por otro lado, sí tuvo efectos significativos en la reducción de los marcadores serológicos, la ictericia y la ascitis, con la ventaja de mostrar pocos efectos secundarios [28].

Parés en el año 2006, publicó en la revista Americana de Gastroenterología un ensayo clínico controlado con 181 pacientes con CBP, e identificó que la respuesta bioquímica (definida como la disminución de la fosfatasa alcalina mayor al 40 % de los valores basales, o niveles normales de esta después de un año de tratamiento) al UDCA después de un año, se relaciona con una supervivencia similar a la de la población de control (población española estándar sin CBP); estos resultados continuaban apoyando los efectos favorables de este tratamiento en la CBP [29].

Ya para el año 2014, un metaanálisis con 4.845 pacientes en un estudio a largo plazo, demostró que los pacientes que recibieron UDCA tenían una supervivencia sin trasplante del 90 % a 5 años, del 78 % a 10 años y del 66 % a 15 años, en comparación con 79 % a 5 años, 59 % a 10 años y 32 % a 15 años en los no tratados [30].

Desde entonces, una gran variedad de estudios continúan mostrando el efecto positivo del UDCA en la CBP. No obstante, se estima que hasta el 40 % de los pacientes tratados con UDCA responden al tratamiento solo parcialmente, sin embargo, el pronóstico en estos pacientes con respuesta parcial es mejor que en aquellos que permanecen sin tratamiento [31,32], y aunque aún no hay consenso, se considera que si se alcanzan niveles normales o casi normales de fosfatasa alcalina y bilirrubina, hay buena respuesta al UDCA [33] (tabla 2). Una segunda opción de tratamiento, es recurrir al ácido obeticólico donde se encuentre disponible [5,34,35], e incluso se han obtenido buenos resultados con la terapia combinada con UDCA y ácido obeticólico [32,36].

Como se mencionó, se ha observado que en los hombres y pacientes jóvenes hay mayor resistencia al tratamiento con UDCA [6,9]. Sin embargo, en un estudio se encontró una reducción en la descompensación hepática, en la necesidad de trasplante y en las muertes asociadas a enfermedad hepática, en una cohorte en su mayoría de hombres (77,8 %) con cirrosis, siendo los más beneficiados los pacientes con hipertensión portal, por lo que los autores concluyen que el uso del UDCA debe continuarse aun después de que se haya desarrollado fibrosis avanzada [34]. Finalmente, también se ha evaluado el uso del UDCA dentro de los 30 primeros días postrasplante, y se ha encontrado una reducción en las complicaciones biliares en general, incluidos los cálculos y el barro biliar [39].

TABLA 2.
Diferentes criterios para predecir la respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA). Tomado y adaptado de [37,38].

Criterio	Respuesta al tratamiento
Barcelona	Disminución de la fosfatasa alcalina >40 % del nivel basal o del nivel normal después de un año de tratamiento
París I	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina <3 veces el límite superior normal, y • AST <2 veces el límite superior normal, y • Bilirrubina <1 mg/dL
París II	CBP en estadio temprano definido como niveles de bilirrubina y albúmina normales basales Respuesta al tratamiento: fosfatasa alcalina y AST ≤1,5 veces el límite superior normal, con bilirrubina normal
Mayo	Fosfatasa alcalina <2 veces el límite superior normal después de 6 meses y un año de iniciado el tratamiento
Toronto	Fosfatasa alcalina <1,67 veces el límite superior normal después de dos años de tratamiento
Rotterdam	CBP en estadio temprano definido como niveles de bilirrubina y albúmina normales basales; CBP moderadamente avanzada, una de las dos pruebas anormales; CBP avanzada, ambas pruebas anormales Respuesta al tratamiento: valores de albúmina y bilirrubina normales

CBP: colangitis biliar primaria; AST: aspartato aminotransferasa.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los ácidos biliares en exceso son citotóxicos, por lo tanto, la regulación de su síntesis y metabolismo son esenciales. Estos procesos están alterados en la enfermedad colestásica como la CBP [12]. El UDCA es un ácido biliar hidrofílico que disminuye los efectos tóxicos de la bilis al inhibir la absorción intestinal de los ácidos biliares, aumentar la secreción biliar y la eliminación de sustancias tóxicas, estimular la secreción de líquidos biliares ricos en bicarbonato por parte de los colangiocitos, y aumentar la formación de micelas (figura 1) [5].

