



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Intervenciones farmacológicas para la colangitis esclerosante primaria (Revisión)

Saffioti F, Gurusamy KS, Hawkins N, Toon CD, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D

Saffioti F, Gurusamy KS, Hawkins N, Toon CD, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D.
Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis
(Intervenciones farmacológicas para la colangitis esclerosante primaria).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011343.
DOI: [10.1002/14651858.CD011343.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011343.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Intervenciones farmacológicas para la colangitis esclerosante primaria

Francesca Saffioti^{1,2}, Kurinchi Selvan Gurusamy³, Neil Hawkins⁴, Clare D Toon⁵, Emmanuel Tsochatzis¹, Brian R Davidson³, Douglas Thorburn¹

¹Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital and the UCL Institute of Liver and Digestive Health, London, UK. ²Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Clinical and Molecular Hepatology, University of Messina, Messina, Italy. ³Department of Surgery, Royal Free Campus, UCL Medical School, London, UK. ⁴HSRP, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK. ⁵Public Health & Social Research Unit, West Sussex County Council, Chichester, UK

Contacto: Kurinchi Selvan Gurusamy, Department of Surgery, Royal Free Campus, UCL Medical School, Royal Free Hospital, Rowland Hill Street, London, NW3 2PF, UK. k.gurusamy@ucl.ac.uk.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane Hepatobiliar.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 4, 2017.

Referencia: Saffioti F, Gurusamy KS, Hawkins N, Toon CD, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis (Intervenciones farmacológicas para la colangitis esclerosante primaria). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011343. DOI: [10.1002/14651858.CD011343.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011343.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad hepática colestásica crónica que se asocia con malignidades tanto hepatobiliares como colorrectales, que pueden provocar cirrosis hepática y sus complicaciones. El tratamiento farmacológico óptimo para los pacientes con colangitis esclerosante primaria sigue siendo controvertido.

Objetivos

Evaluar los beneficios y daños comparativos de las diferentes intervenciones farmacológicas en las personas con colangitis esclerosante primaria mediante la realización de un metaanálisis en red, y generar clasificaciones de las intervenciones farmacológicas disponibles según su seguridad y eficacia. Dado que no fue posible evaluar si los posibles modificadores de los efectos eran similares en todas las comparaciones, no se realizó el metaanálisis en red sino que se utilizaron los métodos estándar de Cochrane.

Cuando los ensayos empiecen a proporcionar una descripción adecuada de los posibles modificadores de los efectos, intentaremos realizar un metaanálisis en red.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index - Expanded, la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS y los registros de ensayos controlados aleatorizados hasta febrero de 2017 para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre intervenciones farmacológicas para la colangitis esclerosante primaria.

Criterios de selección

Sólo se incluyeron ECA, independientemente del idioma, el cegamiento o el estado de publicación, en los que los participantes recibieron un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria. Se excluyeron los ensayos que incluían participantes previamente trasplantados de hígado. Se consideró cualquiera de las diversas intervenciones farmacológicas comparadas con placebo o entre sí. Se excluyeron los ensayos que comparaban diferentes dosis de diversas intervenciones farmacológicas o que informaban sobre diferentes duraciones de tratamiento, excepto el ácido ursodesoxicólico (UDCA). Como el UDCA es la droga más comúnmente investigada para la colangitis esclerosante primaria, se realizó un segundo análisis en el que se estratificó la dosis de UDCA.

Obtención y análisis de los datos

Se calculó el odds ratio (OR) y el cociente de tasas con los intervalos de confianza (IC) del 95%, utilizando los modelos de efectos fijos y aleatorios basados en el análisis de pacientes disponibles con Review Manager. Se evaluó el riesgo de sesgo según Cochrane, se controló el riesgo de errores aleatorios con el Análisis Secuencial de Ensayos y se evaluó la calidad de la evidencia con la metodología GRADE.

Resultados principales

Se identificaron 22 ECA en los que 1211 participantes se asignaron al azar a 13 intervenciones diferentes. La mayoría eran ensayos controlados por placebo. Los ensayos tenían pocas restricciones, aparte de un diagnóstico establecido de colangitis esclerosante primaria, evidencia de colestasis, ausencia de enfermedad hepática descompensada y ausencia de malignidad. Sin embargo, algunos ensayos incluyeron sólo a participantes sintomáticos y otros incluyeron tanto a participantes sintomáticos como asintomáticos. Un total de 11 ECA (706 participantes) proporcionaron datos para uno o más resultados. El período de seguimiento osciló entre tres meses y tres años en la mayoría de los ensayos. Sólo tres ensayos informaron de un seguimiento de más de tres años. Los investigadores no encontraron evidencia de diferencias en importantes beneficios clínicos como la reducción de la mortalidad en el seguimiento máximo y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

