



# Inhibidors del transportador ileal d'àcids biliars: nou tractament per a malalties colestàtiques

Dennisse Alejandra Moggia Morla<sup>1</sup>, Maria Mercadal-Hally<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pediatria i <sup>2</sup> Unitat d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic Pediàtric, Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## ■ Introducció

La síndrome d'Alagille és una malaltia d'afectació multiorgànica de base genètica deguda a la mutació de JAG1 o NOTCH2, caracteritzada a nivell hepàtic per una paucitat de la via biliar intrahepàtica. La colèstasi intrahepàtica familiar progressiva (CIFP) és un conjunt de malalties de causa monogènica caracteritzades per l'alteració del transport biliar intrahepàtic. Ambdues entitats tenen en comú que associen un deteriorament del flux biliar. La secreció alterada d'àcids biliars fa que s'acumulin al fetge, i això es relaciona amb l'aparició de pruija i inflamació, i amb el deteriorament progressiu de la funció hepàtica. El transportador ileal d'àcids biliars (IBAT, per les sigles en anglès) és una proteïna localitzada a la superfície luminal dels enteròcits de l'ili terminal (Fig. 1). Té com a funció recaptar els àcids biliars que aniran de nou cap al fetge, el que es coneix com a circulació enterohepàtica dels àcids biliars.

Fins ara, i per tal de disminuir aquesta acumulació patològica, en alguns pacients no cirròtics es proposava una derivació biliar quirúrgica. Aquest procedi-

ment pot normalitzar els nivells sèrics d'àcids biliars, reduir la pruija i l'afectació hepàtica i millorar la qualitat de vida, però té l'inconvenient de ser invasiu i pot anar acompanyat de complicacions (per exemple, infeccions, sagnat o malabsorció intestinal). Com a alternativa s'han desenvolupat recentment fàrmacs que bloquegen l'IBAT.

## ■ Exposició

Els fàrmacs inhibidors de l'IBAT bloquegen la circulació enterohepàtica dels àcids biliars i n'afavoreixen l'excreció per via fecal. Fins al moment s'han desenvolupat i aprovat dues molècules per usar-les en pediatria: odevixibat i maralixibat (Taula I). En estudis recents, tant l'odevixibat com el maralixibat han demostrat reduir la pruija i la concentració sèrica d'àcids biliars en pacients amb CIFP i amb síndrome d'Alagille.

L'àtrèsia de vies biliars (AVB), tot i que no es tracta d'una malaltia amb una base genètica coneguda, també presenta un flux anòmal d'àcids biliars. Per això s'ha postulat que la utilització dels inhibidors de l'IBAT podria reduir la remodelació hepàtica relacionada amb el procés colestàtic i alentir la progressió de la malaltia. De moment, però, l'estudi en fase IIb amb maralixibat de finals del 2023 EMBARK (NCT04524390) no va trobar resultats estadísticament significatius quant a la millora de la bilirrubina o els àcids biliars sèrics en aquests pacients. Els resultats d'un altre assaig clínic en pacients amb AVB, en aquest cas amb odevixibat i en fase III (BOLD, NCT04336722), encara estan pendents.

En qualsevol cas, són necessaris més estudis per valorar l'eficàcia dels inhibidors de l'IBAT a llarg ter-

### Correspondència

Dennisse Alejandra Moggia Morla  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
dennissealejandra.moggia@vallhebron.cat

Treball rebut: 12.09.2024 - Treball acceptat: 12.09.2024

Moggia-Morla DA, Mercadal-Hally M  
Inhibidors del transportador ileal d'àcids biliars: nou tractament per a malalties colestàtiques.  
Pediatria Catalana. 2024;84(3):151-2.