A través de diferentes modelos experimentales, se han postulado diversos mecanismos de acción para el UDCA en la enfermedad colestásica. Inicialmente se habló de los efectos protectores mediante la estimulación de la secreción hepatobiliar, con aumento de la reserva de ácidos biliares hidrofílicos. Se ha demostrado que el UDCA tiene la capacidad de desplazar los ácidos biliares hidrofóbicos y aumentar las concentraciones de ácidos biliares hidrofílicos en la bilis, lo que disminuye la probabilidad de daño en los hepatocitos [12,40].

Posteriormente se demostró su capacidad de actuar a nivel de señalización intracelular como un agonista del Ca²⁺, provocando un aumento del Ca²⁺ libre citosólico al movilizar las reservas intracelulares y aumentar la entrada de Ca²⁺ extracelular [40]. Esta característica, por tanto, promueve la excreción de sales biliares hidrofóbicas tóxicas del hepatocito [41].

El UDCA tiene propiedades inmunomoduladoras que limitan la respuesta inmunológica exacerbada que ocurre en enfermedades colestásicas autoinmunes, al contrarrestar la sobreexpresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), y posiblemente al limitar la producción de citoquinas por células inmunocompetentes [41,42].

En pacientes con CBP, también se ha demostrado que el UDCA tiene la capacidad de modular la expresión de proteínas de transporte de membrana. Es el caso de la AE2 en el epitelio biliar, cuya expresión se encuentra disminuida en pacientes con CBP. Al administrarse el UDCA se identifica un aumento de la expresión de la AE2, mejorando la secreción de bicarbonato hepatobiliar como un mecanismo de protección para los hepatocitos y colangiocitos contra los efectos tóxicos de la bilis, lo que se ha demostrado efectivamente en los pacientes con CBP [12,41-43].

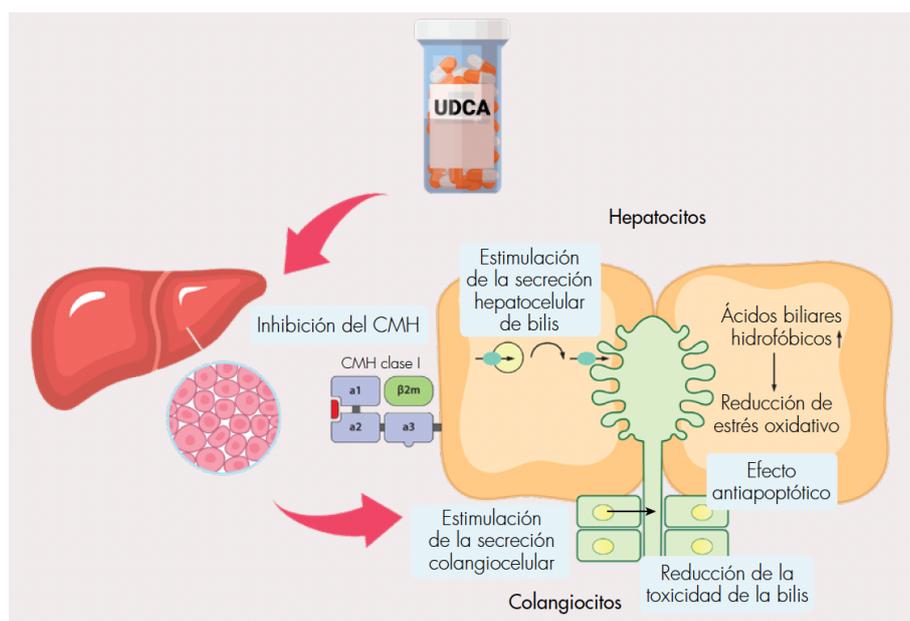


FIGURA 1.

Principales mecanismos de acción del ácido ursodesoxicólico (UDCA) a nivel de los hepatocitos y colangiocitos. CMH: complejo mayor de histocompatibilidad.