Resultados principales

Mortalidad: *Estimaciones del efecto:* colchicina versus placebo: odds-ratio 0,44, IC del 95%: 0,04 a 5,07, participantes = 84, un ensayo; penicilamina versus placebo: odds-ratio 1,18, IC del 95%: 0,39 a 3,58, participantes = 70, un ensayo; esteroides versus placebo: odds-ratio 3,00, IC del 95%: 0,10 a 90,96, participantes = 11, un ensayo; ácido ursodesoxicólico versus placebo: odds-ratio 1,51, IC del 95%: 0,63 a 3,63, participantes = 348, dos ensayos, $I^2 = 0\%$; vancomicina versus placebo: no estimable porque no hay eventos en ninguno de los dos grupos, participantes = 29, un ensayo.

Acontecimientos adversos graves (proporción): *Estimaciones del efecto:* infliximab versus placebo: odds-ratio no estimable (debido a que no se produjeron eventos en ambos brazos), participantes = 7, un ensayo; esteroides versus placebo: odds-ratio 20,00, IC del 95%: 0,93 a 429,90, participantes = 11, un ensayo; vancomicina versus placebo: no estimable porque no se produjeron eventos en ninguno de los dos grupos, participantes = 29, un ensayo.

Eventos adversos graves (número): *Estimaciones del efecto:* infliximab versus placebo: proporción de la tasa 0,80, IC del 95%: 0,02 a 40,44, participantes = 7, un ensayo; penicilamina versus placebo: proporción de la tasa 13,60, IC del 95%: 0,78 a 237,83, participantes = 70, un ensayo; esteroides versus placebo: proporción de la tasa 3,32, IC del 95%: 0,71 a 15,62, participantes = 11, un ensayo.

Acontecimientos adversos (proporción): *Estimaciones del efecto:* esteroides versus placebo: odds-ratio 20,00, IC del 95%: 0,93 a 429,90, participantes = 11, un ensayo; ácido ursodesoxicólico versus placebo: odds-ratio 1,22, IC del 95%: 0,68 a 2,17, participantes = 198, un ensayo; vancomicina versus placebo: no estimable porque no hay eventos en ninguno de los dos grupos, participantes = 29, un ensayo.

Eventos adversos (número): *Estimaciones del efecto:* ciclosporina versus placebo: cociente de tasas 2,64, IC del 95%: 0,99 a 7,03, participantes = 26, un ensayo; esteroides versus placebo: cociente de tasas 3,32, IC del 95%: 0,71 a 15,62, participantes = 11, un ensayo; ácido ursodesoxicólico más metronidazol versus ácido ursodesoxicólico: cociente de tasas 2,36, IC del 95%: 0,98 a 5,71, participantes = 71, un ensayo.

Calidad de vida relacionada con la salud: ácido ursodesoxicólico versus placebo: diferencia media 1,30, IC del 95%: -5,61 a 8,21, participantes = 198, un ensayo (Short Form (SF)-36 General Health Scale).

Resultados secundarios

Los estudios no aportaron evidencia de diferencias en los beneficios clínicos, como la reducción de la necesidad de trasplante de hígado o la reducción de la proporción de incidencia del colangiocarcinoma. Un pequeño ensayo (29 participantes) que comparaba la vancomicina con el placebo no informó de ninguna malignidad, ni de descompensación hepática, ni de trasplante de hígado en ninguno de los dos grupos después de un período de seguimiento muy corto de 12 semanas después del tratamiento. Ninguno de los ensayos restantes informó claramente de otros beneficios clínicos como la disminución del desarrollo de todas las malignidades, el cáncer colorrectal, la descompensación hepática, el tiempo de descompensación hepática, el tiempo de trasplante de hígado o la necesidad de una colecistectomía para permitir comparaciones entre las diferentes intervenciones.

Fuente de financiación: Quince ensayos informaron sobre su fuente de financiación; tres de ellos fueron financiados por terceros sin intereses creados en los resultados del ensayo, y 12 fueron financiados en parte o en su totalidad por las empresas farmacéuticas.

