



El criteri de Barcelona

L'epònim

Criteri de Barcelona. Variable bioquímica utilitzada per establir la resposta terapèutica en la cirrosi biliar primària. Estableix una resposta positiva clínicament rellevant quan hi ha una reducció de les concentracions plasmàtiques de les fosfatases alcalines superior al 40% del valor basal o la seva normalització un any després d'iniciat el tractament.¹

El criteri de Barcelona

La cirrosi biliar primària (CBP) és una malaltia relativament infreqüent, amb una prevalença variable entre 6,7 i 402 casos per milió i amb una presència més important als EUA i als països del nord d'Europa.² Sense tractament, la malaltia progressa a una greu afectació hepàtica que porta, en casos seleccionats, al trasplantament hepàtic com a únic tractament curatiu. Les possibilitats terapèutiques experimentaren un canvi important quan l'any 1987 es publicà el primer estudi que demostrava que l'àcid ursodeoxicòlic (AUDC) tenia un efecte positiu en la malaltia,³ mentre que estudis posteriors mostraren una millora de les proves bioquímiques de colèstasi i una reducció de la progressió histològica. No obstant això, no quedava clar si existia un efecte

real del tractament sobre la supervivència i la necessitat del trasplantament hepàtic.¹

Per respondre aquestes preguntes, Albert Parés, Llorenç Caballeria i Joan Rodés¹ (Figura 1) iniciaren un estudi amb 192 pacients amb CBP tractats amb AUDC durant un període mínim d'1,5 anys i màxim de 14 anys. La novetat més rellevant del seu estudi fou el criteri que triaren per establir si l'eficàcia del tractament suposava una millora del seu pronòstic.¹ Amb aquest fi triaren la resposta bioquímica manifestada en una reducció mínima del 40% en les concentracions basals de fosfatases alcalines després d'un any de tractament amb AUDC. Aquest valor es va triar després d'una anàlisi ROC que establia el valor de tall per a la millor sensibilitat i especificitat per l'òbit o el trasplantament hepàtic en els pacients que no normalitzaven els nivells de



Figura 1. Albert Parés, Llorenç Caballeria i Joan Rodés, autors de l'article on es va descriure el criteri de Barcelona.

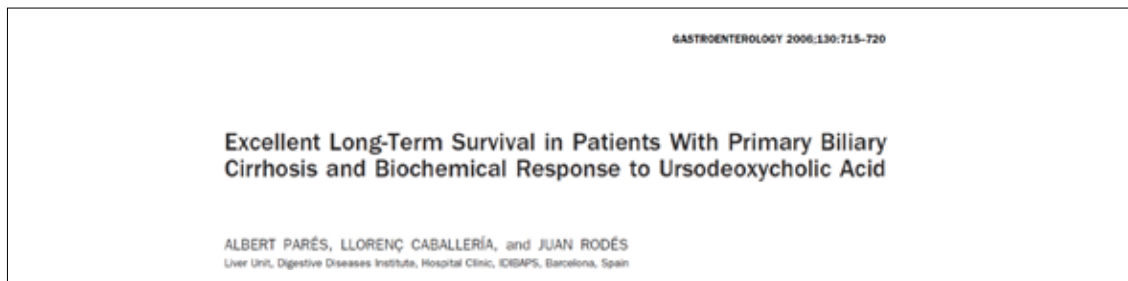


Figura 2. Article on s'establia el valor pronòstic de l'anomenat criteri de Barcelona.¹

fosfatases alcalines a l'any de començat el tractament.¹ Una anàlisi multivariada mostrà que els factors pronòstics de pitjor supervivència eren: estadi histològic avançat, albúmina basal inferior a 38 g/l i resposta bioquímica inadequada de les fosfatases alcalines després d'un any de tractament. Els autors acabaven amb la conclusió que «The good biochemical response to UDCA after 1 year is associated with a survival similar to that estimated for the matched control population, clearly supporting the favorable effects of this treatment in PBC».¹ En definitiva, la millora de les concentracions de fosfatases alcalines en el període esmentat era un bon marcador pronòstic de la supervivència dels pacients (Figura 2).