FARMACOCINÉTICA

El UDCA detiene la formación de cálculos de colesterol y promueve la disolución de microcálculos ya existentes. La disolución de los cálculos de colesterol se observa de 3 a 6 meses después de iniciado el tratamiento. Se administra por vía oral, se absorbe rápidamente en el intestino delgado, y en un 90 % se conjuga con glicina o taurina en el hígado, para luego ser concentrado en la bilis y secretado en el intestino delgado, donde vuelve nuevamente a quedar en estado libre por acción de las bacterias intestinales. Un 20 % entra al ciclo enterohepático, para finalmente eliminarse en su mayoría en las heces [44,45]. Su vida media es de 4 a 6 días [45].

El UDCA muestra un aumento en sus concentraciones plasmáticas dependiente de la dosis, y su administración en dosis múltiples aumenta el doble la exposición al fármaco, en comparación con una dosis única [44].

EFFECTOS SECUNDARIOS

Es importante señalar que en los diferentes ensayos clínicos, el UDCA es bien tolerado y su elevada seguridad ha sido ampliamente respaldada por la evidencia científica [12]. Se han informado diferentes efectos secundarios, principalmente diarrea (2 % a 9 %) (tabla 3), pero las incidencias reales son difíciles de determinar, porque dichas reacciones pueden reflejar la enfermedad subyacente por la que se trata al paciente [5,6,10,46].

TABLA 3.
Efectos secundarios asociados al uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA).

Ganancia de peso (en promedio es de 2,3 kg durante los dos primeros años de tratamiento)
Dolor abdominal en el cuadrante superior derecho
Flatulencia
Diarrea o estreñimiento
Náuseas y vómito
Dolor de cabeza
Dispepsia
Prurito e ictericia de nueva aparición o exacerbación de la preexistente
Reacciones de hipersensibilidad

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las interacciones farmacológicas relacionadas con la alteración de la absorción del UDCA, se encuentran la colestiramina y el colestipol, estos fármacos se unen a nivel intestinal al UDCA, y por tanto impiden que sea absorbido de forma apropiada, al igual que el hidróxido de aluminio [47]. Para evitar este tipo de interacciones basta con administrar los medicamentos con un intervalo de tiempo adecuado entre ellos.

Con respecto a las interacciones farmacológicas relacionadas con el metabolismo del medicamento, la evidencia científica sugiere que el UDCA puede interactuar con otros fármacos a través de la inducción de isoformas del citocromo P450 (CYP3A). La proteína CYP es una de las enzimas hepáticas e intestinales más

abundante y participa en el metabolismo de diferentes fármacos actualmente disponibles [47], así mismo, hay reportes de que el UDCA puede aumentar la biodisponibilidad de medicamentos como la ciclosporina y la ciprofloxacina, aunque aún falta evidencia científica que apoye estos hallazgos [47,48].

DOSIS

La dosis recomendada para el tratamiento de la CBP es de 13 a 15 mg/kg/día [18], administrados en dos a cuatro dosis divididas con alimentos, no obstante, el régimen de dosificación debe ajustarse según las necesidades de cada paciente a criterio médico [49]. A pesar de la dosis recomendada, un incremento entre 22 mg/kg/día y 25 mg/kg/día puede aumentar los niveles un 58,6 %; dosis que han demostrado ser seguras y tolerables, y lo cual muestra que el UDCA tiene una ventana terapéutica amplia [44]. La administración debe ser de por vida, a menos que se presente intolerancia [50].

Se debe hacer seguimiento a los pacientes de su sintomatología y de parámetros bioquímicos, como son la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, también puede hacerse necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática avanzada [51]. El UDCA no requiere ajuste renal [52].

GRUPOS ESPECIALES

Embarazo

El UDCA aún no ha sido aprobado por las entidades reguladoras, como la FDA, para ser utilizado durante el embarazo [53]. Sin embargo, hasta el momento no se han reportado efectos teratogénicos en los ensayos clínicos en humanos [54]. En un estudio francés con 9 pacientes, se suspendió el UDCA durante el primer trimestre del embarazo y se reanudó en el segundo y tercer trimestre, a una dosis entre 12 mg/kg y 15 mg/kg. No se reportaron complicaciones en las madres o recién nacidos [55]. Estudios posteriores en pacientes gestantes que recibieron UDCA desde el primer trimestre del embarazo, tampoco reportaron ningún efecto adverso asociado [53,56-59], e incluso de acuerdo con las guías de la Asociación Nacional para el Estudio del Hígado de la India, se ha recomendado su uso de manera segura durante el embarazo, con un nivel de evidencia II-2 y un grado de recomendación fuerte a favor [60].