Conclusiones de los autores

En la actualidad no hay evidencia suficiente que demuestren las diferencias en las medidas de eficacia, como la mortalidad, la calidad de vida relacionada con la salud, la cirrosis o el trasplante de hígado, entre cualquier intervención farmacológica activa y ninguna intervención. Sin embargo, los ensayos tenían un alto riesgo de sesgo e incluían un número reducido de participantes, tenían períodos de seguimiento cortos y comunicaban pocos resultados clínicos. Existe una necesidad urgente de identificar un tratamiento médico eficaz para la colangitis esclerosante primaria a través de ECA bien diseñados con un seguimiento adecuado que tengan como objetivo identificar las diferencias en los resultados importantes para las personas con colangitis esclerosante primaria.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamiento médico para personas con colangitis esclerosante primaria

Antecedentes

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad que afecta a los conductos biliares. Los conductos biliares son tubos que transportan la bilis producida por las células del hígado. La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad relativamente poco común, con 1 de cada 10.000 personas afectadas. Es más común entre los hombres, y la mayoría de las personas reciben el diagnóstico entre los 30 y 50 años de edad. La colangitis esclerosante primaria puede provocar daños en el hígado, insuficiencia hepática y cáncer de las vías biliares, y disminuye la longevidad de la persona. Se han probado varios tratamientos médicos para la colangitis esclerosante primaria. La mejor manera de tratar a los pacientes con colangitis esclerosante primaria sigue sin estar clara. Se intentó resolver este problema mediante la búsqueda de los estudios existentes sobre el tema. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados cuyos resultados se informaron hasta febrero de 2017. Sólo se incluyeron ensayos en los que los participantes no se habían sometido a un trasplante de hígado antes de participar en el ensayo. Además de utilizar los métodos estándar de Cochrane, que permiten la comparación de sólo dos tratamientos a la vez (comparación directa), se planificó utilizar un método avanzado (metaanálisis en red) que permitiría la comparación de muchos tratamientos individuales diferentes según lo informado por los ensayos de investigación. Sin embargo, debido a la naturaleza de la información disponible, no fue posible determinar si los resultados del metanálisis de redes eran confiables. Por lo tanto, se utilizó la metodología Cochrane estándar.

Características de los estudios

Se identificaron 22 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2211 participantes que cumplieron los criterios de inclusión. Los participantes en estos ensayos fueron asignados al azar a 13 tratamientos diferentes. En la mayoría de los ensayos, se proporcionó un placebo (tratamiento simulado) como uno de los tratamientos. En los ensayos se aplicaron pocas restricciones, aparte de la confirmación de la colangitis esclerosante primaria, la evidencia del estancamiento de la bilis, que es un marcador temprano de la colangitis esclerosante primaria, la ausencia de insuficiencia hepática y la ausencia de cáncer. Sin embargo, sólo 11 ensayos (706 participantes) proporcionaron la información que se buscaba. Los ensayos restantes, que se realizaron en personas con colangitis esclerosante primaria, compararon diferentes tratamientos pero no comunicaron información importante sobre muertes, complicaciones, calidad de vida relacionada con la salud, insuficiencia hepática, trasplante de hígado o cáncer. A los participantes en la mayoría de estos ensayos se les hizo un seguimiento sólo durante tres meses a tres años. Sólo tres ensayos hicieron un seguimiento de los participantes durante más de tres años.

Fuente de financiación: Quince ensayos informaron sobre su fuente de financiación; tres de ellos fueron financiados por terceros sin intereses creados en los resultados del ensayo, y 12 fueron financiados en parte o en su totalidad por las empresas farmacéuticas.

Resultados clave

Las diferencias en cuanto a importantes beneficios clínicos, como la reducción de la mortalidad (muertes) en el seguimiento máximo, la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, la reducción de la necesidad de un trasplante de hígado o la reducción del desarrollo del colangiocarcinoma, fueron imprecisas en todas las comparaciones. Otros beneficios clínicos importantes, como la proporción de incidencia de todas las neoplasias, el cáncer colorrectal, la descompensación hepática, el tiempo transcurrido hasta la descompensación hepática y el tiempo transcurrido hasta el trasplante de hígado y la necesidad de una colecistectomía, no se informaron en ningún ensayo en un formato que pudiera analizarse para permitir la comparación entre los diferentes tratamientos. Actualmente no hay evidencia que indique que ningún tratamiento médico para la colangitis esclerosante primaria sea eficaz. Existe una necesidad urgente de identificar un tratamiento médico eficaz para los pacientes con colangitis esclerosante primaria mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados adicionales bien diseñados.

Calidad de la evidencia

La calidad general de la evidencia fue muy baja y todos los ensayos estuvieron en riesgo alto de sesgo, lo cual significa que existe la posibilidad de establecer conclusiones equivocadas que sobrestimen los beneficios o subestimen los efectos perjudiciales de un tratamiento o el otro debido a la forma en que se realizaron los ensayos.