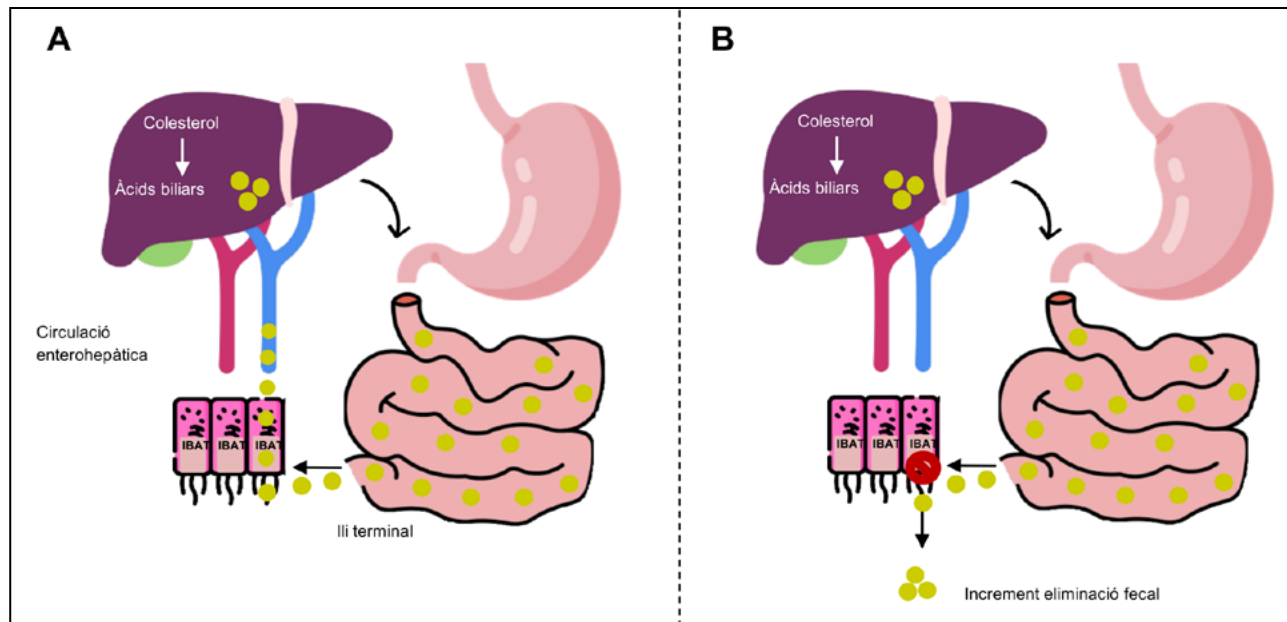


Fig. 1. Circulació enterohepàtica i mecanisme d'acció del transportador ileal d'àcids biliars (IBAT). La imatge A mostra la circulació enterohepàtica, que consisteix en la recaptació dels àcids biliars a través del transportador ileal d'àcids biliars (IBAT). L'acumulació dels àcids biliars al fetge es relaciona amb l'aparició de pruija i inflamació. La imatge B mostra l'efecte del bloqueig de l'IBAT, que afavoriria la secreció d'àcids biliars per via fecal.

**TAULA I**

**Fàrmacs inhibidors d'IBAT aprovats per usar-los en pediatria**

Fàrmacs	Dosi	Via d'administració i freqüència	Indicació	Fitxa tècnica	
				EMA	FDA
<b>Odexivibat</b>	Dosi inicial: 40 mcg/kg Als tres mesos es pot augmentar fins a 120 mcg/kg	Via oral Cada 24 hores	CIFP	≥6 mesos	≥3 mesos
			Sd Alagille	Pendent	≥12 mesos
<b>Maralixibat</b>	380 mcg/kg (Primera setmana a meitat de dosi)	Via oral Cada 24 hores	CIFP	Pendent	Pendent
			Sd Alagille	≥2 mesos	≥3 mesos

CIFP: colèstasi intrahepàtica familiar progressiva. EMA: Agència Europea de Medicaments (sigles en anglès). FDA: Administració d'Aliments i Fàrmacs dels Estats Units (sigles en anglès).

mini en les diferents possibles indicacions i avaluar si el tractament amb aquests fàrmacs pot aconseguir, per exemple, una disminució del requeriment de trasplantament hepàtic.

A diferència de molts altres fàrmacs, cal fer notar que els inhibidors de l'IBAT s'han estudiat inicialment en població pediàtrica i posteriorment s'ha traslladat també la investigació a la població adulta pel seu ús potencial en malalties com la colangitis esclerosant primària.

**Missatges clau**

- La inhibició farmacològica de la recirculació enterohepàtica d'àcids biliars ha demostrat millora de la pruija i disminució de la concentració sèrica d'àcids biliars en pacients pediàtrics amb algunes malalties colèstàtiques.

- En el moment actual estan aprovats l'odexivibat per a pacients amb CIFP a partir dels 6 mesos d'edat i el maralixibat per a pacients amb síndrome d'Alagille a partir dels 2 mesos.
- S'estan portant a terme estudis amb inhibidors de l'IBAT en altres entitats com l'AVB i malalties que afecten població adulta.

**Bibliografia**

1. Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, et al. Ileal bile acid transporter blockers for cholestatic liver disease in pediatric patients with Alagille Syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2022;11(24):7526.
2. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. Curr Opin Pediatr. Online 2024 Jun 14.
3. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. Lancet Child Adolesc Health. 2024;8(1):75-84.