Lactancia materna

Aún no hay pautas para el uso del UDCA durante la lactancia. Sin embargo, los estudios hasta el momento demuestran que su excreción en leche materna, se da en cantidades clínicamente no significativas y es seguro para los lactantes [54,59]. No hay informes de efectos adversos, así que se considera un fármaco compatible con la lactancia [61].

CONCLUSIÓN

La CBP es una enfermedad crónica progresiva que puede conducir a cirrosis hepática. En las últimas décadas, a través de múltiples ensayos clínicos controlados, el UDCA ha demostrado reducir los marcadores serológicos y bioquímicos en pacientes con CBP, lo cual se asocia con un retraso en la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, ha demostrado que es un medicamento seguro y con pocos efectos secundarios cuando se usa a corto y largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Para el doctor Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, por la asesoría brindada durante la realización de este artículo, y para el Grupo de Investigación de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia. Igualmente agradecemos al diseñador gráfico Edison Mantilla por la ilustración aportada.

REFERENCIAS

1. Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37:91-98. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000703>.
2. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:1-21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028>.
3. Alvaro D, Carpino G, Craxi A, Floreani A, Moschetta A, Invernizzi P. Primary biliary cholangitis management: controversies, perspectives and daily practice implications from an expert panel. *Liver Int* 2020;40:2590-2601. <https://doi.org/10.1111/liv.14627>.
4. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1423-1434. <https://doi.org/10.1111/jgh.15329>.
5. Leung KK, Deeb M, Hirschfield GM. Review article: pathophysiology and management of primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1150-1164. <https://doi.org/10.1111/apt.16023>.
6. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565-1575. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00154-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00154-3).
7. Abai B, Samant H. Primary biliary cholangitis. *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls; 2022. Acceso 10 de octubre de 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209>.
8. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
9. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-1926. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31607-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31607-x).
10. Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1524-1529. <https://doi.org/10.1056/NEJMct074694>.
11. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569.e567. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.005>.
12. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:93-110. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7>.
13. Örnolfsson KT, Olafsson S, Bergmann OM, Gershwin ME, Björnsson ES. Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018;68:166-171. <https://doi.org/10.1002/hep.29675>.
14. Tang R, Wei Y, Li Y, Chen W, Chen H, Wang Q, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018;67:534-541. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313332>.
15. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194-1202. <https://doi.org/10.1002/hep.20907>.
16. Phaw NA, Dyson JK, Mells G, Jones D. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis. *Dig Dis Sci* 2021;66:2380-2386. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06502-0>.

17. Gossard AA, Lindor KD. Current and promising therapy for primary biliary cholangitis. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1161-1167. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1601701>.
18. Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:306-315. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30343-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30343-7).
19. Gao L, Wang L, Woo E, He X, Yang G, Bowlus C, et al. Clinical management of primary biliary cholangitis-strategies and evolving trends. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59:175-194. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08772-7>.
20. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis* 2015;33:S2-12. <https://doi.org/10.1159/000440705>.
21. Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, et al. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988-2008. *BMC Gastroenterol* 2010;10:144. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-10-144>.
22. Wang JY, Wu SD. Chapter 55 - Ursodeoxycholic acid for the treatment of liver diseases. In: Muriel P, ed. *Liver Pathophysiology*. Boston: Academic Press; 2017. p. 767-779. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.0055-2>.
23. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;1:834-836. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91610-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91610-2).
24. Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-1554. <https://doi.org/10.1056/nejm199105303242204>.
25. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, et al. The Canadian Multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149-1156.
26. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-1347. <https://doi.org/10.1056/nejm199405123301903>.
27. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70183-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70183-5).
28. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000551. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000551>.
29. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-720. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029>.
30. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338-1349.e1335. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029>.
31. Laschtowitz A, de Veer RC, Van der Meer AJ, Schramm C. Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *United European Gastroenterol J* 2020;8:667-674. <https://doi.org/10.1177/2050640620919585>.
32. Montano-Loza AJ, Corpechot C. Definition and management of patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2241-2251. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.062>.
33. Cortez-Pinto H, Liberal R, Lopes S, Machado MV, Carvalho J, Dias T, et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease. *United European Gastroenterol J* 2021;9:699-706. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12095>.
34. John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, Aitchenson G, Levy C, Dahman B, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1913-1923. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001280>.