La possibilitat d'utilitzar aquest marcador interessà altres autors que treballaven també amb CBP. Corpechot et al.⁴ van ser els primers que van esmentar els «Barcelona criteria» per referir-se a la reducció de les fosfatases alcalines com a factor pronòstic de la resposta a l'AUDC (encara que hauria estat més adequat parlar de «Barcelona criterion» al ser aquest criteri únic i no múltiple). El seu estudi no tenia resultats similars als de Parés et al.¹ i conclouien que «This result strongly suggests that the decrease in serum alkaline phosphatases is not sufficient by itself to accurately predict the long-term outcome of patients with PBC under UDCA». Aquests autors preferien una combinació de bilirubina sèrica, fosfatases alcalines i aspartat aminotransferasa per predir la prognosi al tractament. Aquests criteris van ser més tard coneguts com «Paris criteria».²

Poc després, Kuiper et al.⁵ també utilitzaren el criteri de Barcelona (ara anomenat «Parés criteria») comparat amb el de Corpechot et al.⁴ ja esmentat

i el seu propi (criteri de Rotterdam, en aquest cas, basat en la normalització dels valors de bilirubina i/o albúmina sèriques), per avaluar quin mesurava millor el pronòstic. Els seus resultats mostraren, de forma gairebé previsible, que «The prognosis based in albumin and bilirubin levels is more accurate than prognosis based on changes on alkaline phosphatase level». Tot i això, el criteri de Barcelona funcionava bé en els individus amb estadis inicials de la malaltia. Per la seva part, Momah et al.⁶ van analitzar el valor de diversos marcadors bioquímics com a mesura d'eficàcia principal en els assaigs clínics en la cirrosi biliar primària. Compararen l'escala de risc Mayo,⁷ els criteris de París,⁴ el criteri de Barcelona,¹ el criteri de Rotterdam,⁵ el de Toronto⁸ i el seu (fosfatases alcalines $\geq 2 \times$ límit normal superior o bilirubina > 1 mg/dl als 12 mesos de tractament). La seva conclusió fou que la fosfatasa alcalina i la bilirubina eren bons marcadors pronòstics, que es podien utilitzar en el reclutament de pacients en assaigs terapèutics, però que els seus criteris eren els que podien identificar els pacients que podrien respondre millor al tractament. No obstant això, els criteris de Toronto també tenen els seus defensors.^{9,10}

Una revisió més recent² s'allunyava de la discussió entre ciutats per establir que «Regardless of the stage of disease, all these studies [els de Barcelona, París i Rotterdam] show a long term benefit of UDCA therapy in PBC in patients who have a biochemical response as defined by any of the previously mentioned criteria». Altres dues revisions també recomanen la utilització dels criteris bioquímics per avaluar la resposta terapèutica, sense recomanar-ne un per sobre de l'altre.^{11,12} Potser per això alguns autors prefereixen utilitzar el criteri de Barcelona, junt amb



els de París i de Toronto a la vegada.¹³ Altres, però, segueixen en la cerca d'un altre marcador, com per exemple l'índex de la relació entre l'aspartat transaminasa i les plaquetes per millorar l'estratificació del risc en aquesta malaltia com la predicció de la resposta al tractament amb AUDC.¹⁴

Un aspecte curiós: el criteri de Barcelona es confon de vegades amb el sistema d'estadificació del càncer hepàtic del Clínic de Barcelona,¹⁵ també descrit en aquesta sèrie eponímica.¹⁶ Els autors han trobat dos articles on es parla dels criteris de Barcelona per referir-se als del càncer hepàtic i no als de la prognosi de la cirrosi biliar primària.^{17,18} Aquest és un fet explicable per la coincidència que els autors d'ambdós treballen al mateix servei del mateix hospital i en malalties relativament properes. Els lectors han de conèixer aquest fet per no caure també en el parany d'un error fàcilment evitable.

Referències bibliogràfiques

1. Parés A, Caballeria L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130:715-20.
2. Lindor KD, Levy C. Primary biliary cirrhosis. A: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editors. *Zakim and Boyer's hepatology. A textbook of liver disease*. 6th ed. Filadèlfia: Elsevier Saunders; 2012. p. 738-53.
3. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Damis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet*. 1987;1:834-6.
4. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:871-8.
5. Kuiper EMM, Hansen BE, De Vries RA, Den Ouden-Muller JW, Van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009;136:1281-7.
6. Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liv Int*. 2012;32:790-5.
7. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999;19:115-21.
8. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalina R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;10:2186-94.
9. Zeniya M, Wada T. The therapeutic effect of UDCA is a factor in determining the prognosis of primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2014;49:1438-9.
10. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, Chan LL, Atkinson EJ, de Andrade M, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol*. 2014;49:1414-20.
11. Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. *Hepatol Res*. 2014;44(Suppl S1):71-90.
12. Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:282-301.
13. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35:636-41.
14. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol*. 2014;60:1249-58.
15. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
16. Baños JE, Guardiola E. Eponímia mèdica catalana. El sistema d'estadificació del càncer de fetge del Clínic de Barcelona. *Annals de Medicina*. 2011;94:168-74.
17. Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Fiorentino M, Cescon M, Golfieri R, et al. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1780-6.
18. Guevara Casallas LG. Cuando considerar un paciente para trasplante hepático. *Rev Col Gastroenterol*. 2005;20:19-25.