35. Kjærsgaard K, Frisch K, Sørensen M, Munk OL, Hofmann AF, Horsager J, et al. Obeticholic acid improves hepatic bile acid excretion in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021;74:58-65. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.028>.
36. Li X, Liao M, Pan Q, Xie Q, Yang H, Peng Y, et al. Combination therapy of obeticholic acid and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis who respond incompletely to ursodeoxycholic acid: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1116-1122. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001785>.
37. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chap-man MH, Collier J, Hübscher S, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018;67:1568-1594. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315259>.
38. Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology* 2016;63:644-659. <https://doi.org/10.1002/hep.28128>.
39. Zapata MC, Pedersen MR. Ursodeoxycholic acid decreases incidence of primary biliary cholangitis and biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2022;19:219-221. <https://doi.org/10.1002/cld.1192>.
40. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134-146. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00092-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00092-7).
41. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez-Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:523-544. <https://doi.org/10.1042/cs20110184>.
42. Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, Lodato F, Mazzella G, Roda A, et al. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:155-177. <https://doi.org/10.2174/157488407780598171>.
43. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25-37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023>.
44. Lee S, Yoon S, Chung H, Ji SC, Yoon SH, Yu KS, et al. Pharmacokinetics of ursodeoxycholic acid in elderly volunteers compared with younger adults in a Korean population. *J Clin Pharmacol* 2019;59:1085-1092. <https://doi.org/10.1002/jcph.1409>.
45. Rodríguez-Carranza R. Ácido ursodesoxicólico: Litolíticos. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6ta ed. México D.F.: McGraw Hill; 2015. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&ionid=90366868>.
46. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic acid. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright© 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022. Acceso 15 de octubre de 2022. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/>.
47. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-Adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:963-972. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
48. Belliveau PP, Nightingale CH, Qunitiliani R, Maderazo EG. Reduction in serum concentrations of ciprofloxacin after administration of ursodiol to a patient with hepatobiliary disease. *Clin Infect Dis* 1994;19:354-355. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.2.354>.
49. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-1199. <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.20240>.
50. Axcan Pharma US. URSO 250*/URSO Forte®, (ursodiol tablets, USP) 250 mg & 500 mg. Draft U.S. package insert. Birmingham AL: Axcan Pharma US, Inc.; 2007. Acceso 10 de octubre de 2022. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020675s013lbl.pdf.
51. Goet JC, Hirschfield GM. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:316-319. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101109>.

52. Axcan Pharma US. Highlights of prescribing information. URSO 250/URSO Forte (ursodiol) tablets. Birmingham AL: Axcan Pharma US, Inc.; 2009. Acceso 11 de octubre de 2022. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020675s017lbl.pdf.
53. Melo D, Areia AL, Moura P. Primary biliary cholangitis first demonstrated in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2022;16:38. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03260-7>.
54. de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int* 2017;37:S123-129. <https://doi.org/10.1111/liv.13306>.
55. Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42:418-419. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.029>.
56. Efe C, Kahramanoğlu-Aksoy E, Yılmaz B, Özseker B, Takci S, Roach EC, et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:931-935. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.008>.
57. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Ward S, Cheung A, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1179-1185. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.030>.
58. Floreani A, Infantolino C, Franceschet I, Tene IM, Cazzagon N, Buja A, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:236-242. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8433-z>.
59. Lopes IF, Palma-Dos Reis CR, Alves MJ, Calinas F, Borges MA. Primary biliary cholangitis: a rare diagnosis during pregnancy. *Obstet Med* 2022;15:273-275. <https://doi.org/10.1177/1753495x211008290>.
60. Arora A, Kumar A, Anand AC, Puri P, Dhiman RK, Acharya SK, et al. Indian National Association for the Study of the Liver-Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India position statement on management of liver diseases in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:383-406. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.007>.
61. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:632-641. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30544-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30544-2).